

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2022 årgång 34



Rapporter från EHA
Transplantationskoordinatorm
Bastubad och hälsa

NYFIKEN PÅ?



Amgen startar en helt ny digital programserie: **NYFIKEN PÅ?**

Programserien vänder sig till dig, verksam inom hematologi som är nyfiken på att veta mer om aktuella ämnen inom **HEMATOLOGI**. I varje **20 MIN** program varvas **INTERVJUER** med **DISKUSSIONER** och **PATIENTFALL** inom olika hematologiska områden.

**NÄSTA PROGRAM TORSDAG
29 SEPTEMBER 12.30 - 12.50:**

**NJURTRANSPLANTATION
FÖR MYELOMPATIENTER I REMISSION**



Cecilie Hveding Blimark,
överläkare vid myelomteamet på
Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg

KOMMANDE PROGRAM HÖSTEN 2022:



BENHÄLSA VID MYELOM
20 oktober 12:30 - 12:50
Ulf-Henrik Mellqvist,
docent, överläkare
Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås



ITP - UPPDATERING AV RIKTLINJER
24 november 12:30-12:50
Hans Wadenvik,
docent, överläkare
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

SCANNA QR koden för att anmäla dig till
NYFIKENPÅ?



AMGEN®

OHE

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

Ansvarig utgivare och redaktör: Jan Samuelsson
jan.samuelsson(a)regionostergotland.se

Layout: Maria Samuelsson, Profitera BMC AB

Annonser: Maria Samuelsson, maria(a)profilera.se

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

Maria Liljeholm (ordförande)
Norrlands universitetssjukhus Umeå
E-post: maria.liljeholm(a)regionvasterbotten.se

Franz Rommel (ordförande elect)
Universitetssjukhuset i Linköping
E-post: Franz.Rommel(a)regionostergotland.se

Johan Theander (sekreteraret)
Skånes universitetssjukhus Lund
E-post: johan.theander(a)skane.se

Emma Bergfelt Lennmyr (sekreterare elect)
Akademiska Sjukhuset Uppsala
E-post: emma.bergfelt.lennmyr(a)akademiska.se

Kajsa Jönzén (skattmästare)
Hudiksvalls sjukhus
E-post: kajsa.jonzen(a)regiongavleborg.se

Thomas Silfverberg (skattmästare elect)
Falu lasarett
E-post: thomas.silfverberg(a)regiondalarna.se

Cecilia Karlström (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: cecilia.karlstrom(a)sll.se

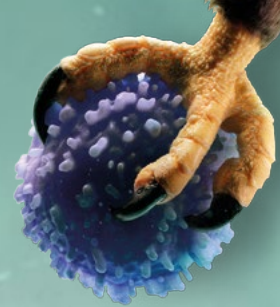
Magdalena Kättström (övrig ledamot)
Universitetssjukhuset Örebro
E-post: magdalena.kattstrom(a)regionorebrolan.se

Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Kajsa Jönzén
Fjällstigen 1B
82442 Hudiksvall
SFHs organisationsnummer är 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	8
Kallelse årsmöte	10
Valberedningens förslag till nya styrelseledamöter	10
På gång i föreningen	13
Rapport från SLS fullmäktigemöte	15
Hema hos	16
Transplantationskoordinator - en spjutspetskompetens inom Hematologi	19
Rapport från ALL registret	22
Svenska presentationer på EHA	25
Stipendierapporter från EHA	32
Skapande fritid – Bastubad och hälsa	57
Avhandlingar	65
Aktuella artiklar	66
Kalendarium	75

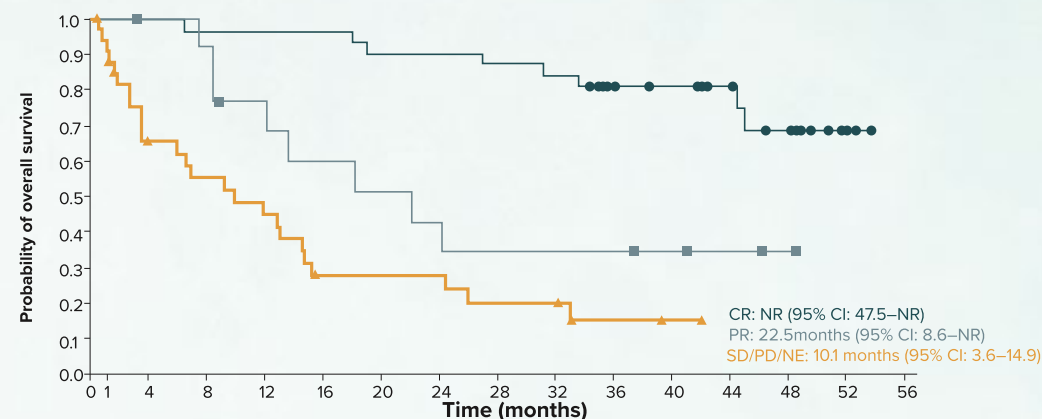




MINJUVI[®] (TAFASITAMAB): NEW TREATMENT IN NTE R/R DLBCL

Survival confirmed with MINJUVI[®] plus lenalidomide in non-transplant eligible (NTE) R/R DLBCL, with 3-year follow-up¹

Estimated overall survival (OS) at median 42.7-month follow-up¹



Median OS: 33.5 months
(n=80; 95% CI: 18.3–NR)

An estimated 81.3% of patients with a CR were alive at 36 months¹

Number of patients still at risk

	0	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
CR	32	32	31	31	31	29	29	28	27	22	18	14	9	4	0	0
PR	14	13	12	9	7	6	5	4	4	4	3	2	1	0	0	0
SD/PD/NE	34	20	16	14	7	7	7	5	5	2	1	0	0	0	0	0

Figure: Adapted from Düll J, et al. Haematologica. 2021;106.



SE/MJVI/P/21/0001, December 2021

1. Düll J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. 2021;106.

Indication: Minjuvi[®] is a CD19 directed Fc-enhanced antibody indicated in combination with lenalidomide followed by Minjuvi monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for, or refuse autologous stem cell transplant (ASCT).
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; NE, not evaluable; NR, not reached; NTE, non-transplant eligible; OS, overall survival; PD, disease progression; PR, partial response; R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Minjuvi (tafasitamab), 200 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx. EF. ATC-kod: L01FX12 Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande eller refraktärt diffus storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma och har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. Patienter bör hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Patienter bör rådas att kontakta sina vårdgivare om de upplever tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner inom 24 timmar efter infusionen. Förmedicinering bör administreras till patienter innan tafasitamab-infusionen påbörjas. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen avbrytas eller avslutas och lämplig medicinsk hantering bör sättas in. Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig och/eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi. Fullständigt blodcellantal bör monitoreras under hela behandlingen och före administrering av varje behandlingscykel. Beroende på

reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen skjutas upp. Se lenalidomids SmPC för dosjustering. Neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats under behandling med tafasitamab. Administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktorer (G-CSF) bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni av grad 3 eller 4. Symtom eller tecken på infektion bör förväntas, utvärderas och behandlas. Trombocytopeni har rapporterats under behandling med tafasitamab. Uppehåll med samtidig läkemedelsbehandling som kan öka risken för blödning bör övervägas. Patienter bör rådas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på blåmärken eller blödning. Dödliga och allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, förekom hos patienter under behandling med tafasitamab. Patienter som har en aktiv infektion bör endast få tafasitamab om infektionen behandlas på lämpligt sätt och är väl kontrollerad. Patienter med historia av återkommande eller kroniska infektioner kan löpa större risk för infektion och bör monitoreras regelbundet. Patienter bör rådas att kontakta vårdgivare vid feber eller andra tecken på potentiell infektion. Patienter med stor tumörbörda och högproliferativa tumörer kan löpa större risk för tumöryllyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumöryllyssyndrom observerats under tafasitamab-behandling. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer bör vidtas före behandling med tafasitamab. Patienter bör monitoreras noggrant för tumöryllyssyndrom under behandling med tafasitamab. Säkerheten vid immunisering med levande vaccin efter tafasitamab-behandling har inte undersökts och vaccinering med levande vaccin rekommenderas inte i samband med tafasitamab-behandling. MINJUVI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som får tafasitamab och detta bör beaktas vid körning eller användning av maskiner. **Hjälpämnen:** Detta läkemedel innehåller 37,0 mg natrium per 5 injektionsflaskor, vilket motsvarar 1,85 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för vuxna. **Graviditet och amning:** Fertila kvinnor bör rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med tafasitamab och under 3 månader efter avslutad behandling. Tafasitamab rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Kvinnor bör rådas att inte amma under tafasitamab-behandlingen och under åtminstone 3 månader efter den sista dosen. **Kontakt:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. För mer information och pris se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén: 2022-03-30.

Ledare



I Visby i oktober avgår Maria Liljeholm, Johan Theander och Kajsa Jönzén från sina poster i styrelsen. Maria sitter dock kvar ett år som fd ordförande som stöd för den nya eminenta styrelsen. Två år går fort men sällan har nog en styrelse utträttat så mycket som den nuvarande. Maria sammanfattar allt arbete som styrelsen utfört de sista åren i sitt ordförandeord. Jag är övertygad om att alla SFH medlemmar tackar för alla styrelseladmöters fina insats. Det finns fortfarande möjlighet att anmäla sig till det fina programmet under fortbildningsdagarna. Kallelse till årsmöte och valberedningens förslag till ny styrelseledamot finns redan anslaget på hemsidan.

SFH:s initiativ att dels dela ut stipendier efter avlagd specialistexamen, dels det nya stipendiet där en senior specialist reste till EHA tillsammans med en ST kollega har verkligen givit god utdelning. Förutom alla livliga och givande diskussioner på plats har alla inblandade också mycket förtjänstfullt bevakat olika delar av kongressen varför de rapporter du kan ta del av verkligen täcker alla viktiga områden som kongressen bjöd på, och som vanligt en genomgång av svenska presentationer. Thomas Silfverberg hade hittat ett kul hotell på kort avstånd från mässan där vi alla kunde bo. Thomas har också uppmärksammat oss på ett nytt EHA projekt som precis har startat kallat "Lighting the Flame" som syftar till att inspirera kandidater, AT-läkare eller motsvarande som är intresserade av hematologi. Genom att anmäla sig på EHAs hemsida (<https://ehaweb.org/education/lighting-the-flame/>) kan man få kontakt med hematologspecialister runtom i Europa som kan berätta mer om hur det är att arbeta som hematolog i andra europeiska länder. Det planeras även ett internat/retreat sannolikt under kommande år. Träffar ni en ung (blivande) kollega som är intresserad av hematologi kan ni tipsa om detta! Janaki Brolin och Gunnar Birgegård medverkar aktivt i EHA:s Examination-Curriculum kommittén. En grundlig bearbetning och uppdatering av European Hematology Curriculum planeras och den nya versionen kommer att bli klar i februari 2023. En del har hänt främst inom immunterapi och molekylär diagnostik, och målet är att uppdatera Curriculum

sektioner med hänsyn till dessa nya utvecklingar. Kommittén ansvarar också för utformning och utgivning av EHA Exam samt progresstest varje år. Antal nyblivna hematologer som skriver EHA Exam ökar för varje år och i år var det över 200 läkare från Europa och Asien som skrev tentamen. Progresstestet som ges ut två gånger per år ökar i popularitet och det är fler nu som väljer att skriva tentan båda gångerna under ett år - ett utmärkt sett att testa att man verkligen har fyllt sina kunskapsluckor. Vad jag har förstått är den pedagogiska kvalitén på EHA:s progresstest nu högre än det test som SFH har jobbat med i många år. Min högst personliga reflexion blir därför om det inte kanske dags för Sverige att bli mer aktiva inom det europeiska samarbetet och utnyttja detta verktyg fullt ut? Något för dig som handledare att diskutera med dina ST kollegor.



Det är alltid extra roligt när man hittar en publikation med stort svenskt bidrag som omedelbart påverkar den kliniska vardagen. Ett sådant arbete är publikationen i NEJM online 12 juli (Bernard E et al) om det nya prognostiska scoret IPSS-M vid MDS, där Maria Creignou och Eva Hellström-Lindberg gjort stora bidrag. Genom integration av molekyllära data med kliniska variabler förfinas prognosbedömningen avsevärt. Gruppen har publicerat en länk där man kan beräkna score för sin aktuella patient;

<https://mds-risk-model.com>. Det är enkelt att fylla i och går fort att använda. Jag fick själv nyligen ont i magen när en av mina nya patienter med MDS 5q- och få BM blaster också visade sig ha en ASXL1 mutation. Men genom att använda IPSS-M fick jag och patienten snabbt besked att i denna situation spelar ASXL1 liten roll. Detta och många andra fina arbeten samt Simon Pahnkes viktiga avhandling om donatorer vid stamcellstransplantation kan du läsa om i detta nummer.

Förutom ovanstående kan du läsa den andra artikeln i serien om våra viktiga hematologisköterskor, denna gång transplantationskoordinatören. Dessutom en rapport från ALL registret och hur du kan berika din fritid och hälsa med bastubad.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Gowthami Rajendran, Linköping, Albert Sigurdsson, Lund, Inel Smaili, Göteborg. Associerade: Noha Al-Haddad, BMA, Carolina Brünner Takeda, Anna Deleskog, Takeda, Moa Ekstrand, Sjuksköterska.

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



- för vuxna patienter med primär ITP som svarat otillräckligt på inledande behandling med kortikosteroider och immunglobuliner

Nplate® (romiplostim) Rx, ATC-kod: B02BX04. Pulver till injektions vätska, lösning 125 µg, avsedd för barn, Ej förmån (EF). Pulver till injektionsvätska, lösning 250 µg, 500 µg omfattas idag av läkemedelsförmånerna för vuxna patienter (F)

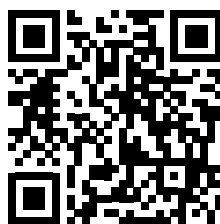
Indikationer: Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

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 hjälp ämne eller mot proteiner som härrör från *E. coli*. Amgen Jan 2021.

För mer information, läs produktresumé på www.fass.se

Skanna om du vill ta emot e-post från Amgen angående framtida aktiviteter, vetenskapliga uppdateringar och produktinformation som kan vara relevant för din verksamhet.



https://cloud.amgenmail.eu/se_consent

AMGEN®

Amgen Sweden Gustav III:s Boulevard 54,
Box 706, 169 27 Solna, 08 695 11 00.
www.amgen.com

SE-NPL-0522-00001 | maj 2022



Sommar blir höst - avslut och nystart!

Hundpromenad i sensommarmorgon. Dagg och svalare luft. Skira försommarfärger har glidit över i mörkare nyans. Naturen är mer stilla.

Dags att sammanfatta sommaren och ta sats inför hösten.

Det är en ansträngd vårsommar på flera håll i landet. Många regioner signalerar om brist på personal vilket leder till svårigheter att möta vårdbehov inom såväl slutenvården som öppenvård.

Det pusslas efter bästa förmåga men ändå nås vi dagligen av rapporter om stabslägen, stora överbeläggningar, inställd vård och indragna semestrar. Dessutom vet vi att många av svårigheterna, framför allt bristen på personal, inte är alls bara en sommarfråga. Pandemin har blottlagt flera svagheter inom många sektorer, inte minst vården.

Hur vi ska klara kompetensförsörjningen är en ödesfråga som jag hoppas ges både det utrymme och de nyanser som krävs i politiska samtal, inte bara inför höstens val. Genom att vi är medlemsförening i svenska läkarsällskapet (SLS) har vi möjlighet att bidra till en starkare gemensam röst som jag hoppas blir hörd i den fortsatta sjukvårdsdebatten. Den nya organisationen i SLS håller på att ta form och det är viktigt att vi är med och lär oss hur vi kan använda oss av, och bidra till, sällskapet. Längre fram i tidningen kan du läsa en rapport från SLS fullmäktige och de frågor som avhandlades där.

Det har också blivit dags att sammanfatta två års mandatperiod som SFHs ordförande. Det har varit två roliga, intensiva och lärorika år tillsammans med alla som bidrar till föreningens verksamhet. Styrelse, OHE-redaktion, utskott, diagnosgrupper och kursansvariga för att bara nämna några. Stort tack för gott samarbete och för ert förtroende.

Styrelsearbetet har varit det slags grupparbete där alla bidrar och allting löper på, där idéer tar form och samtal leder framåt. Det är en speciell känsla att få vara en del av ett sådant sammanhang. Tillsammans har vi bollat idéer,

visioner och mål. Hanterat och funderat, strukturerat och formulerat, idésamlat och omvandlat. Grupparbete när det är som bäst helt enkelt.

Pandemin har förstås varit ständigt närvarande och vi har satt mycket fokus på att få så mycket som möjligt av föreningens aktiviteter att fortgå, restriktioner till trots. Vi har ställt om till web-baserad utbildning och fortbildning när så krävts men varit snabba på att återgå till fysiska möten när det bedömts bättre, på det sätt som det varit möjligt. Det vi lärt oss när det gäller distanslösningar ska vi ta med oss och fortsätta utveckla men vi får aldrig glömma vikten av mänskliga möten.

När vi startade upp mandatperioden för två år sedan kunde vi konstatera att föreningens utbud av aktiviteter vuxit enormt under det senaste decenniet. För att skapa förutsättningar för att föreningens verksamheter ska kunna fortgå i sin högkvalitativa form har vi därför jobbat med att ta fram arbetsbeskrivningar och tydlig ansvarsfördelning för pågående arbeten och aktiviteter. Vi hoppas att detta ska underlätta arbetet för kommande styrelser.

Vi har velat sätta fokus på det vardagsnära lärandet och inrättade förra året ett stipendium till årets utbildare. Ett ärofyllt pris som jag hoppas att ni nominerar till även i år!

För att på ett strukturerat sätt arbeta med fortbildning har vi tagit fram ett fortbildningsverktyg. Vår förhoppning är att det kan bli ett bra stöd för såväl arbetstagare som chef i planering och uppföljning av kompetensutveckling, på individ och gruppnivå.

Under året har vi lanserat en månatligt återkommande web-baserad föreläsningsserie som varit mycket uppskattad. Upp emot 80 uppkopplingar har tagit del av utbildningen varje gång.

Med målet att främja kombinationen av fortbildning, utbildning och nätverkade anordnade vi i år en gruppresan till EHAs kongress i Wien. Par om specialist och ST-läkare har bevakat varsitt område och rapporterar längre fram i denna tidning.

Vi har velat skapa samtal om vår arbetsmiljö och kunde under förra året, med hjälp av 167 enkätsvar, analysera och fundera kring vardagen som hematolog. Majoriteten av de svarande rekommenderade såväl arbete som hematolog som den egna arbetsplatsen. Det framgick också att kollegialt stöd och nationellt nätverk är viktiga ingredienser för att vi ska må bra på jobbet.

I skenet av det ansträngda läge som vården befinner sig i så hoppas vi att liknande undersökningar kan genomföras framöver. För att väcka frågor och följa eventuella förändringar kring hur vi mår i vår arbetsvardag. Om vi ställer frågorna är det lättare att hitta lösningarna.

Vi har velat stödja den benigna hematologin som ju inte haft möjlighet att ta del av de satsningar som den nationella cancerstrategin lett till på det maligna området. En samlande diagnosgrupp är nu under bildande och kommer att hålla ett första möte i Visby i oktober.

Vi har velat synliggöra föreningens arbete bland annat genom OHE och hemsidan men också genom nyhetsbrev och Instagram, där vi lagt upp påminnelser om aktiviteter och lyft kollegor som på olika sätt främjar hematologin. Vi genomför också ett försök med att inrätta lokala representanter på sjukhus runtom i landet.

På årets fortbildningsdagar kommer vi att närvara i en del av utställningen så att du lätt kan samtala med styrelsen och komma med idéer eller synpunkter på SFHs verksamhet.

Jag hoppas vi ses där!

Snart övergår sensommar i höst. Klar luft och sprakande höstfärger. Skolstarter, studenter, arbetsdagar och fritidsaktiviteter som rullar i gång.

Ta hand om er i vardagarna – de är ju de flesta i livet!

Maria Liljeholm
Ordförande ytterligare en liten tid

Kallelse till årsmöte i SFH

torsdagen den 6/10 2022 kl 16:30

Wisby Strand, Visby

§1 Val av ordförande och sekreterare för mötet

§2 Val av justeringspersoner (2st)

§3 Styrelsens verksamhetsberättelse

§4 Ekonomiskt bokslut

§5 Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet.

§6 Val av styrelseledamöter, se valberedningens förslag

§7 Val av revisorer, se valberedningens förslag

§8 Val av valberedning

§9 Val av ledamöter till Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling

§10 Förslag på stadgeändring

§11 Årsavgiftens storlek

§12 Övriga frågor

§13 Nästa årsmöte

Välkomna!

Maria och Johan

SFHs valberedning bestående av Gunnar Juliusson, Birgitta Lauri och Bertil Uggla lämnar följande förslag till nya styrelseledamöter:

Yngre ledamot: Daniel Moreno Berggren (mandatperiod 3år)

Övrig ledamot: Anneli Enblom-Larsson (mandatperiod 3 år)

Revisorer:

Per Axelsson, Helsingborg (omval 1år)

Anna Lübking, Skånes Universitetssjukhus (nyval 1år)

Styrelsens förslag till valberedning:

Bertil Uggla (omval), Gunnar Juliusson (omval), Kristina Myhr Eriksson (nyval)



Getting ahead of cancer together



GSK AB
Box 516, 169 29 Solna
Tel. 08-638 93 00
se.gsk.com

©2022 GSK eller dess licensgivare.
Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
PM-SE-ON-ADVT-220001, 202207

På gång i föreningsarbetet - en ögonblicksbild!

Fortbildningsdagar 2022

Fortbildningsutskottet med Anders Aldrin som lokalt ansvarig hälsar oss välkomna till årets fortbildningsdagar i Visby 5-7/10 2022. Information om hur du anmäler dig samt en fantastisk agenda hittar du på hemsidan.

Vi vill påminna alla om att skicka in vetenskapliga bidrag! Abstract skickas via länk på SFH:s hemsida före 1 september.

ST-läkares vetenskapliga arbeten kan här nå utanför den egna kliniken. Postrar som tidigare visats på internationellt möte kan presenteras för svenska hematologer. Till tio sådana presentationer finns stipendier knutna. Stipendiet täcker kongressavgift, resa och logi.

E-learning

Kollegorna på KS bjuder oss på "best of EHA" 7/92022. Mötet kommer att spelas in och finnas tillgängligt på hemsidan.

Benign hematologi

En sammanhållande nationell grupp för benign hematologi håller på att ta form. Arbetssätt och struktur kommer att tas fram i samband med möte i Visby, 4-5/10. Mer information hittar du på hemsidan. Anmälan skickas till cecilia.karlstrom@regionstockholm.se. Vi hoppas på högt deltagande och uppmanar alla som är intresserade att anmäla sig.

Utbildning och Fortbildning

Den nationella digitala föreläsningsserien har nu genomförts vid fyra tillfällen. Sändningstiden är var tredje torsdag i månaden kl 12:30-13:30. Föreläsningarna berör vardagsnära hematologi och upp till 80 uppkopplingar har följt utbildningen vid varje tillfälle. Vi kommer att utvärdera projektet under hösten och jobbar på en fortsättning. Information om nästa tillfälle kommer på hemsida och Instagram.

Stipendium

SFH fortsätter att utlysa stipendium att nyttja för fortbildning av olika slag. En sammanfattning av aktuella

stipendier hittar du på hemsidan under fliken utbildning/föreningens resestipendier.

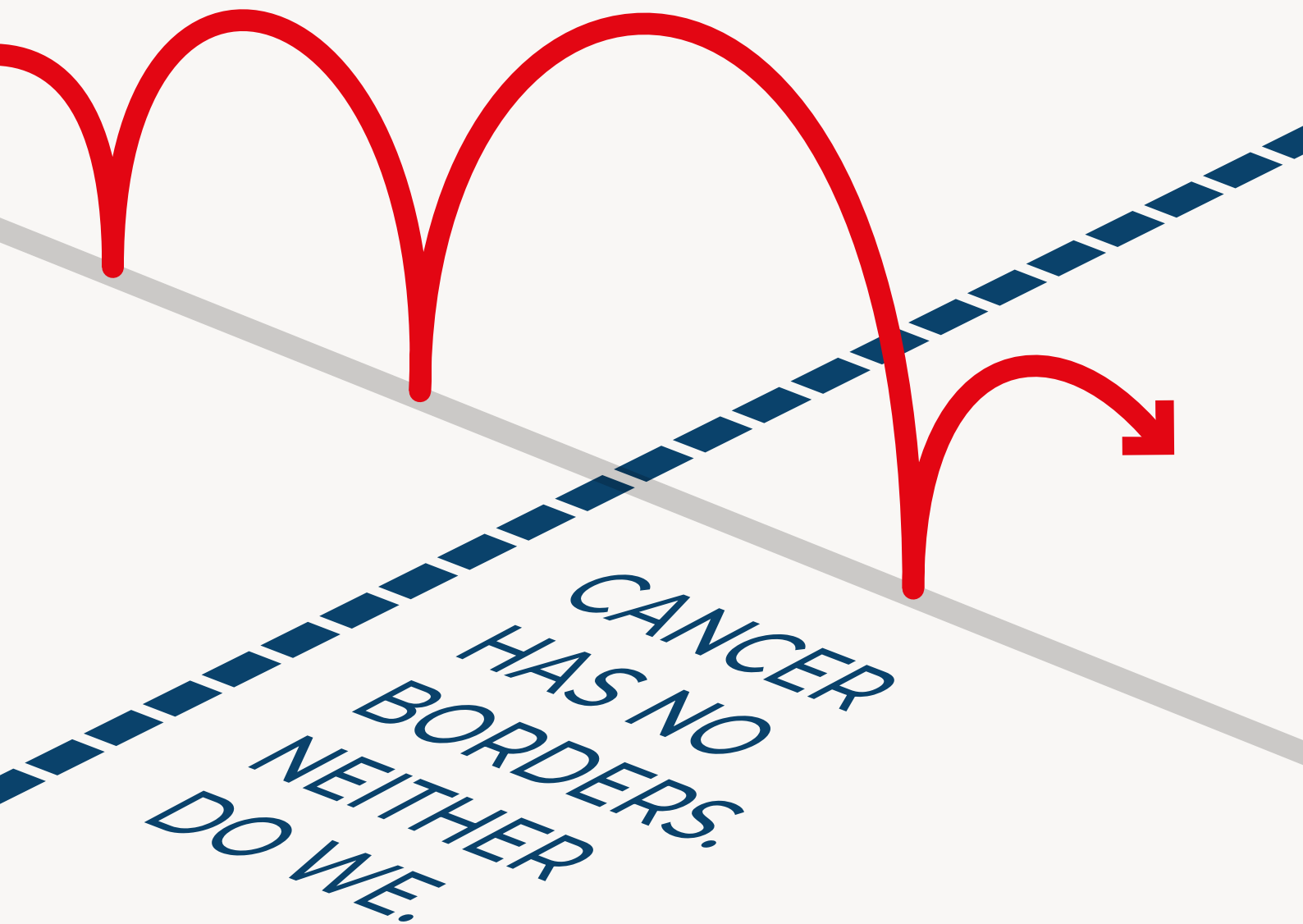
Förra årets instiftade stipendium till "årets utbildare" lanseras även i år. **Kom ihåg att nominera någon som du tycker bidrar till den viktiga vardagsnära hematologiska utbildningen, sista dag för nomineringen är 15 september.** Stipendiet delas ut i samband med fortbildningsdagarna.

Kommunikation

Försök pågår med att inrätta lokala representanter som kan lyssna in viktiga frågor från medlemmarna. Syftet är att underlätta dialog mellan styrelsen och alla medlemmar över landet. Dessutom hoppas vi att detta kan locka och underlätta för hematologer över landet att vara aktiva i föreningen.

Under året kommer vi att skicka ut nyhetsbrev vid fyra tillfällen. Hittills i år har vi skickat ut två, ett i januari och ett i april.

På årets fortbildningsdagar kommer vi att närvara i en del av utställningen så att du lätt kan samtala med styrelsen och komma med idéer eller synpunkter på SFHs verksamhet.



CANCER
HAS NO
BORDERS.
NEITHER
DO WE.

BeiGene finns för att göra skillnad i människors liv. Det gör vi genom att förbättra behandlingsresultat och öka människors tillgång till högkvalitativ cancerbehandling – över hela världen. Vi är ett globalt helintegrerat bioteknikföretag med fokus på att leverera de bästa och mest innovativa behandlingsalternativ som finns på marknaden, hela vägen från forskning till patient.

Vill du veta mer? Kontakta oss på nordics@beigene.com



BeiGene Sweden AB
c/o Convendum
Gävlegatan 16
113 30 Stockholm
nordics@beigene.com

Rapport Svenska Läkaresällskapets fullmäktigemöte 17/5 2022

Under våren deltog SFH för andra gången i SLS fullmäktigemöte, det högsta beslutande organet inom SLS verksamhet. SFH är en av 52 medlemsföreningar och har tre mandat vid fullmäktigemötet. I år var det även möjligt att delta fysiskt, men då det sammanföll med styrelsens internat utanför Lund fick det istället bevakas digitalt från de skånska slätterna.

En motion som engagerade många och som ledde till intensiva diskussioner var hur SLS nämnd, arbetsutskott och kansli ska samverka med SLS medlemsföreningar samt hur SLS arbetsutskott ska leda och styra SLS kansli. Målet med motionen, som skrevs av styrelseordföranden från flera medlemsföreningar inklusive SFH, var att påpeka behovet av avstämningar och möjligheten att påverka prioriteringar inom SLS. Där framgick även att medlemsföreningarna önskas ge ett större inflytande gällande möjligheten att påverka beslut om inriktningen i SLS påverkansarbete.

Åsikterna gick isär när det gällde hur ökad samverkan med SLS och även med andra föreningar på bästa och snabbaste sätt skall utvecklas, men det fanns en samstämmighet om vikten av samverkan och demokratiska strukturer i organisationen. Utvecklandet av SLS ordföranderåd nämndes som ett viktigt forum för dialog där föreningarna ges möjlighet att diskutera och påverka verksamheten. Utvärderingen av medlemsreformen påbörjas under 2023 och SLS ska även se över hur föreningarna tidigt skall kunna ge synpunkter på verksamhetsplanen.

På fullmäktigemötet redogjordes det även för pågående uppdrag och programverksamheter inom SLS. Nya upp-

drag definierades, exempelvis ett projekt kring ansvar för patientens läkemedelsbehandling och därmed för läkemedelslistan i patientjournalerna.

SLS fokuserar på tre prioriterade områden; läkares fortbildning, vård efter behov och professionell roll i utvecklingen av hälso- och sjukvården. Under våren har SLS haft en satsning kring läkares fortbildning och har efter en utredning föreslagit att regeringen ger Socialstyrelsen i uppdrag att utreda och förtydliga arbetsgivarens ansvar. Utöver detta diskuterades även den viktiga frågan om hur professionen skall påverka riktningen i frågor som rör sjukvårdens styrning och organisation.

Flera arbetsgrupper redogjorde för sina arbeten under året, däribland arbetsgruppen för "kloka kliniska val" som även bjöd in till en workshop i höst. SFH kommer att vara representerat på det mötet och hoppas få inspiration till att arbeta vidare med dessa frågor.

Känslan efter årets fullmäktigemöte är att viktiga satsningar pågår och att det finns en stor kraft och ett engagemang bland medlemmarna. SFH fortsätter att bevaka och diskutera frågan hur vi på bästa sätt skall samverka med SLS framöver. Tydligt är dock att vi som förening har möjlighet att när som helst uppmärksamma nämnden på frågor som är relevanta i vår verksamhet. Vi i styrelsen önskar fortlöpande ha en dialog med våra egna medlemmar samt medlemmar i fullmäktige för att definiera och identifiera de frågor som ska vara i fokus inför kommande fullmäktigemöten. Hör gärna av er till styrelsen med tankar och synpunkter.

/styrelsen genom Magdalena Kättström

Inbjudan till uppstartsmöte för Benign hematologi - bildande av ny nationell grupp Plats Hotell Clarion Wisby, 4-5 oktober

Praktisk information

Mötet inkl måltider är kostnadsfritt, resa och logi står deltagarna för. Anmälan sker till Cecilia Karlström, cecilia.karlstrom@regionstockholm.se, sista anmälningsdag 4/9.

För mer information se kalendarier på hemsidan.

Hema hos 5 frågor till...



Heléne Hallböök
Docent, överläkare
Akademiska sjukhuset

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En frisk Tobiasdonator

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Under min AT i Helsingborg blev jag placerad med några trevliga och extremt kompetenta hematologer och på den vägen blev det.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Tror inte det är en person utan flera!

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag hoppas precisionsmedicin och de riktade terapierna revolutionerat behandlingen för ännu fler diagnoser.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Kombinationen mellan tillgång till avancerade behandlingar och att få följa patienter över tid.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha för en hematolog?

Att kunna behålla nyfikenhet och intresse – så man fortsätter hänga med i allt som händer.



Staffan Ericson
ST-läkare i hematologi
Norrlands universitetssjukhus

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Jag kan nämna två nu pensionerade Umeå-kollegor. Karin Forsberg som såg klokt och klarsynt på vad sjukvården kan göra och vad den bör göra. Berit Markevärn som visade att jobbet blir bättre gjort och bra mycket roligare med långsiktig kontinuitet.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Om jag tippar på fler läkemedel och färre vårdplatser är det väl ingen högoddsare.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Blodet är den mest mystiska och mångtydiga av kroppens pusselbitar. Blodet är temperament och passion, släkt och arv, ödet och livet. Den pumpande hjärtmuskeln har sedan länge separerats från det andliga hjärtat, men i blodet förblir allt ett och flytande.

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

”Om jag nu börjar med cellgifter, får jag då kissa i trädgårdslandet?”

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

Lär känna dina patienter och dina kollegor så kommer du också lära känna sjukdomarna.

VID BEHANDLING AV ÅTERKOMMANDE
OCH REFRAKTÄRT MULTIPELT MYELOM


SARCLISA[®]
(isatuximab)

ÖKA MÖJLIGHETERNA FÖR DINA PATIENTER

Tillägg av SARCLISA till karfilzomib och dexametason (Kd) eller pomalidomid och dexametason (Pd) gav en signifikant förlängd PFS jämfört med enbart Kd eller Pd.^{2,3}

IKEMA: SARCLISA + Kd vs Kd (N=302)

mPFS NR^a
vs 19,15 mån för endast Kd
HR=0,531
(99% KI: 0,32, 0,89; P=0,0013)



**Förlängd
PFS¹**

ICARIA-MM: SARCLISA + Pd vs Pd (N=307)

mPFS 11,53 mån
vs 6,47 mån för endast Pd
HR=0,596
(95% KI: 0,44, 0,81; P=0,001)

^amPFS var inte nådd vid den prespecifierade interimanalysen vid 19 månader.²

Läs mer på Sarclisa.se

Vanligaste biverkningar¹⁻³

I ICARIA-MM, var de vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) neutropeni (46,7 %), infusionsrelaterade reaktioner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), övre luftvägsinfektion (28,3 %), diarré (25,7 %) och bronkit (23,7 %)

I IKEMA, var de vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) infusionsrelaterade reaktioner (45,8 %), hypertoni (36,7 %), diarré (36,2 %), övre luftvägsinfektion (36,2 %), pneumoni (28,8 %), trötthet (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkit (22,6 %) och ryggsmärta (22,0 %).

Referenser: 1. Sarclisa produktresumé 06/2021. 2. Attal M et al. Lancet 2019;394:2096-107. 3. Moreau P et al. Lancet. 2021;397(10292):2361-71

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SARCLISA[®] (isatuximab) 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx, EF ATC-kod: L01XC38. **Indikation:** Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen, och i kombination med karfilzomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling. **Dosering:** Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt i kombination med pomalidomid och dexametason eller i kombination med karfilzomib och dexametason. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För att minska infusionsrelaterade reaktioner ska patienten premedicineras före Sarclisa-infusion. Tät uppföljning av vitala tecken ska göras under hela infusionen. Neutropeni och ökad infektionskänslighet kan förekomma. För fullständig information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Sarclisa tillhandahålls av Sanofi AB, Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 06/2021

DESIGNAD FÖR ATT AVSLUTAS

Tidsbestämd kemofri kombinationsbehandling* med VENCLYXTO® i 1L och 2L vid KLL



* VENCLYXTO® i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
VENCLYXTO® i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

1. RCC i samverkan. Nationellt vårdprogram KLL version 6.0, 25 januari 2022.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Varningar och försiktighet: VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 21 juni 2021. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Transplantationskoordinator – en spjutspetskompetens inom Hematologi

Det skrivs mycket i media om vikten av karriärvägar för sjuksköterskor inom vården. Akademisk vidareutbildning premieras högt men det finns som bekant många andra kompetenser nödvändiga för att bedriva specialiserad vård men där formella kvalifikationer saknas. Vi skulle i detta nummer av OHE vilja uppmärksamma en sådan spjutspetskompetens – transplantationskoordinator.

I Uppsala jobbar Lena Svärd som transplantationskoordinator sedan verksamheten blev en egen enhet kring millennieskiftet. Lena fick på den tiden en hela två dagar lång introduktion när hon fick auskultera med en biomedicinsk analytiker på Stamcellslaboratoriet. Sedan dess har hon genomgått en drygt 20-årig vidareutveckling till fullfjädrad spindel i nätet för alla allogena (och de flesta autologa) blodstamcellstransplantationer i Uppsala-Örebro sjukvårdsregion. När denna intervju sker ska hon gå på en välförtjänt semester. Den ska förhoppningsvis innehålla både hundpromenader, vila och fysiskt arbete med ett nybyggt sommarhus på Gräsö i Roslagen.

Hur kom det sig att du började jobba på Hematologen i Uppsala?

Jag jobbade tidigare inom vård och omsorg både som biträde och undersköterska innan jag påbörjade sjuksköterskeutbildningen. I december '91 var det dags för praktik. Alla ville få plats på infektion och jag blev lottad till Hematologen, en viss besvikelse. Mot slutet av placeringen puttades jag bokstavligen in på avdelningschefens kontor och plötsligt var jag fast för resten av mitt yrkesliv. Efter jobb på avdelning och mottagning fick jag frågan om att börja jobba med transplantationsverksamheten och bli koordinator.

Vilka är en transplantationskoordinators viktigaste uppgifter?

Jag har ansvaret för patienterna fram till dess att det läggs in för transplantation och för alla blodstamcellsdonatorer. I Uppsala handlar arbetet mycket om att ha kontakt med regionerna och med de patienter som remitteras och ska sättas upp på väntelistan. Förutom det rent medicinska gällande vilka utredningar som ska



Lena Svärd, transplantationskoordinator i Uppsala. En stor del av hennes arbete handlar om samarbete med regionerna och att ha tät kontakt med patienterna inför inläggning.

göras och samordnas så håller jag patienterna uppdaterade om processen och hur planeringen fortskrider. Jag informerar och samordnar också utredning av släktingdonatorer och Tobiasregister-givare.

Är det några särskilda egenskaper som du tror är framträdande hos en koordinator?

En god hematologisk baskunskap är både viktigt och underlättar arbetet. Sen tror jag att man behöver vara

lösningsorienterad, tycka att det är roligt med logistik och gilla att ha många bollar i luften. Man måste ha ett visst ordningssinne, vara systematisk och noggrann med att följa de checklistor som numer är en självklar del av arbetet. Det är en viktig säkerhetsaspekt att aldrig frågå.

Ja, det senare blev extra aktuellt i samband med vår ackreditering enligt JACIE – kan du berätta vad det inneburit för ditt arbete?

Det var en mycket lång process men har som helhet blivit ett stort lyft för verksamheten. Det har strukturerat arbetet och gör att patientsäkerhetstänkets genomsyrar allt vi gör ännu tydligare än förr. Det mest konkreta är alla SOP:ar och checklistor som finns idag, vi har över 200 olika dokument.

Vad är det bästa med jobbet?

Den stora variationen av arbetsuppgifter. Jag jobbar väldigt självständigt men i nära samarbete med klinisk immunologi och våra hematologer. Dessutom har jag valt att ha kvar en hel del patientkontakt och tar prover på alla patienter och donatorer som kommer och förbereder dem till exempel inför skörd av blodstamceller. Jag har ungefär 20 % patientbunden tid under en arbetsvecka, resterande är administrativt arbete.

Hematologin utvecklas hela tiden – vilka förändringar är mest framträdande i ditt arbete om du jämför med för 20 år sedan?

En stor skillnad är att vi transplanterar äldre och sjukare patienter med mer komplexa behandlingar. Det är mer och fler omplaneringar av transplantationer än förr. Tillgången på donatorer är också en stor förändring där vi nu accepterar vissa mis-matcher och kan gå vidare med haploidentiska donatorer när registergivare saknas.

Fortbildning lyfts ofta fram som en viktig aspekt för att behålla sjuksköterskor – hur ser dina möjligheter till fortbildning ut?

Jag har åkt på EBMT några gånger. Men ännu mer givande för mitt arbete är ett nordiskt möte för transplantationskoordinatorer som hålls var- till vartannat år där vi utbyter kunskap och erfarenheter. Därutöver har



Lena Svärd i Hematologens nya lokaler dit verksamheten flyttade våren 2020.

vi kliniskgemensam fortbildning för både läkare och sjuksköterskor som erbjuds på vecko- eller månadsbasis.

Vad tror du mer kan öka arbetsglädjen och viljan att stanna på en arbetsplats?

Vi har hos oss ett tillåtande klimat, man får utrymme att testa nya idéer och blir lyssnad på. Därutöver har vi sedan många år, långt innan sjukhusövergripande projekt, daglig styrning där vi på mottagningen fördelar uppgifter och patienter så att arbetet ska flyta smidigt för alla. Jag tror på viss rotation mellan olika uppdrag och kanske också delade tjänster mellan avdelning och mottagningsarbete kan bidra till ökad kunskap och trivsel.

Om du skulle byta jobb – vad skulle du göra då?

Jag skulle aldrig byta!!

Tack Lena Svärd!

Vid pennan, Emma Lennmyr, Uppsala



Introducing a daily, oral treatment within ITP

With no food-type restrictions and no association with hepatotoxicity in clinical trials^{1,2,6}

Doptelet[®] (avatrombopag) is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins)¹ – offering several benefits:

- Doptelet[®] patients achieved a median of 12.4 cumulative weeks at or above target platelet levels ($\geq 50 \times 10^9/L$) without rescue therapy.²
- Tolerability similar to placebo, with no association with hepatotoxicity in clinical trials.¹⁻⁵
- The simplicity of oral treatment with no food-type restrictions.^{1,2}
- At day 8, Doptelet patients achieved a greater platelet response rate (65.6%) vs. placebo (0.0%)²
- TEAE: 4.3% per patient-week vs 6.6% with placebo.²

* TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.

Referenser: 1. Doptelet produktresumé, www.fass.se, 03/2021. 2. Jurczak W, *et al.* Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183(3):479-90. 3. Busnel JB, *et al.* A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014; 123(25):3887-94. 4. Terrault N, *et al.* Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018; 155(3):705-18. 5. Terrault N, *et al.* Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol.* 2014; 61(6):1253-9. 6. Cheloff AZ and Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med.* 2019; 10:313-21.

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, immunoglobuliner). 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 benmärgsretikulín. Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS). Grav leverfunktionsnedsättning. För fullständig information vid förskrivning se www.fass.se. Senaste översyn och uppdatering av SPC: 31 mars 2021.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Rapport från ALL-registret

Akut lymfatisk leukemi, ALL, är en ovanlig sjukdom hos vuxna med ca 50 nydiagnostiserade fall i Sverige per år. Medianålder vid diagnos är 53 år och behandlingen sker vanligtvis centraliserad till region- och universitetssjukhus enligt olika protokoll beroende på patientens ålder och undergrupp av ALL. Ett fåtal patienter innebär brist på prospektiva, randomiserade behandlingsstudier även internationellt, särskild för mindre subgrupper som Philadelphia positiv (Ph+) ALL, Burkitt leukemi eller T-ALL. Det svenska ALL-registret utgör således en viktig källa till kunskap och utvärdering av de svenska rekommendationer avseende behandling av sjukdomen samt för registerforskning.

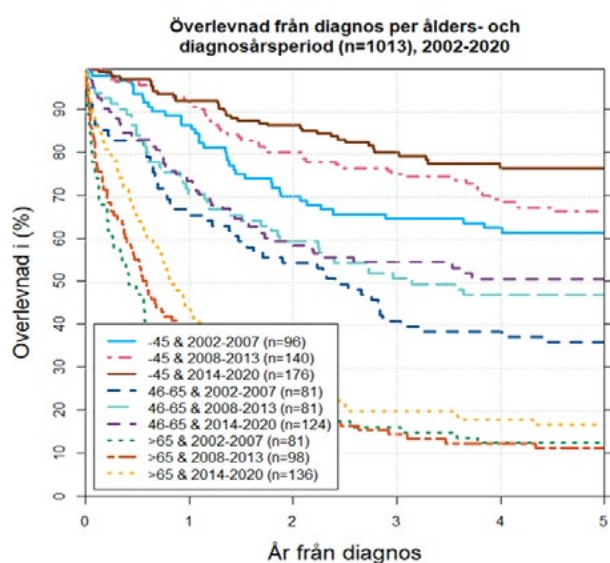
Bakgrund och täckningsgrad

ALL registret grundades 2007 på IT-plattformen INCA. Mellan 1997 och 2007 har ALL- och AML-fall registrerats i ett gemensamt register för akut leukemi hos vuxna (NRALV). Under 2020 har data från NRALV fusionerats med ALL-registrets data på INCA och totalt finns nu ca 1300 ALL-patienter registrerade. ALL-registrets täckningsgrad mot cancerregistret avseende nydiagnostiserade fall är hög (96 %) men rapporteringen sker långsamt. Som i andra blodcancerregister har inrapporteringsgrad av behandlings- och uppföljningsblanketterna varit lägre vilket försvårar analyser av t.ex. recidivfrekvens

och sjukdomsfri överlevnad. En tydlig förbättring har dock skett under 2022. Täckningsgrader, fördelning av ALL-undergrupper och kliniska karakteristika hittas i online-rapporten <https://statistik.incanet.se/ALL/>.

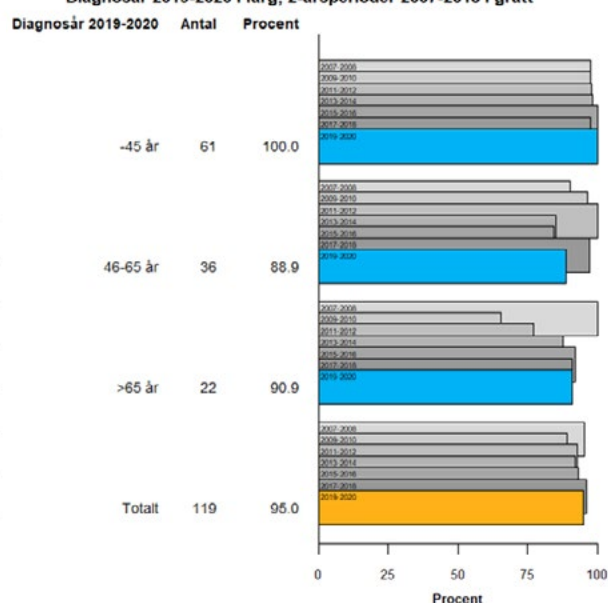
Utvärdering av vårdprogramarbete

Svenska registerdata har i många år använts både för utvärdering av rekommendationer i de nationella riktlinjerna för ALL och för att följa upp följsamhet till riktlinjerna¹⁻⁴. Som ett exempel har införandet av det intensiva, MRD-styrda barnprotokollet NOPHO 2008 för yngre patienter med Ph-ALL i ålder 18-45 år åtföljts av en tydlig förbättring i överlevnad i denna patientgrupp sedan 2008. Samtidigt är prognosen för äldre patienter i ålder 45-64 år och särskild för patienter över 65 år undermålig vilket har beskrivits med hjälp av svenska registerdata^{1,2}. Olika ändringar i behandlingsrekommendationer för denna åldersgrupp har därför gjorts med bl.a. tidigt införande av MRD-analys⁴ och senast en ändring i behandlingsprotokoll till varianter av NOPHO-protokollet med åldersberoende dosjusteringar. Detta har skett i samarbete med norska ALL-gruppen under 2017. Även om patientantalet är litet kan en trend till bättre överlevnad ses i senaste årsrapporterna utan att den tidiga mortaliteten som en markör för behandlingsrelaterad toxicitet har ökat.



Figur 1. Observerad överlevnad från diagnos per diagnosårsperiod (2002-2007, 2008-2013 och 2014-2020)

ALL: Andel överlevande 90 dagar efter diagnos, kurativ behandlingsintention
Diagnosår 2019-2020 i färg, 2-årsperioder 2007-2018 i grått



Figur 2. Andel med kurativ behandlingsintention som överlever 90 dagar efter diagnos per åldersgrupp, diagnosår 2007-2020

Med hjälp av nyare variabellistor är det nu dessutom möjligt att lägga till nya målriktade behandlingar och studieprotokoll på enkelt sätt som t.ex Blinatumumab, Inotuzumab-Ozogamicin, CAR-T och nya tyrosinkinashämmare vid Ph+ eller Ph-like ALL vilka kommer att registreras framöver.

Följsamhet till de nationella riktlinjerna mäts bl.a medels i dagsläget 3 klinisk relevanta kvalitetsindikatorer som den svenska ALL gruppen har definierat utöver inrapporteringsindikatorer.

Uppdaterade verktyg underlättar återkoppling till inrapportörer och verksamheten

Ett flertal verktyg har nyligen vidareutvecklats för att kunna visa relevanta registerdata för olika målgrupper. Fätalsproblematiken försvårar dock publicering av vissa data från ALL registret. För allmänheten finns online-rapporterna som ger en bra överblick av epidemiologi och kliniska karakteristika på ett interaktivt sätt på websidan <https://statistik.incanet.se/ALL/>. Dessa kompletteras av den traditionella årsrapporten i PDF format där bl.a överlevnadsdata för olika ALL undergrupper kan visas och som därför har en viktig roll i uppföljning och utvärdering. Inrapportörer kan få ut data för den egna verksamheten i interaktiva rapporter innanför inloggning och det så kallad "Koll På Läget" verktyg som visar aktuella siffror på kvalitetsindikatorer. <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blood-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/statistik/>

Registerutveckling och utmaningarna

Regelbunden översyn och uppdatering av klinisk relevanta variabler i samråd med registerstyrgruppen och inrapportörer är ett viktigt sätt att säkra datakvaliteten. Som ett exempel har molekyलगenetiska analyser blivit allt viktigare även som MRD markörer och det pågår för närvarande en utbyggnad av MRD-registreringen som idag oftast sker med hjälp av flera markörer samtidigt (flödecytometri, IGH/TCR PCR och BCR-ABL PCR). Däremot har vissa andra variabler tappat sin betydelse och kommer att tas bort. Det absolut bästa sättet att säkra datakvaliteten, använda våra begränsade kliniska resurser och kunna fokusera på registerutveckling hade varit en direktöverföring från patientjournalerna till registret. Här står dock små register som ALL inte först på tur i utvecklingen.

Registerforskning och planerade projekt

Svenska ALL registret utgör en unik källa till populationsbaserade realtidsdata med hög täckningsgrad över en ovanlig leukemisjukdom och har legat till grund för ett

flertal publikationer¹⁻⁷. En uppföljande analys av PROM/PREM projektet tillsammans med AML registret är pågående. Under 2022/2023 planeras en mer detaljerad utvärdering av patienter i ålder 46-64 år med Ph-ALL som har behandlats enligt NOPHO protokollet sedan dess införandet 2017. Dessa patienter har även registrerats i NOPHO registret och NOPHO rapporterade data kommer att jämföras med svenska registerdata i ett samarbete med den norska ALL gruppen vilket möjliggör en tidig utvärdering av denna patientgrupp.

Samtidigt är även en validering av ALL-registrets datakvalité planerad där ett antal klinisk relevanta variabler kommer att samlas in i en valideringsblankett för en större patientkohort vid samma tillfälle. I ett nästa steg kommer kliniska karakteristika med fokus på CNS sjukdom och transplantation beskrivas.

Anna Lübking, Lund, Registerhållare ALL registret, för ALL registergruppen

Referenser:

1. Lennmyr E, Kozłowski P, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Izarra AS, Karlsson K, Tomaszewska-Toporska B, Åström M, Hallbook H; Real-world data on first relapse of acute lymphoblastic leukemia in patients >55 years. *Leuk Lymphoma* 2018 Jan 18:1-4.
2. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, Karlsson K, Tomaszewska-Toporska B, Åström M, Hallbook H. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol* 2017;99(2):141-9.
3. Bergfelt E, Kozłowski P, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, Karlsson K, Tomaszewska-Toporska B, Åström M, Hallböök H. Relapse of acute lymphoblastic leukaemia in older/elderly patients – a Swedish population-based study. *European Haematology Association* 2016; Abstract 133160.
4. Bergfelt E, Kozłowski P, Ahlberg L, Hulegårdh E, Hägglund H, Karlsson K, Markuszewska-Kuczyska A, Tomaszewska-Toporska B, Smedmyr B, Åström M, Amini RM, Hallböök H. Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. *Med Oncol*. 2015, Apr;32(4):135.
5. Hulegårdh E, Hägglund H, Ahlberg L, Karlsson K, Karbach H, Markuszewska A, Persson I, Åström M, Hallböök H. Outcome after HSCT in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a population-based study. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):66.
6. Kozłowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, Karlsson K, Markuszewska-Kuczyska A, Tomaszewska-Toporska B, Smedmyr B, Amini RM, Hallböök H; Swedish Adult ALL Group. High relapse rate of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated with Hyper-CVAD chemotherapy in Sweden. *Eur J Haematol*. 2014;92(5):377-81.
7. Emma Bergfelt Lennmyr, Karin Karlsson, Marie Abrahamsson, Fereshte Ebrahim, Anna Lübking, Martin Höglund, Gunnar Juliusson, Heléne Hallböök Introducing Patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. *Eur J Haematol*. 2020 Jun;104(6):571-580

Calquence är nu rekommenderat, som ett behandlingsalternativ, i det nationella vårdprogrammet för KLL daterat 2022-01-25.*

CALQUENCE® (akalabrutinib)

Andra generationens BTK-hämmare för tidigare obehandlad eller relapserad/refraktär KLL^{1,2}

*CALQUENCE är subventionerat och nu även rekommenderat som ett behandlingsalternativ i det nationella vårdprogrammet, för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling.^{3,4}


CALQUENCE®
(akalabrutinib) 100 mg kapslar

CALQUENCE (akalabrutinib) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab. CALQUENCE som monoterapi är även indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.¹

Calquence verkningsmekanism:

Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinase (BTK). Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del ("active site") vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet.¹

Referenser:

1. Calquence® (akalabrutinib) SmPc, fass.se
2. Byrd J et al. N Engl J Med 2016;374:323-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
3. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention
4. Nationellt vårdprogram för KLL, 2022-01-25, version 6.0, Regionala cancercentrum i samverkan, www.cancercentrum.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Calquence (akalabrutinib) Indikationer: Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.

Varningsföreskrifter och begränsningar: 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.

Rx, (EF) = 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 eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02. 100 mg hårda kapslar. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Senaste översyn av produktresumén: 2021-11-11. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tfn 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

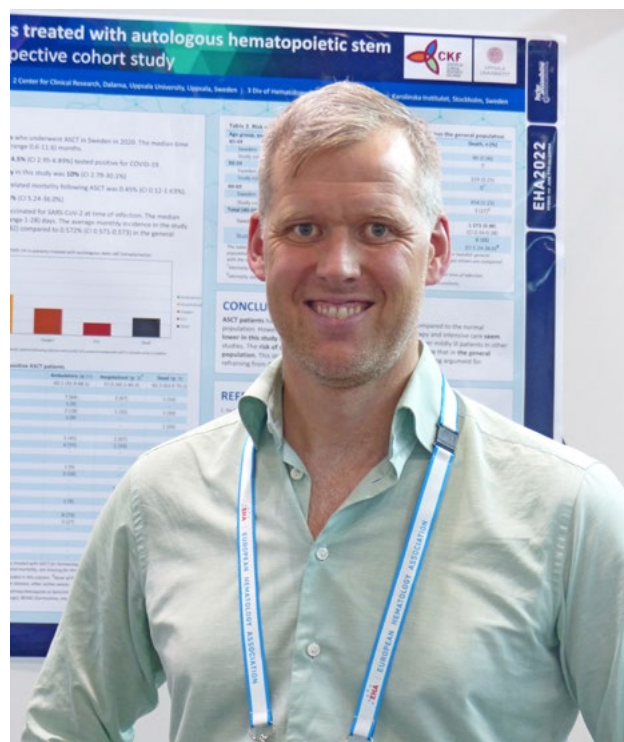


Svenska presentationer på EHA

Covid

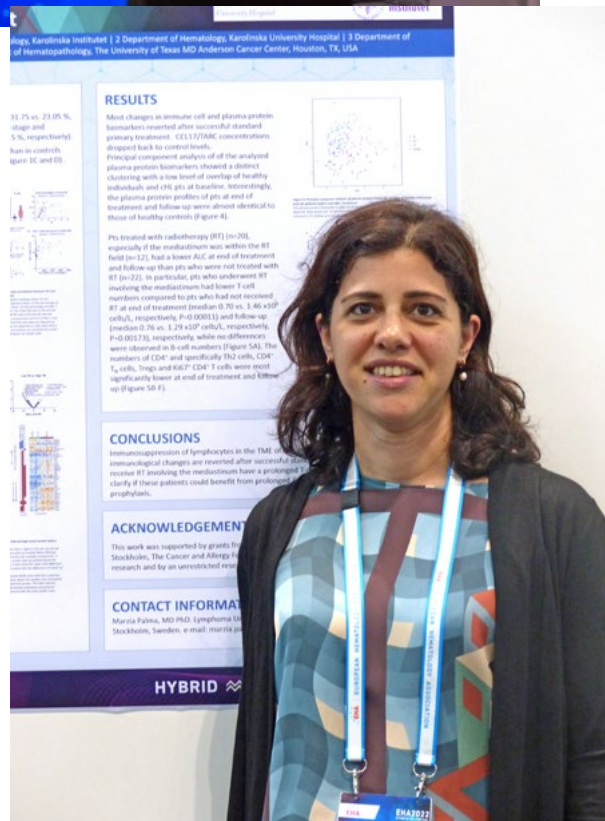
Thomas Silfverberg (Falun) presenterade en retrospektiv observationskohortstudie omfattande alla patienter med hematologiska maligniteter som behandlats med autolog SCT i Sverige från 1 januari 2020 till 31 december 2020. Patienter som därefter testade positivt för SARS-CoV-2 fram till 31 mars 2021 analyserades för sjuklighet, mortalitet, behov av stödjande vård och riskfaktorer involverade i covid-19. Studien identifierade 442 patienter som genomgick ASCT i Sverige 2020, av vilka 20 (4,5 %) senare insjuknade i covid-19. Den totala dödligheten var 15 % och covid-19-relaterad dödlighet 10 %. Den absoluta risken för covid-19-relaterad dödlighet var 0,45 %. Sex av 20 patienter (35 %) lades in på sjukhus, varav fyra (24 %) behövde extra syre och två (12 %) intensivvård. ASCT-patienter hade en högre risk för allvarliga utfall av covid-19 jämfört med den allmänna befolkningen. Behandling gavs med dexametason (n=2), konvalescent plasma (n=2) och remdesivir (n=1). Risken för dödsfall, behov av sjukhusvård, syrgas och intensivvård var lägre i denna studie jämfört med de flesta tidigare studier, möjligen på grund av färre saknade asymtomatiska patienter. Risken att drabbas av SARS-

CoV-2 var jämförbar med den allmänna befolkningen. Denna studie stödjer att utföra ASCT för behandling av hematologiska maligniteter trots COVID-19-pandemin.



Lymfom

Joshua Entrop (Stockholm) redogjorde muntligt för en studie syftande till att öka förståelsen för skillnader i barnafödande mönster bland manliga och kvinnliga HL-överlevare genom att kombinera befolkningsbaserade registerdata från Sverige, Danmark och Norge. I denna kohortstudie återfanns 2937 individer i åldern 18-40 år med en registrerad diagnos av cHL i det svenska lymfomregistret, det danska lymfomregistret eller den kliniska databasen vid Oslo Universitetssjukhus mellan 1995 och 2019. Databaserna kopplades till nationella medicinska födelseregister. Uppföljning startade 9 månader efter cHL-diagnos och pågick fram till datum för första förlossning, död eller administrativ censurering. Sammanfattningsvis behandlades 75 % av HL-patienterna med ABVD och 10,8 % med 6-8 BEACOPP. Ytterligare 14,2 % fick andra behandlingar eller saknade behandlingsinformation och uteslöts från ytterligare analyser. Frekvensen av första förlossning per 1 000 personår för män och kvinnor var 45,5 respektive 50,0 i ABVD-gruppen och 23,8 och 43,5 i BEACOPP-gruppen. Justerade HR för första förlossningar för män och kvinnor, jämförande BEACOPP med ABVD, var 0,54 (95 % KI 0,37-0,79) respektive 0,92 (95 % KI 0,61-1,39). Kumulativa incidensfunktioner (CIF) vid förlossning visar en konstant lägre andel manliga patienter med förlossningar över tid sedan HL-diagnos om de behandlats med 6-8 BEACOPP jämfört med ABVD. Denna skillnad fanns dock inte bland kvinnliga patienter.



Marzia Palma (Stockholm) presenterade **Tom Mulders** poster. Gruppen har karakteriserat cirkulerande lymfocyter hos cHL-patienter i relation till deras frekvens i tumörvävnad, tumörstorlek och effekten av standard förstahandsbehandling. Prover från perifert blod (PB) togs från 48 konsekutiva nydiagnostiserade patienter före behandlingsstart (BL), precis i slutet av behandlingen (EoT) och vid 6 månaders uppföljning efter EoT (FU). Tjugoåtta patienter hade begränsat stadium (I-IIA; LIM) och 20 hade avancerat stadium (IIB-IV); ADV). Alla patienter i FU-analysen var i CR. Tjugo friska individer inkluderades som kontroller. Celler från PB- och lymfkörtelbiopsier (LN) analyserades färskt med flödescytometri. Vid BL var antalet B-celler lägre i både LIM och ADV cHL, median 0,075 ($p < 0,0001$) respektive 0,067 ($p = 0,0001$) jämfört med $0,17 \times 10^9$ celler/L hos kontroller. Däremot var T-celler normala. PD-1+CD4+ T-celler var högre hos LIM cHL än i kontroller (median 31,75 respektive 23,05 %, $p = 0,0030$), medan PD-1+CD8+ T-celler var högre hos både LIM och ADV cHL (median 32,05 ($p = 0,0041$) respektive 32,20 ($p = 0,0135$) mot 21,15 %). CD8+-naiva T-celler (TN)-celler var lägre i LIM och ADV cHL än i kontroller (median 27,40 ($p = 0,0005$) och 20,15 ($p = 0,0003$) mot 53,25 %). Patienter med avancerat stadium hade färre NK-celler än kontroller (median 0,14 respektive $0,20 \times 10^9$ celler/L, $p = 0,0135$). Plasmakoncentrationen av CCL17/TARC var förhöjd i både LIM och ADV cHL jämfört med kontroller (median 5256 ($p = 0,0002$) respektive

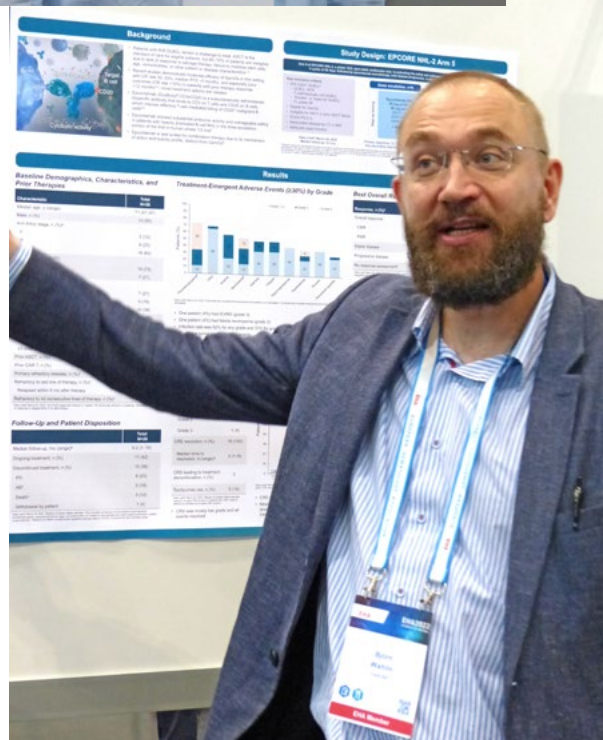
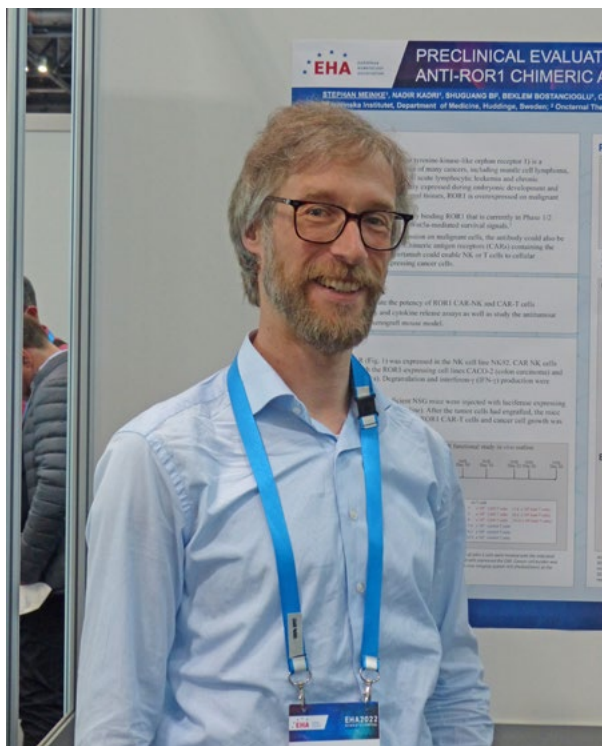
9165 ($p < 0,0001$) mot 61,03 pg/ml). Patienter med hög inflammatorisk aktivitet (dvs SR ≥ 50) hade högre procentandelar PD-1+CD4+ TN-celler och lägre procentandelar CD4+ effektorinne (TEM)-celler, NKG2D+ CD56dim

NK-celler och totala NK-celler i PB. Patienter med en hög tumörbörda (d.v.s. bulky tumör och/eller >2 involverade nodala ställen och/eller stadium IV) hade högre plasmanivåer av CCL17/TARC, högre procentandelar CTLA-4+CD4+ T-celler, aktiverat regulatoriska T (Treg) celler, Ki67+ CD4+ T-celler och Th2-celler i deras PB. T-cellsutmattning och NK-cellsutarmning användes genom standardbehandling i första linjen och CCL17/TARC-koncentrationerna sjönk också tillbaka till kontrollnivåerna. Patienter som fick strålbehandling (RT) som involverade mediastinum hade lägre T-cellsantal, specifikt Th2-celler, CD4+TN-celler och Tregs, vid EoT och FU än de som inte utsattes för RT, och kan därför ha nytta av längre Pneumocystis pneumoniprofylax. Många var intresserade av om fynden vid baseline kan prediktera behandlingssvar men så är ej fallet. Detta dels pga generellt bra behandlingseffekt vid HL, dels pga få patienter.

Stephan Meinke (Stockholm) har studerat ROR1 som överuttrycks på maligna lymfatiska celler. Zilovertamab är en monoklonal antikropp som binder ROR1 som för närvarande befinner sig i fas 1/2 kliniska prövningar. Ett annat tillvägagångssätt är användningen av antikroppens antigenbindande domän i chimära antigenreceptorer (CAR) uttryckta i NK- eller T-celler för att inducera cellulär cytotoxicitet mot ROR1-uttryckande cancerceller. Två CAR:er designades och klonades in i lentivirala vektorer. De två konstruktionerna uttrycktes i cellinjen NK92 och cellernas svar mot ROR1-positiva och negativa cancercellinjer mättes. Den

CAR som visade en starkare aktivering testades i en in vivo-modell. NK92-celler som uttrycker någon av dessa två CAR visade förbättrad degranulering och IFN γ produktion som svar på de ROR1-uttryckande cancercellinjer. Injektion av anti-ROR1 humana

CAR-T-celler i NSG-möss med etablerad cancercellväxt minskade kraftigt cellbördan av JEKO-1 medan otransducerade T-celler inte kunde kontrollera cancercellväxt. Den zilovertamab-baserade CAR som testades i denna studie förbättrade således NK-cells svaret mot ROR1-uttryckande cancerceller och gör det möjligt för T-celler att rensa snabbväxande cancerceller i en in vivo-modell. Dessa fynd stöder utvecklingen av anti-ROR1-cellerterapi för potentiell behandling av ROR1-positiva hematologiska maligniteter



Björn Wahlin

(Stockholm) var av förklarliga skäl mycket entusiastisk över de resultat han presenterade rörande epcoritamab, en subkutant administrerad bispecifik antikropp, som riktar sig mot CD3 på T-celler och CD20 på B-celler. Epcoritamab har uppvisat en hanterbar säkerhetsprofil och antitumöraktivitet bland kraftigt förbehandlat B-cells NHL, inklusive DLBCL, i EPCORE NHL-1 dosöknings-

studien. Epcoritamab + standard B-cells NHL-terapi utvärderas i fas 1/2 EPCORE NHL-2-studien. Björn visade resultat från arm 5 som utvärderar säkerhet och preliminär effekt av epcoritamab + GemOx till vuxna patienter med R/R CD20+ DLBCL som hade fallerat eller inte var lämpade

för ASCT. Patienterna fick epcoritamab (veckovis cykel 1–3; varannan vecka C4–9; var fjärde vecka C ≥ 10) och GemOx (varannan vecka, C1–4) tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. För att lindra CRS krävdes stegvis ökad dosering av epcoritamab och profylaktiska kortikosteroider under C1. Behandlingssvaret bedömdes med PET-CT enligt Lugano 2014 kriterier. Fram till 1 december 2021 hade 27 patienter (medianålder, 71 år; intervall, 47–87) fått epcoritamab + GemOx (epcoritamab 24 mg, n=3; 48 mg, n=24). De flesta patienterna hade stadium IV (56 %), var primärt refraktära (56 %), och/eller refraktära till sista terapi (70 %). Antalet tidigare terapier varierade från 1–13, med en median av 2 tidigare terapier. ORR var 92 % (23/25), CMR 60 % (15/25) och PMR 32 % (8/235).

Övriga 2 patienter utvärderades ej. Behandlingen pågick hos 16 patienter (59 %), med en medianuppföljning på 6,0 månader (intervall 1,0–11,1). Biverkningar (vilken grad som helst) hos > 50 % av patienterna var CRS (70 %), trombocytopeni (70 %), neutropeni (56 %), anemi (52 %) och infektioner (52 %). De flesta fall av CRS inträffade i C1; alla var grad 1/2 och övergående (mediantid 2 dagar). Inga patienter avbröt epcoritamab på grund av CRS. ICANS (grad 3) och tumörllyssyndrom (grad 3) rapporterades hos 1 patient vardera. Sex patienter avled där ett samband med epcoritamab inte kunde uteslutas hos 2 patienter; tunntarmsperforation hos 72-årig patient med transformerat DLBCL och omfattande gastrointestinal engagemang (uppnådd CMR); akut hepatit/multiorgansvikt hos 68-åring med transformerat DLBCL och leverpåverkan (uppnådd CMR). Alla 3 patienter som tidigare behandlats med CAR T-cellsterapi förblev på studiebehandling och hade vid tiden för utvärdering svaradt på behandling (2 CMR, 1 partiellt metaboliskt svar). Den intresserade kan ta del av många abstracts om läkemedlet på EHA:s hemsida.



MDS

Hege Garelius (Göteborg) redogjorde för en EUMDS studie vars syfte var att se hur behandling med eller utan erythropoietinstimulerande medel (ESA) och/eller transfusioner av röda blodkroppar (RBCT) påverkar total överlevnad (OS) och livskvalitet (QoL) vid lågrisk MDS. Patienter inkluderades i analyserna om deras Hb registrerades som <100 g/L vid ett besök. För att övervinna potentiella confounders genom icke-slumpmässig allokering av ESA-behandling, utfördes propensity score

matchning. OS uppskattades från det första besöket ett Hb-värde på < 100 g/L registrerades. OS undersöktes för patienter som behandlats med ESA stratifierade efter deras transfusionsstatus innan ESA-behandlingen påbörjades (ingen RBCT, < 4 enheter, ≥ 4 enheter. 2448 patienter inkluderade i analysen. Dessa patienter delades in i två grupper; ESA obehandlade (n=1265)

och ESA-behandlade (n=1183). Patienter vars Hb förblev över 10 g/dl exkluderades, efter propensity score matchning återstod två jämförbara grupper; ESA obehandlade (n=426) och ESA-behandlade (n=742). Median OS för de ESA-behandlade vs obehandlade grupperna var 44,9 respektive 34,8 månader, vilket ger en tydlig överlevnadsfördel

för den ESA-behandlade gruppen ($p < 0,003$). I den ESA-behandlade gruppen var OS sämre hos de som hade fått transfusion innan de påbörjade ESA ($p < 0,001$). HRQoL undersöktes för de 695 patienter som hade fyllt i ett frågeformulär vid både besök 1 och 2 fram till besök 6. Patienter som inte hade fått någon behandling rapporterade i genomsnitt den högsta genomsnittliga HRQoL, däremot hade patienter som behandlades med RBCT den lägsta ($p < 0,001$).

På samma muntliga MDS session berättade **Magnus Tobiasson** (Stockholm) om NMDS gruppens prospektiva studie inkluderande patienter med MDS, MDS/MPN

eller MDS-AML med < 30 % märgblaster som genomgick HCT. Rationalen bakom studien var att utvärdera om personlig MRD-detektion med digital droplet PCR kan förutsäga kliniskt återfall tidigare än konventionella metoder. Patienter inkluderades före HCT, och benmärgsprover (BM) samlades in var tredje månad efter HCT under 2 år. Periferit blod (PB) samlades in varje månad. MRD-resultat var inte tillgängliga för den behandlande läkaren. 266 patienter inkluderades från 12 centra. Medianåldern var 64 (18-78) år och 59 % var män. NGS-screening med myeloid panel identifierade i median 2 (0-9) mutationer. De vanligaste mutationerna var TET2 (n=85), ASXL1 (n=73) och SRSF2 (n=59). Mediantiden för uppföljning var 886 (4-1934) dagar. Sextio patienter drabbades av relaps efter i median 189 (53-1281) dagar och 46 dog på grund av icke-relapsmortalitet efter i median 121 (4-1036) dagar. Återstående patienter (n=160) var i CCR efter en medianuppföljning på 1053 (479-1934) dagar. Beräknad 1 och 2 års total överlevnad var 79 respektive 71 %, medan den uppskattade 1 och 2 års återfallsfria överlevnaden (RFS) var 75 respektive 66 %. 221 patienter var tillgängliga för MRD-analys med ett medianantal på 4 (0-13) och 5 (0-23) prover från BM respektive PB. Av 53 kliniska återfall med tillgängliga MRD-resultat föregicks 42 av positiv MRD (> 0,1 %) i median 70 dagar (intervall 20-425) mellan första positiva MRD prov och kliniskt återfall. För de 11 återstående patienterna togs otillräckliga prover från 8. En patient hade endast ett extramedullärt återfall. Av 31 patienter som dog utan återfall var 19 konsekvent MRD negativa, medan 5 var borderline positiva (MRD > 0,1 % och < 0,5 %) under de första 100 dagarna men negativa därefter. Fyra MRD+ patienter dog utan kliniskt återfall. Tre patienter var initialt MRD+ men blev negativa, alla hade kronisk GVHD (cGVHD). Av 136 CCR-patienter var 94 konsekvent MRD neg; 26 var borderline positiva (MRD > 0,1 % och < 0,5 %) under de första 100 dagarna följt av negativa prover; 16 var MRD-positiva (antingen > 0,5 % under de första 100 dygnen eller > 0,1 % efter 100 dygn) av vilka 10 hade en övergång från positiva till negativa prover (alla hade cGVHD); en patient behandlades för ett molekyllärt återfall upptäckt med klinisk rutinmetod (FISH) och fem patienter var MRD-positiva vid tidpunkten för den senaste uppföljningen. MRD som användes som en tidsberoende kovariat var negativt associerad med RFS (HR 7,1, p < 0,01). Uppskattad kumulativ incidens av återfall och icke-återfallsmortalitet 2 år efter positiv MRD var 60 % respektive 7 %. Planer finns nu att gå vidare med samma analys och att agera kliniskt vid MRD positivitet.



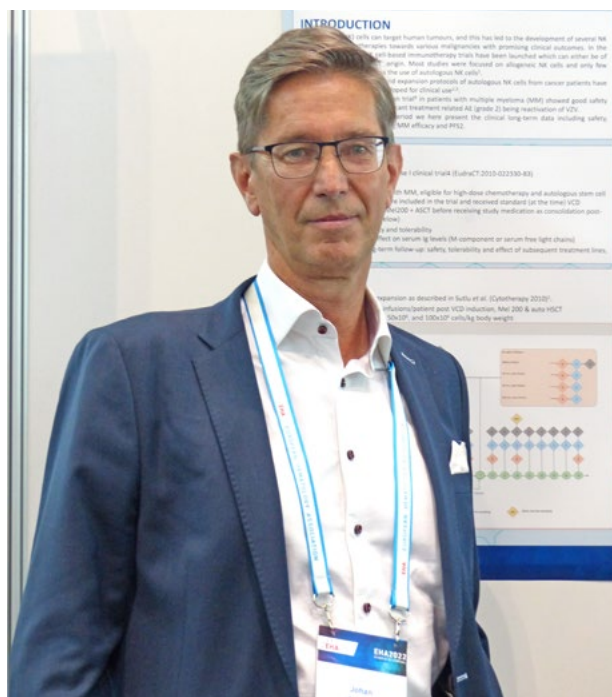
MPN

Annelie Enblom-Larsson (Luleå) har studerat alla patienter över 18 år med en arteriell eller venös tromboembolisk händelse under 2017 och 2018 i Norrbottens län. Ur befolkningen (n=250 230) inkluderades 3931 individer. Laboratorievärden inhämtades, såväl som underliggande hälsotillstånd, återkommande tromboemboliska händelser och dödsfall. Förhöjda blodvärden enligt 2016 års reviderade WHO-kriterier för PV och ET analyserades. Totalt hade 29,6 % (1165/3931) förhöjt Hb/EVF eller TPK. Förhöjt Hb/EVF sågs hos 12,7 % (501/3931), 4 % (159/3931) hade förhöjt Hb/EVF vid tidpunkten för den första tromboemboliska händelsen. Underliggande tillstånd som orsakade sekundär erythrocytosis hittades hos 25,5 % (128/501). En MPN-diagnos hittades hos 1,8 % (9/501) och 72,7 % (364/501) hade en oförklarad erythrocytosis. Förhöjt TPK hittades hos 17,3 % (680/3931). Av dessa hade 91 % (619/680) en tydlig reaktiv trombocytosis medan 2,4 % (16/680) fick diagnosen MPN. De återstående 6,6 % (45/680) hade oförklarlig trombocytosis. Trombocytosis vid tidpunkten för den första tromboemboliska händelsen hittades hos 1,3 % (51/3931). Totalt behöver 35 % (405/1165) av patienterna med förhöjt Hb/EVF eller TPK utredas vidare för att utesluta MPN enligt gällande riktlinjer. Av dessa hade 41 patienter trombocytosis, 360 erythrocytosis och 4 patienter hade båda. En återkommande tromboembolisk händelse hittades hos 11 % (434/3931), av dessa hade 9,7 % (42/434) förhöjt Hb eller EVF och 18,7 % (81/434) förhöjt TPK. Den högsta frekvensen av

återkommande händelser per 100 år sågs i gruppen med oförklarad trombocytos (8,11, 95 % KI 2,37-13,84). Patienter med sekundär erythrocytos och oförklarad trombocytos hade den sämsta händelsefria överlevnaden, 2,30 år (95 % KI 1,95-2,64) respektive 2,51 år (1,98-3,04). Å andra sidan uppvisade patienter med oförklarad erythrocytos en händelsefri överlevnad som till och med överträffade den för patienter utan erythrocytos eller trombocytos 3,72 (3,55-3,89) respektive 3,27 (3,2-3,3) år. Huruvida incidensen av trombembolisk sjukdom är högre hos patienter med förhöjt Hb/EVf eller TPK jämfört med befolkningen, samt dödsorsaker, återstår att analysera.

Myelom

Johan Aschan (Stockholm) presenterade **Johan Lunds** (Stockholm) poster. De initiala resultaten från den första studien hos människa (ACP-001) med autologa NK-celler givna som konsolidering efter autolog SCT som primärbehandling vid MM rapporterades nyligen (Nahi et al., 2022, Cell Reports Medicine 3, 100508 15 februari). Arbetet visade att konceptet var genomförbart med god säkerhet, inklusive inga SAE, och lovande effekt. Nu redovisades den långsiktiga kliniska uppföljningen. Studien omfattade sex patienter med nydiagnostiserat MM vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Efter standardinduktionsbehandling (VCD vid den tiden) och ASCT med melfalan 200 mg/m² (MEL200) fick patienterna tre eskalerande doser av autologa aktiverade och expanderade NK-celler. Med en medianuppföljning från studieinklusion på 6,9 (6,1-7,2) år och 6,2 (5,4-6,7) år från den första NK-cellinfusionen finns det inga nya rapporterade AE relaterade till NK-cellinfusionerna. Alla sex patienterna lever med en patient fortfarande i första remission 6,8 år efter inklusion. Fem patienter hade sjukdomsprogress 13-51 månader efter inklusion



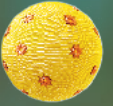
och fyra av dem genomgick återinduktion (VRD n=2, KRD n=1, KRD+dara n=1) följt av en andra ASCT med MEL200. Den femte patienten progredierade inom det första året efter ASCT och behandlades med VRD+dara. Alla fem patienterna svarade på andra linjens behandling med PR (n=2), VGPR (n=2) respektive MRD-negativitet (n=1). Dock progredierade de därefter med en PFS2 från 11,5 till 26,3 månader. Denna långsiktiga uppföljning bekräftar säkerheten och genomförbarheten av autolog NK-cellerterapi som konsolidering efter primär ASCT vid MM. Autolog NK-cellsbehandling i första linjen påverkade inte negativt möjligheten att administrera, eller resultatet av, senare behandlingar, vilket är viktigt med tanke på alla nya behandlingsalternativ för patienter med avancerat MM.

Jan Samuelsson

Årets utbildare

Kom ihåg att nominera någon som du tycker bidrar till den viktiga vardagsnära hematologiska utbildningen, sista dag för nomineringen är 15 september.





IFIhub.se

– samlingsplatsen om invasiva svampinfektioner

IFIhub.se riktar sig till svensk sjukvårdspersonal som söker aktuell information om invasiva svampinfektioner och webbplatsen är ett initiativ av Gilead Sciences Sweden. Här finns bland annat rådande behandlingsriktlinjer, länkar till kommande kongresser och möten, samt en samling med vetenskapliga artiklar inom området. Du kan också hitta specifik produktinformation kring **AmBisome liposomal** (amfotericin B). Välkommen till IFIhub.se och glöm inte att skriva upp dig för att få fortlöpande nyheter om uppdateringar.

[IFIhub.se](#)

- Guidelines
- Patientfall

- Artiklar
- Filmer

- Produktinformation
- Intressanta länkar

REFERENCE:

1. AmBisome® liposomal Summary of Product Characteristics, Sweden. May 2020.

AmBisome® liposomal (amfotericin B in kapslat i liposomer) 50 mg pulver till infusionsvätska, dispersion. Rx, F. Antimykotika för systemiskt bruk (J02AA01). **Indikationer:** Svåra systemiska och djupa svampinfektioner. Hänsyn bör tas till officiella behandlingsriktlinjer för patienter med systemiska och djupa svampinfektioner. Empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Visceral leishmaniasis. **Varningar och försiktighet:** Om en svår anafylaktisk/anafylaktoid reaktion uppträder, skall infusionen omedelbart avbrytas och patienten skall inte ges ytterligare AmBisome liposomal-infusioner.

Regelbundna laboratoriekontroller av serumelektrolyter samt av njur-, lever- och blodbildningsfunktion bör utföras. Om en kliniskt signifikant nedsättning av njurfunktionen eller försämring av andra parametrar inträffar, måste man överväga dosminskning, behandlingsavbrott eller utsättning. Dödsfall har rapporterats som följd av överdosering när konventionellt amfotericin B har blivit utbytt mot liposomala produkter eller lipidprodukter innehållande amfotericin B. Verifiera produktnamn och dos före administrering. **Interaktioner:** Samtidig administrering med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Samtidig administrering med kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika kan förstärka hypokalemi. AmBisome liposomal-inducerad hypokalemi kan

förstärka digitalistoxicitet och den muskel-förlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iaktas vid samtidig behandling med cancerläkemedel pga ökad potential för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 05-2020

Rapporter från EHA

Vi var några seniora kollegor som fick resa till EHA med en yngre kollega för att bevaka olika områden. Detta var ett mycket uppskattat initiativ av SFH som stimulerade till många diskussioner under och efter sessioner som vi bevistade tillsammans.

AML

Årets EHA var för många första "LIVE" möte sedan COVID-19 pandemiutbrott och skedde i Wien, Österrike under några dagar i juni. Det var trevligt att jag kunde vara med, tack vare SFHEM stipendium och jag tackar offentligt en gång till. Min bevakning var riktad mot AML. Väljer de 3 viktigaste presentationerna som har haft klinisk betydelse enligt personlig val.

Hary Erba, USA, har presenterat resultatet av den randomiserade fas-III studien QUANTUM-FIRST där man har jämfört Quizartinib (40 mg/d, D 8-21) och placebo (PBO) som var kombinerade med intensiv induktion och konsolideringsterapi följt av underhållsbehandling hos patienter mellan 18-75 år med nydiagnosticerad FLT3-ITD+ AML. Det var 193 centra från 26 länder och patienter stratifierades efter region (USA, Europa, och Asien/andra regioner), ålder (<60, ≥60 år), och leukocytantal (<40×10⁹/L, ≥40×10⁹/L) vid diagnos. Patienter som uppnått CR eller CRi (inkomplett återhämtning av blodvärdena) fick upp till 4 omgångar av HD-Ara-C + Quiz (40 mg/d) eller PBO och/eller allo-SCT följt av upp till 3 år av kontinuerligt behandling med Quiz (30-60 mg/d) eller PBO. Primära slutpunkten för studien var total överlevnad (OS). Mellan september 2016 och augusti 2019 screenades 3468 pat och 539 pat med FLT3-ITD+ AML randomiserades till Quiz (n=268) eller PBO (n=271). Medianålder var 56 (20-75) och pat och sjukdomskaraktistika, inklusive FLT3-ITD variant allel frekvens var väl balanserade mellan studiearmarna. Vid data cutoff (August 2021), medianuppföljningstid 39.2 månader och 58 pat var kvar under behandling. OS var signifikant längre i Quiz armen jämfört med PBO armen (HR 0.776; 95 % CI, 0.615-0.979; 2-sidig p=0.0324). Median OS var 31.9 mån med Quiz vs 15.1 mån med PBO. CR/CRi ratio var 71.6 % med Quiz och 64.9 % med PBO. Allo-SCT vid CR1 var utfört hos 157 pat (Quiz, 31 %; PBO, 27 %). När man har censurerat för allo-SCT finns en trend för längre OS med Quiz vs PBO (HR, 0.752; 95 % CI, 0.562-1.008; 2-sidig p=0.055). Relapsfri överlevnad var längre med Quiz än PBO (HR, 0.733; 95 % CI, 0.554-0.969). Även om grad ≥3 biverkningar (AEs) var liknande i båda armar, var grad ≥3 neutropeni mer

frequent i Quiz armen (18.1 % vs 8.6 %). Avbrytande pga AEs hände hos 20.4 % Quiz behandlade pat jämfört med 8.6 % av PBO pat. Totalt 56 terapi-relaterade AEs var associerade med dödlig utgång (Quiz, 11.3 %; PBO, 9.7 %), mest pga infektioner. Grad 3/4 EKG QTc förlängning dokumenterades hos 3.0 % av Quiz vs 1.1 % av PBO pat. **Kommentar:** Dessa pivotala fynd visar att tillägg av Quizartinib till standardkemoterapi och upp till 3 år av underhållsbehandling visade statistiskt signifikant och klinisk meningsfull förbättring i OS hos vuxna patienter med nydiagnosticerad FLT3-ITD+ AML upp till ålder av 75 år. Quizartinib har bra biverkningsprofil kombinerad med standardterapi inklusive allo-SCT, hos FLT3-ITD+ AML och kan bli en konkurrent till Midostaurin (baserad på RATIFY-studien). Man måste dock nämna att värdering av studien försvåras av faktum att Quizartinib var jämfört med placebo och inte med Midostaurin som är standardbehandling för FLT3-muterad AML, inklusive FLT3-ITD+ AML sedan flera år tillbaka. Studien banar för godkännande av Quizartinib (just nu godkänt bara i Japan för R/R FLT3-ITD+ AML), och det är bra att ha en till godkänt FLT3-ITD+ hämmare på marknaden. Men, det är för tidigt att säga om detta intressanta och effektiva läkemedel blir en riktig "game changer" i fältet.

Michael Lübbert, Tyskland, hade en oral presentation av en randomiserad fas-III studie som jämfört 10-dagar Decitabine (DEC) vs. konventionell kemoterapi ("3+7") följt av AlloSCT hos AML patienter ≥ 60 år. Detta var en internationell, open-label studie från EORTC, GIMEMA, CELG, och GMDS-SG (NCT02172872). Inklusionskriterier var nydiagnostiserad AML, ålder >60 år, lämpliga för intensiv kemoterapi (IC), WHO performance status 0-2. DEC har givits 10 dagar vid cykel 1 (20 mg/m²), 10 eller 5 dagar i successiva cykler (beroende på om man har blivit av med BM blaster dag 28). IC behandling var daunorubicin 60 mg/m² x 3 dagar, cytarabine 200 mg/m² x 7 dagar, följt av 1-3 kemoterapicykler. För patienter som hade HLA-matchad donor och åtminstone stabil sjukdom har man rekommenderat AlloSCT efter >1 behandlingscykel. Patienter i DEC armen som inte genomgick AlloSCT kunde fortsätta med DEC tills vidare. Primär slutpunkt i studien var overall survival

(OS). Randomisering var 1:1, stratifierad mellan *de novo* AML vs. *sekundär* AML, ålder (60-64 vs 65-70 vs >70 år), och institution. Mellan december 2014 och augusti 2019 randomiserades 606 pat randomiserade, 303 i varje arm. Median uppföljningstid var 4 år. Medianålder var 68 (60-81), 34 % var ≥ 70 år, 57 % var män, 21 % och 32 % hade god och högrisk AML enligt ELN 2017 risk profil. Median av 3 DEC cykler (Q1-3: 2-5) och 2 IC cykler (Q1-3: 1-2) har givits. CR/CRI var 48 % med DEC och 61 % med IC. Allo-SCT var utförd hos 122 pat (40 %, 30 av dem ej i CR/CRI) från DEC och 118 (39 %, 11 av dem var ej i CR/CRI) från IC armen, och 52 % i båda armar. Det var ingen skillnad i OS mellan DEC och IC grupperna (HR=1.04, 95 % [CI]: 0.86-1.26; 2-sidig $p=0.68$). Median OS var 15 månader (95 % CI: 13-18) i DEC och 18 månader (95 % CI: 14-22) i IC gruppen. OS ratio (%) efter 1, 2, 3 och 4 år för DEC och IC grupperna var 58 vs 59, 38 vs 40, 30 vs 33, och 26 vs 30, respektive. HR för OS med DEC vs IC var 1.34 (99 % CI: 0.79-2.28) för pat mellan 60-64 år, 1.14 (99 % CI: 0.77-1.69) för pat 65-69, och 0.84 (99 % CI: 0.55-1.26) för pat äldre >70 (p -värde för trend: 0.058). Signifikanta skillnader i incidens av grad 3-5 icke-önskade effekter (AE) (%) rapporterades (innan Allo- SCT); febril neutropeni (37 % för DEC vs 57 % för IC), trombocytopeni (24 % för DEC vs 32 % för IC), oral mukositis (2 % för DEC vs 10 % för IC), diarré (1 % för DEC vs 8 % för IC), neutropeni (19 % för DEC vs 13 % för IC). 30-dagars mortalitet var 3.6 % för DEC och 6.4 % för IC. Grad 5 terapi-relaterade AE efter Allo-SCT var jämförbara i båda terapiarmarna (25 % för DEC och 22 % för IC).

Kommentar: Man kunde dra slutsatsen att behandlingen med DEC resulterade i liknande OS och Allo-SCT frekvens men med bättre säkerhetsprofil jämfört med IC hos AML patienter ≥ 60 år. Nytt är igen konceptet med 10-dagars Decitabine istället för 5-dagars Decitabine som är godkänt variant även om de flesta tidigare publicerade studier inte visar större effekt med 10-dagars behandling. Nytt med behandlingen är 20 % mindre antal av sjukhusinläggningar och något lägre toxicitet under behandlingen och därmed bättre livskvalitet. Man bör notera att hos patienter som genomgick AlloSCT var Tx-relaterad samma och en aning sämre (25 vs 22 %; i och för sig ej statistisk signifikant) i Decitabine-gruppen som var något som jag i alla fall inte hade förväntat mig. Intrycket är att studien kom ut lite för sent och visar vad vi redan visste dvs att HMA (Decitabine i detta fallet) kan bli lika effektiv som intensiv kemoterapi för äldre, icke-lågrisk AML patienter. Med tanke på att det görs för få fas-III studier på AML-patienter generellt återstår det att kommentera studiens värde i detalj när denna blir full-text publicerad i en vetenskaplig tidskrift.

Alberto Hernández-Sánchez, Spanien, visade påverkan av ko-mutationer på prognos för patienter med NPM1 muterad AML. Han visade resultat från den gemensamma europeiska HARMONY Alliance kohorten. Målet med studien var att föreslå en ny stratifieringsmodell. Man har analyserat 1001 NPM1^{mut} AML patienter; 57 % kvinnor, med medianåldern 53 år, 68 % hörde till lågriskgruppen enligt ELN 2017 klassifikationen, 29 % intermediär och 3 % högrisk. Mest frekventa ko-mutationer var DNMT3A (54 %) och FLT3-ITD (38 %). 24 % av patienter presenterade med hög allelisk mutant-till-wildtyp ratio ≥ 0.5 (FLT3-ITD^{high}) medan 14 % hade låg allelisk ratio < 0.5 (FLT3-ITD^{low}). Andra frekventa ko-mutationer var NRAS (21 %), TET2 (20 %) och PTPN11 (15 %). Tripellmutationsmönster av NPM1^{mut} + FLT3-ITD^{high} + DNMT3A^{mut} identifierade en subgrupp med ogynsam prognos (2-års OS 25 %), som var liknande med NPM1^{mut} + TP53^{mut} AML. Kombination av FLT3-ITD^{low} + DNMT3A^{mut} eller FLT3-ITD^{high} + DNMT3A^{wt} var associerad med intermediär prognos (2-års OS 45 % respektive 53 %). Mutationer av NRAS, KRAS, PTPN11 eller RAD21 identifierades med association för bättre OS. Men inom kontexten av NPM1^{mut} + DNMT3A^{mut} har dessa mutationer inte ändrat prognos om man har haft FLT3-ITD mutation. Dessa rön summerades i en 3-kategorier riskklassifikationsmodell. Reviderad NPM1^{mut} lågrisk gruppen presenterade sig med 2-års OS på 73 %, medan intermediär och högriskgrupperna hade OS av 54 % och 27 % ($p < 0.001$). Relapsfri överlevnad var inte uppnådd hos lågriskgruppen, medan den var 23 månader för intermediär och 6 månader för högriskgrupperna ($p < 0.001$). Man bör notera att 171 patienter i NPM1^{mut} intermediärgruppen skulle vara klassificerade som lågrisk enligt ELN2017 kriterier, även 162 patienter i NPM1^{mut} högriskgruppen var tidigare klassificerade som intermediär risk. Därför hade deras modell förmåga att re-klassificera 33 % av NPM1^{mut} AML patienter jämfört med ELN2017 kriterierna. Multivariat analys av OS hos NPM1^{mut} AML identifierade följande oberoende prognostiska faktorer: NPM1^{mut} modell (om man tar lågriskgrupp som referens, HR 1.6 för intermediär och HR 2.7 för högrisk grupp, $p < 0.001$); sekundär eller terapi-relaterad AML (HR 1.8, $p < 0.001$), leukocytantal vid diagnos $> 100 \times 10^9/L$ (HR 1.5, $p < 0.001$) och ålder > 60 år (HR 1.4, $p < 0.001$). **Kommentar:** Studien visar att 44 % av tidigare lågrisk NPM1^{mut} AML inte är riktig lågrisk utan antingen intermediär eller högrisk AML. Ko-mutations kombinationsmönster bör helt enkelt beaktas i samband med diagnos och med andra prognostiska faktorer och även utifrån detta mönster kan diskuteras lämplig behandlingsstrategi för enskild patient. Återigen en påminnelse att det inte är enkelt att definiera och

risk-stratifiera patienter med AML som kommer att värderas vidare i nypublicerade ELN 2022 och WHO klassifikationen för myeloida maligniteter.



Vladimir Lazarevic, Lund

TKI vid AML

FLT3 mutationer detekteras i 20-30 % av AML fall och innebär ökad risk för relaps samt sämre överlevnad. Samtidigt är *FLT3* tyrosinkinasa en av få molekyler som kan i klinisk praktik angripas med en riktad terapi.

Amer Zeidan (USA) presenterade data från AZA vs AZA + gilteritinib studier, som har dock hittills inte visat en övertygande synergistisk effekt (t.e. LACEWING studie). Gällande AZA + VEN + gilteritinib kombinationen finns det bara enstaka studier med få patienter, där behandlingen har visat sig vara väldigt myelotoxisk. Han påpekade däremot att enligt fallrapporter kan *FLT3* inhibitorer vara ett bra behandlingsalternativ mot *FLT3* muterad myelosarkom.

Musa Yilmaz (USA, abstrakt S127) visade också resultat av fas 1 single arm studie som inkluderade 28 R/R AML *FLT3*-ITD+ patienter och 7 nydiagnostiserade AML patienter och undersökte säkerhet av kombinationen quizartinib + decitabin + venetoclax. Data pekar mot bättre respons hos TKI-naiva patienter. I R/R gruppen har 42 % av patienterna kunnat genomgå en HSCT, 1-års OS var 25 %, terapirelaterad mortalitet i induktion var 11 % och hos enstaka patienter har man noterat förekomst av mutationer i RAS/MAPK pathway som resistensmekanism.

Guillermo Garcia-Manero (USA, abstrakt s129) presenterade resultat av TAKEAIM LEUKEMI fas 1/2a single arm studie om en kombination av ny typ av oral tyrosinkinashämmare Emavusertib riktad både mot IRAK4 och *FLT3* i kombination med AZA eller VEN + AZA som behandling mot R/R AML och HR-MDS med *FLT3*- eller spliceosome-mutationer. Studien inkluderade 8 patienter med AML (5 med spliceosome-mutationer och 3 med muterad *FLT3*). CR/CRh var uppnådd hos 2/5 av patienterna i spliceosome gruppen och 1/3 patienterna med muterade *FLT3*. Incidensen av grad 3+ TEAEs låg mellan 23 och 35 % med doser mellan 200 och 400 mg och kombinationen ska vidare utvärderas i en fas 2 studie.

CAR behandlingar

Chimeric antigen receptor (CAR) behandlingar börjar bli ett väletablerat behandlingsalternativ vid myelom, lymfom och ALL. AML har dock fortfarande motstånd försök med cellbaserad immunologisk behandling (bortsett ifrån HSCT). **Ruihao Huang** (Kina, abstrakt p406-4) presenterade resultat av en fas 1 pilotstudie av CAR-NK celler riktade mot CD33. Jämfört med CAR-T celler har CAR-NK produkter fördelar i form av mildare biverkningsprofil och snabbare tillgänglighet (s.k. off-the-shelf) jämfört med vanlig CAR-T behandling. Studien inkluderade 5 patienter med R/R AML som var inte kandidater för HSCT och visade en robust in-vivo expression av CAR-NK konstruktet. Av 5 patienterna var alla tidigare exponerade till kemoterapi och hade blastfraktion i benmärg mellan 25 och 77 %. Fyra av 5 patienter (alla med blastfraktion < 40 %) uppnådde CR samt MRD negativitet. Svaret var dock kortvarigt (mellan 30 och 90 dagar) och följdes av relaps i alla utom en patient som genomgick en framgångsrik HSCT och vid tillfället var fortfarande i CR. Säkerhetsprofilen var bättre jämfört med CAR-T behandlingar med högst grad 2 cytokinfrisättningsyndrom och inga detektbara ICANs. Den vanligaste biverkan var en ungefär 3 veckors lång myelosuppression. CAR-NK celler visade expansion in-vivo men sedan sjunkande koncentration vid dag 14 och cellerna eliminerades från kroppen vid dag 21, vilket kan vara en förklaring till tidig relaps men också till regenerering av perifera värden. I framtiden syftar man på förlängning av effekten genom modifiering av CAR-NK celler och kombinationer med andra terapier.

Magrolimab

Magrolimab är en first-in-class checkpoint inhibitor riktad mot CD47 protein. **Naval Daver** (USA, abstrakt p406-3) har presenterat resultat av en fas 1b single arm studie som undersöker kombinationen av magrolimab och azacytidin vid *TP53*-muterad AML. CD47 är en viktig 'don't eat me' signalmolekyl som ofta överuttrycks på ytan av AML celler. Det finns en välbeskriven synergistisk effekt mellan azacytidin och magrolimab som leder till ökad aktivering av makrofager och fagocyter. Studien inkluderade 56 *TP53*+ AML patienter varav ca 75 % fått tidigare kemo- eller radioterapi och 80 % hade högriskcytogenetik. 45 % av patienterna hade tecken till myelodysplasi i benmärgen vid diagnosen. Overall response rate (ORR) var 48,6 % och CR var uppnådd hos 33,3 % av patienterna. Medianöverlevnad i studien var 10,8 månader. Studien har visat en stark kontrast mellan transplanterade och icke-transplanterade patienter. I den transplanterade gruppen var medianöverlevnad inte uppnådd efter 40 månader och 1-årsöverlevnad var 83 %. Man måste dock ta hänsyn till en väldigt liten

population i denna grupp (9 patienter) och eventuell bias orsakad av att HSCT genomförs hos mer vitala patienter. En av behandlingsdelarna avslutades för tidigt hos en stor andel patienter (30,6 % för magrolimab och 29,2 % för azacytidin). Majoriteten av grad 3+ TEAEs bestod av anemi (26,4 % patienter hade grad 3 och 2,8 % grad 4 anemi), trombocytopeni och infektioner. Akut hemolys är en specifik biverkan orsakad av magrolimab och behandlingen ska inledas enligt ett särskilt upptrappningschema för att minska riskerna. ENHANCE-2 studie randomiserar mellan kombinationen av magrolimab och azacytidin, DA baserad induktionsterapi och kombination av azacytidin och venetoclax.

International Consensus Classification (ICC) och ELN 2022

Hartmut Döhners (Tyskland, abstrakt p117-1) föreläsning fokuserade på klassificering av AML. Han presenterade både ICC klassifikationen och dess påverkan på klinisk vardag och de viktigaste modifieringar i det kommande ELN 2022 systemet. Författaren har förbättrat en sammanfattning av de viktigaste förändringarna nedan:

ICC

- Ändring av blastgräns mellan AML och MDS:
 - o Blastgränsen sänks till 10 % för AML med kända återkommande genetiska avvikelser
 - o I frånvaro av återkommande genetiska avvikelser definieras en ny entitet MDS/AML för fall med 10-19 % av blaster.
- Nya, genetiskt definierade, diagnosgrupper: AML med muterad TP53, AML med myelodysplasi-relaterade mutationer, AML med myelodysplasi-relaterad cytogenetik.
 - o Generna associerade med myelodysplasi definieras som *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* och *ZRSR2*
- AML-MRC och terapi-relaterad AML blev eliminerade från klassifikationen. Anamnes på tidigare MDS eller MPN eller föregående cytostatika och strålbehandling blir kvar men bara som deskriptiva tillägg som är underordnade tgenetiken.

ELN 2022

- Ny lågrisk genetisk avvikelse: bZIP in-frame muterad CEBPA istället för biallelisk CEBPA
- Ny lista på genetiska mutationer associerade med högrisk AML: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* och *ZRSR2*

- Det tas inte längre hänsyn till allelisk ratio vid *FLT3*-ITD mutationer utan alla AML med *FLT3*-ITD mutation klassificeras nu som intermediär risk oberoende av allelisk ratio och *NPM1* mutationstatus.

Reviewartikeln kallad *Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel* by Hartmut Döhner et al. publicerades i *Blood* journal den 2022-07-07. PMID: 35797463

Petr Stanek, Lund

Jag åkte till Wien med uppdraget att bevaka AML och allogen stamcellstransplantation med fokus på AML/MDS-patienter. Väl på plats så kunde jag förstås inte hålla mig borta från en hel del andra ämnen och vi var dessutom två ST-läkare på stipendium som bevakade samma ämne. Jag har därför valt att skriva en längre text om praktiskt handhavande av kombinationsbehandling med azacytidin och venetoclax. Avslutningsvis tar jag också med några rader från sista dagens session om stamcellstransplantation som faktiskt var den enda renodlade dragning om transplantation som jag fick med i mitt program. Det som jag tyckte var mest intressant och sammanhållet på denna dragning var en exposé över relationen mellan transplantation och klonal hematopoes.

Azacidin/venetoclax

Inga nya data har presenterats men det har förekommit mycket diskussioner om denna terapi och hur den kan optimeras. I synnerhet på en sponsrad session första dagen där bland annat **Courtney Di Nardo** (USA) medverkade. Eftersom hon var förstaförfattare i VialeA-studien som var den fas 3 studie som etablerade azacidin/venetoclax så var det särskilt intressant. Hon lyfte fram att man har sett särskilt bra respons vid *NPM1*-muterad AML liksom vid *IDH*-muterad AML. Bra chans till komplett remission även vid *FLT3* muterad AML men man ser generellt snabba återfall så i den kontexten är behandlingen bättre som brygga till allogen stamcellstransplantation. Vid *p53* mutation mycket måttlig (eller ingen) vinst jämfört med azacidin i monoterapi. Generellt ses också sämre respons vid tyrosinkinasmutationer såsom *KRAS*. Apropå stamcellstransplantation så var panelen överens om att det är fullt möjligt att ta en patient från azacidin/venetoclax till transplantation. Detta kan te sig kontroversiellt då en förutsättning för att få ge azacidin/venetoclax som primärbehandling är att patienten inte bedöms tåla intensiv kemoterapi. Resonemanget från panelen var då att en patient mycket väl kan börja sin leukemiresa i mycket dåligt skick men repa sig

när remission uppnås och då komma i skick för allogen stamcellstransplantation. Azacitidin/venetoclax kan ju också ges som brygga till allogen stamcellstransplantation i refraktär/relapssituation.

Kanske mest intressant på denna session var diskussionen om hur man får denna potenta men också potentiellt mycket toxiska behandlingen att fungera i praktiken och alla medlemmar i panelen fick delge sina tre bästa tips. En sammanfattning av dessa tips kan se ut så här;

1. Optimera förutsättningarna inför behandlingsstart. Tumörlyssyndrom förekommer och leukocyttallet ska ner under 25 före behandlingsstart, ännu lägre i händelse av utbredd extramedullär sjukdom. Detta kan åstadkommas med hydroxyurea vilket kan doseras så högt som 4g per dag. Vid behov får man ge cytarabin i en lägre dos. Inläggning rekommenderas vid behandlingsstart. Cytarabin i lågdos kan för övrigt övervägas som ersättning till azacitidin om patienten är tungt förbehandlad med azacitidin.

Det är också en god idé att ge sin patient infektionsprofylax, i synnerhet vid högrisksjukdom där man förväntar sig lång neutropeni. Det är framförallt svampprofylax som diskuterats och då i första hand droger med aktivitet mot Aspergillus. Farmakokinetiska studier har visat att de doser man ska reducera venetoclax till om man önskar få motsvarande plasmakoncentration som 400mg utan enzymhämmning är 100mg venetoclax per dag om man ger voriconazol och så lite som 50mg per dag om man ger posakonazol. Utöver svampprofylax är det rimligt att ge aciclovirprofylax som vid vanlig kemoterapi mot AML. Ciprofloxacinprofylax kan övervägas men man bör beakta att det också påverkar farmakokinetiken för venetoclax. Farmakologkontakt rekommenderas vid tveksamheter. I synnerhet om patienten har en lång medicinlista.

2. Gör alltid benmärg efter cykel 1. Kan göras så tidigt som dag 21. Om man då har ett bra svar så kan man pausa för att tillåta regeneration av benmärgen. Här behöver man inte se en perfekt komplett remission för paus utan det räcker med att man ser en hypocellulär märg med en tydlig blastreduktion.
3. När väl ett bra morfologiskt svar har uppnåtts vilket oftast sker efter första cykeln ska behandlingen doseras på ett sätt som gör att behandlingen kan tolereras. Det finns inget exakt svar på hur dosjustering ska göras utan man får följa sin patient och anpassa behandlingen individuellt.

Det första man kan säga är pausa behandlingen i tid. En patient i remission ska inte fortsätta behandling när penier väl uppstått och man ska vänta in återhämtning innan man startar igen. Det är också fullt tillåtet att använda G-CSF vid långdragen penifas. När man sedan planerar nästa cykel och vill reducera dosen så kan man angripa detta på tre principiellt olika sätt. Man kan sänka dosen venetoclax, man kan sänka dosen azacitidin och man kan förlänga cykellängden. Di Nardo själv berättade att hon ofta landar på ett schema med 14 dagar venetoclax, 5 dagar azacitidin med 75mg/m² och en cykellängd på 5-6 veckor. Min observation här är att vi ofta minskar antalet dagar med venetoclax hos oss i Linköping men att vi sällan vågar sänka dosen azacitidin. Slutordet från Gail Roboz (USA) i denna diskussion var "treat the patient" vilket får tolkas som att det är bättre att dosreducera och ge även ganska sköra patienter en chans till dubbelbehandling än att retirera till singel azacitidin. Någon vetenskap presenterades dock inte för detta påstående och som jag förstår det är det än så länge upp till varje doktor att bedöma om en skör patient har bäst förutsättningar med dosreducerad dubbelbehandling eller fulldos azacitidin.

Stamcellstransplantation och klonal hematopoes av oklar potential

Spencer Chapman (UK)

I skrivande stund 2022 och med Sveriges hematologer som tänkt läsarskara behövs det knappast en djupgående presentation av begreppet CHIP som sådant. Här definierades det av en VAF, alltså variant allele frequency över 2 %. I min värld har CHIP mest varit något man diskuterat som vanligt mer eller mindre signifikant fynd vid benmärgsundersökning av åldrade patienter.

Det första som presenterades på denna dragning var prevalensen av CHIP inför autolog stamcellstransplantation med lymfomindikation. I studier har man sett en prevalens av CHIP på mellan 10-30 % och då alltså på ganska unga patienter men per definition sådana som fått cytostatika. Här lyftes att något i hematologisk mening så okomplicerat som en CHOP-kur ökar benmärgens ålder med 10 år. Egentligen inte så förvånande men jag tycker att det manar till eftertanke. Dessa cytostatikabehandlade patienter hade också delvis andra mutationer. Bland annat nämndes den kända p53 men också den för mig okända PPM1D. Bägge gener har att göra med hur cellen hanterar DNA-skador vilket är logiskt efter cytostatikabehandling. Vid autolog

transplantation är det bäst om man inte alls har någon CHIP innan eftersom de första åren efter transplantation ger CHIP-kloner en tillväxtskjut. De traditionella CHIP-mutationerna var associerade med ett något sämre utfall. Mutationer associerade med DNA-reparation var associerade med ett betydligt sämre utfall. I framtiden kanske det här kan vara något som får oss att välja CAR-T eller BITE framför autolog transplantation hos patienter med olyckliga mutationer.

Härefter diskuterades konsekvensen av CHIP vid allogen stamcellstransplantation och som är känt för många men kanske inte alla så är bilden här lite mer komplicerad. Här är det nämligen inte entydigt negativt om donatorn bär på en klonal hematopoes innan transplantationen utan tvärtom kan detta minska risken för relaps men tyvärr till priset av en ökad frekvens av kronisk GVH. I slutändan har man inte sett någon signifikant skillnad i overall survival. (Frick et al, J. Clin Oncol 2019).



Petter Willner Hjelm, Linköping

MDS

EHA 2022 innehöll många intressanta presentationer, dels i form av översiktsföreläsningar men även rapporter från nya kliniska och pre-kliniska studier.

Patogenes - inflammation

De senaste årens studier kring förståelsen av MDS-patogenesen har fokuserat framför allt på kartläggning av de mutationer som ses vid MDS och vilka effekter dessa mutationer får för MDS-cellen. Mycket fokus har också lagts på att förstå differentieringsprocessen genom studier av epigenetik och fenotypisk karaktärisering av MDS-cellerna från stamceller ut till fullmogna celler. Mötet i år bjöd på några intressanta översiktsföreläsningar kring hur inflammation i benmärgen påverkar MDS-cellerna och immunsystemet. Detta är ett dynamiskt och spännande område där vi kommer att lära oss mycket framöver.

Dr Kordasti (p115-1) presenterade en intressant modell över ett dysregulerat immunsystem i benmärgen. Ett dysregulerat adaptivt immunsystem kan ge upphov till en mer autoimmun fenotyp, såsom t.ex. vid aplastisk anemi. Ett dysregulerat "innate" immunsystem kan istället ge upphov till en mer pro-inflammatorisk bild såsom vid MPN. MDS-sjukdomen rör sig mellan dessa tillstånd och

kan ha drag av bägge tillstånden där man kan tänka sig att en hypoplastisk MDS fr.a har ett dysregulerat adaptivt immunsystem medan MDS/MPN fr.a har ett dysregulerat "innate" immunsystem. Dr Kordasti presenterade nya data där man kan visa att MDS-patienter har ökad förekomst av Tregs vilket gör upphov till en immunsuppressiv miljö som är förenat med sämre prognos. TP53-muterade celler anses kunna stimulera expansion av Tregs. Vidare har man visat att U2AF1-muterade patienter har en hög inflammatorisk nivå medan patienter med SF3B1 har en lägre grad av inflammation.

Dr Fleischman (p115-2) redogjorde för den inflammatoriska bilden man ser vid myeloida sjukdomar. Vi vet att ett flertal pro-inflammatoriska signalsubstanser såsom IL-6, IL-8, VEGF, TNF, MIP och S100A förekommer i ökade koncentrationer i benmärgen. Inflammationen har sannolikt betydelse för uppkomst av cytopenier, allmänsymptom samt den ökade risken för trombos man ser framför allt vid MPN. Man tror också att inflammation stimulerar expansion av pre-maligna och maligna kloner som kan adaptera sig bättre till en pro-inflammatorisk miljö jämfört med normal hematopoes. Dr Fleischman redogjorde för omfattande studier på IL-10, en anti-inflammatorisk substans, där man kunnat visa att patienter med MPN har en minskad känslighet för IL-10. Vidare presenterade Dr Fleischman data som visade att MPN-patienter har en minskad mängd phascolactobacterium-bakterier i tarmen vilket är intressant eftersom denna bakterie har visat sig ha anti-inflammatoriska egenskaper. Man spekulerade i om en förändrad diet skulle kunna minska inflammationen och genomförde en pilotstudie där patienterna rekommenderades medelhavsdiet, vilken anses ha antiinflammatoriska egenskaper. I den pilotstudie som genomfördes kunde man inte uppmäta minskad inflammation. Man planerar dock nu för större studier som kommer att studera effekten på fler patienter över en längre tid.

Slutligen redogjorde **Dr Platzbecker** (p115-3) för potentiella immune-drug targets. Checkpoint-inhibitors har studerats i flertalet studier vid MDS, dessa beskrivs nedan. IL-1 β blockeraren canakinumab har visat sig effektiv i ett förhindra kardiovaskulära events hos TET2-muterade patienter (ej MDS). En intressant pathway som kan moduleras är Toll-like-receptor (TLR) som medierar inflammatoriska signaler. CA-4948 påverkar denna pathway och är under utprovning. NL3P3 är en annan pathway som medierar inflammation som potentiellt kan påverkas t.ex. med BTK-hämmare. Hämmning av myeloid-derived suppressor cells (MDSC) som anses bidra till immune escape av MDS-cellerna kan blockeras potentiellt t.ex genom BITE-antikroppar.

Kliniska studier, nya data

Nordiska MDS-gruppen presenterade sin studie NM-DSG14B där man utvärderat MRD baserat på individuella mutationer för att prediktera återfall efter transplantation (S167). Studien visar att pos MRD är en stark prediktor av återfall (HR 7,1). Man planerar nu en interventionsstudie där MRD används för att styra behandling efter allogen stamcells transplantation

Studien EUROPE har undersökt effekten av romiplostim hos 77 patienter med lågrisk-MDS och TPK < 30 (S169). Man såg en ökning av TPK hos 42 % av patienterna. Två patienter fick DVT och två patienter utvecklade blaster i blodet som sedermera försvann när romiplostim sattes ut. Således kan romiplostim förbättra antalet trombocyter, dock kan man inte utesluta att behandlingen har en potentiellt farlig toxicitet.

I det nya IPSS-M har man utvecklat det sedan tidigare väl använda prognosystemet IPSS-R till att nu inkludera kliniska data, cytogenetik och mutationer i ett nytt score system (S204). IPSS-M har utvecklats genom studier på 2957 patienter där resultatet sen validerats på 754 oberoende patienter. De mutationer som hade störst påverkan på överlevnad var TP53 multihit, MLL och FLT3. Patienter med SF3B1 mutation hade längre överlevnad. IPSS-M delar in patienterna i 6 riskgrupper och 46 % av patienterna fick en bättre prognosbedömning med IPSS-M jämfört med IPSS-R

Resultaten av en fas 1 studie redovisades där författarna undersöker IDH1 hämmaren ivosidenibs effekt med avseende på säkerhet, tolererbarhet, kliniska aktivitet och farmakodynamik/farmakokinetik (P765). Ungefär 3 procent av patienter med MDS har en somatisk mutation i genen som kodar för Isocitrat Dehydrogenas (IDH1). Ivosidenid är en tablettbehandling som verkar mot muterat IDH1. Den är redan FDA-godkänd i USA för relapsrad/refraktär AML (R/R AML) samt mot de novo AML för patienter över 75 eller som inte tolererar intensiv kemoterapi. I en tidigare studie (NCT02074839) analyserades ivosidenibs effekt bland patienter med hematologiska maligniteter. I denna grupp analyserades 12 tidigare behandlade MDS patienter. Overall response rate (ORR) var 75 % med en medianduration på 21,4 månader. I denna substudie redovisas resultatet av 16 patienter med R/R MDS som fick behandling med ivosidenib som monoterapi. 44 % nådde CR, 6 % PR, 31 % marrow CR. ORR var 81 %. Vid 12 månader var den beräknade durationen för CR och PR 60 %. Adverse events drabbade 50 % av studiedeltagarna varav 13 % var grad 3 eller högre.

En fas 1/2a studie undersökte effekt av IRAK4 hämmaren emavusertib som monoterapi eller i kombination

med azacytidin eller venetoklax (S129). Interleukin 1 receptor associated kinas 4 (IRAK4) driver inflammation, onkogenes och överlevnad av cancerceller. Somatiska mutationer i splicing faktorerna SF3B1 och U2AF1 ökar uttrycket av en högaktiv isoform av IRAK4 som har associerats med sjukdomsprogress och dålig prognos. I denna studie undersöktes tidigare behandlade patienter med R/R AML och högrisk MDS med emavusertib som monoterapi med syftet att hitta optimal dos. Fas 1b inkluderar 2 behandlingsarmar; emavusertib+AZA och emavusertib+VEN. Fas 2A undersöker dosexpansion för emavusertib som monoterapi för patienter med R/R AML med FLT3 mutation och för patienter med R/R AML och högrisk MDS med U2AF1 och SF3B1 mutation i kombination med HMA. Från december 2021 har 49 patienter inkluderats i studien. Fyra dosnivåer testades (från 200mg – 500mg) med emavusertib som monoterapi utan att några dossänkningar behövde genomföras. 2 av 5 AML patienter med spliceosommutation uppnådde CR eller mCR. Av de 7 MDS patienterna med spliceosom-mutation uppvisade 57 % mCR. En av dessa slutade vara transfusionskrävande och en genomgick stamcellstransplantation. En av tre AML patienter med FLT3 mutation gick i CR och 2 uppnådde FLT3 negativitet. Av de 29 patienterna som inte hade U2AF1, SF3B1 eller FLT3 mutation uppnådde 1 CR och 2 PR. Konklusionen var att emavusertib är vältolererat och uppvisar klinisk aktivitet för tidigare behandlade patienter, särskilt de med U2AF1, SF3B1 eller FLT3 mutation.

Magrolimab är en monoklonal antikropp som blockerar CD47. Receptorn CD47 är överuttryckt på cancerceller och fungerar som en "don't eat me" signal som inhiberar makrofagers antitumoral aktivitet. Genom att blockera signalen induceras antitumoral makrofagaktivitet. Magrolimab har visats ha en synergistisk effekt i kombination med Aza.

I studien (S166) inkluderades 95 tidigare obehandlade patienter med MDS med IPSS-R; intermediate (22 %), high (52 %) eller very high (21 %). 22 % hade terapirelaterad MDS, 26 % hade muterat TP53 och 62 % hade ogynnsam cytogenetik. De vanligaste behandlingsrelaterade grad 3 och 4 biverkningarna var anemi, neutropeni och trombocytopeni. Sex patienter avbröt behandlingen relaterat till biverkan. CR uppnåddes av 33 % och ORR av 75 %. Mediantid till respons var 1,9 månader, duration av CR var 11,1 månader, duration av ORR 9,8 månader och PFS 11,6 månader. Overall survival (OS) vid 12 och 24 månader var 75 respektive 52 %. Median OS var inte nådd vid 17,1 månaders follow up. 43 % av patienter med TP53 mutation nådde CR och median OS var 16,3 månader. 31 % av patienter med icke muterad

TP53 visade CR och median OS hade ej uppnåtts vid analys.

Det konkluderades att magrolimab + AZA är en vältolererad kombination med lovande effektivitet för tidigare obehandlade patienter med högrisk MDS inklusive de med TP53 mutation samt wild type TP53. En fas 3 studie med AZA/placebo mot AZA magrolimab pågår.

Övriga nya läkemedel

Dessa har presenterats på tidigare möte men effekten diskuterades på översiktsföreläsningar.

Pevonidostat är en small molecule inhibitor av NEDD8 activating enzyme (NAE) som har visat synergisk aktivitet i kombination med azacytidin. **Dr Meers** redogjorde för en fas 2 studie som visade klinisk effektivitet för pevonidostat i kombination med Aza. I en fas 3 studie (PANTHER trial) visade dock pevonidostat+AZA jämfört med AZA inte en förbättrad progression free survival (PFS).

Sabtolimab är en ny immunoterapi som inhiberar TIM3. Sabtolimab har två möjliga effekter vid AML och MDS. Den ena är att aktivera immunsystemet mot leukemiska celler och den andra är att den direkt inhiberar leukemiska celler. I en fas 1B studie visade sig kombinationen sabtolimab + AZA vara vältolererad med lovande behandlingsresultat för patienter med högrisk MDS (IPSS-R high eller very high risk). Overall response rate (ORR) var 56.9 % och CR 19.6 %. Mediandurationen för CR var 19,3 månader.

Eprenetapopt (tid APR-246), som reaktiverar muterat TP53, visade lovande effekt i 2 fas 2 studier, men mötte inte sin primära end point (CR rate) i en nyligen publicerad fas 3 studie där det jämfördes med AZA som monoterapi. Eprenetapopt visade heller ingen signifikant förbättring av overall respons eller overall survival i denna studie.



Joel Wiggh och **Magnus Tobiasson**,
Karolinska universitetssjukhuset

MPN

Daniel Royston (UK) höll en mycket informativ presentation om sitt arbete med AI och förbättrad morfologisk

bedömning av MPN. Behoven av tidig korrekt diagnostik, att sträva efter en kvantitativ, objektiv och evidensbaserad bedömning av benmärg samt att kunna förse klinikerna med ny prognostisk information genomsyrar hans arbete. Genom en maskinell inlärningsmodell kan AI identifiera megakaryocyter och genom att karakterisera megakaryocyternas fenotyp kan man få en analys av megakaryocytkluster, vilket i sin tur ger en diagnostisk bild av olika MPN. Genom att följa en individ med upprepade benmärgsundersökningar som analyseras enligt denna metod kan sjukdomsförloppet monitoreras och man kan lättare se progress av sjukdomen. En liknande analys av fibros är också under utveckling, detta är ett välkommet tillskott i diagnostiken av fibros, då en enskild benmärgsbiopsi kan skilja sig avsevärt i olika delar avseende fibrosgrad. Att kombinera AI-analysen av megakaryocyter och fibros kan bli ett värdefullt verktyg i utvärdering av patienter som genomgått allogent SCT.

CALR-mutationer tycks vara lämpliga mål för utveckling av vaccin, då friska individer uppvisar en stark respons mot muterat CALR och denna respons kvarstår i immunförsvarets minne. **Morten Holmström** (Danmark) höll en intressant presentation om sitt arbete avseende utveckling av vaccin mot CALR-mutation. Data från första humanförsöken som erhållit CALR-vaccin visar att vaccinet har en bra säkerhetsprofil och att det skapar en reaktion i immunförsvaret. Dessvärre kunde ingen klinisk effekt ses på trombocytnivåer. Detta beror troligen på ett "homing"-problem, då T-cellerna inte tycks kunna ta sig tillbaka till benmärgen för att påverka de CALR-muterade cellerna, utan istället kvarstannar perifert.

Marie Robin (Frankrike) belyste det svåra ämnet hur patienter med myelofibros optimalt transplanteras år 2022. Att selektera rätt patient till transplantation är av största vikt och att patienterna i regel är sköra. Innan transplantation bör patienten noga utvärderas gällande organfunktion, ffa hjärta och lever, detta pga förväntad toxicitet av behandlingen. Att reducera mjältstorlek genom fr. a medicinsk behandling (splenektomi eller strålbehandling numera ovanligt) bör också ingå i behandling innan transplantation. Regimer med reducerad toxicitet bör användas och man ser ofta en graft-versus-myelofibros effekt. Hon visade också att det är en svår balansgång att minska kronisk GVHD för att förbättra QOL utan att öka risken för relaps av myelofibros.

Den fas 3 randomiserade studien MOMENTUM presenterades av **Srdan Verstovsek** (USA), där momelotinib jämfördes med danazol för behandling av symtomatiska och anemiska myelofibrospatienter

som tidigare behandlats med JAK-hämmare. Mometinib verkar genom hämning av JAK1, JAK2 och ACVR1. Aktivering av JAK-STAT leder till bland annat kronisk inflammation vid myelofibros, vilket leder till aktivering av ACVR1 och detta orsakar i sin tur till förhöjt hepcidin, dysreglerad järnmetabolism och anemi. Vid behandling med momelotinib kunde en signifikant förbättring av symtom, mjältstorlek och anemi jämfört med danazol ses. Biverkningsprofilen tycktes tolerabel och man såg också en trend av förbättrad "overall survival". I studien sågs också en snabb och bibehållen förbättring av hemoglobinnivåer och transfusionsbehov.

Heinz Giessler (Österrike) presenterade de slutliga resultaten av The PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studierna där man kunde visa att långtidsbehandling med ropeginterferon alfa-2b uppfyller behandlingsmålen för PV-patienter. Vid 6-årsuppföljningen behövde 81,4 % av patienterna inte blodtappas för att bibehålla EVF <45 % jämfört med 60,0 % i kontrollgruppen ($p=0.005$). Man såg också att JAK2V617F allel-bördan minskade till <1 % hos 20,7 % av patienterna i behandlingsgruppen jämfört med 1,4 % i kontrollgruppen ($p=0.0001$), vilket styrker hypotesen att behandlingen påverkar sjukdomsprogression.

Kombinationsbehandling med navitoclax och ruxolitinib hos myelofibrospatienter som inte tidigare behandlats med JAK hämmare i en open-label fas 2 studie presenterades av **Francesco Passamonti** (Italien). Navitoclax är en oral BCL-XL hämmare som verkar synergistiskt med JAK-hämmare genom att öka apoptos av maligna MPN-celler. I studien fann man att kombinationen tolererades väl och hematologiska biverkningar kunde hanteras genom dosjustering. Minskning av mjältstorlek sågs tidigt och 78 % av patienterna fick minskad mjältstorlek motsvarande minst 35 % från utgångsvärdet. I studien sågs också minskning av sjukdomsrelaterade symtom, benmärgsfibros och anemi.

Claire Harrison (UK) presenterade preliminära data från MANIFEST-studien där kombinationsbehandlingen pelabrisib och ruxolitinib undersöktes. Progressiv BM-fibros är ett resultat av avvikande megakaryopoiesis och proinflammatoriskt cytokinuttryck, två processer som är hårt reglerade av bromodomain och extraterminal domän (BET) proteinmedierat uttryck av gener (t.ex. NF- κ B, MYC och BCL-2). Pelabresib är en oral BET-hämmare som nedreglerar NF- κ B-genexpression och andra relevanta gener. Även här var kombinationsbehandlingen välolererad och de preliminära resultaten visar på minskad mjältstorlek och minskning av symtom.

Rupen Hargreaves (UK) presenterade data från en nationell studie om MPN-associerade levernära trombos. Studien inkluderade 238 MPN-patienter som mellan 1985-2021 diagnosticerats med levernära trombos. Man fann att 43,4 % av patienterna i studien återinsjuknade i en ny trombos och 25 % av patienterna fick reviderad MPN-diagnos.

Megakaryopoesens betydelse vid MPN beskrevs av **Beth Psalia** (UK). I presentationen beskrevs megakaryocyten distinkta olika subtyper med olika funktioner, bland annat förekomst av dessa celler i lungorna som en del i det medfödda immunförsvaret och deras bildning av fibrinogenstimulerande proteiner (TGFbeta, PF4, PDGF1 m.fl). I musmodeller har man kunnat visa att målinriktad terapi mot megakaryocyter har kunnat minska graden av myelofibros. Dr Psalia kunde också visa att hematopoetiska stamceller vid myelofibros har en predisposition att skifta mot megakaryocyter jämfört med friska kontroller och att detta skifte kan påverkas med interferonbehandling.

Den sista presentationen om MPN hölls av **Jean-Jacques Kiladjian** (Frankrike) där han presenterade möjligheter att påverka sjukdomsutvecklingen vid myelofibros. Genom att kombinera ruxolitinib med interferon, pelabrisib eller navitoclax har man sett förbättring av fibrosgrad hos patienter med myelofibros. Flera nya läkemedel är i pipeline, bla pacritinib, ett preparat som i feb 2022 blivit godkänt av FDA i USA som behandling av myelofibros med trombocytopeni ($TPK < 50 \times 10^9$). Andra nya terapier mot myelofibros som är under pågående fas 2 och fas 3 studier är imetelstat och navtemadlin.

Vi tackar SFHEM för resestipendiet och uppskattar verkligen initiativet att få åka på kongress tillsammans, vi kan varmt rekommendera andra kollegor runt om i Sverige att söka nästa gång.



Lisa Lindbäck och **Anneli Enblom Larsson**, Luleå

Lite Gott och blandat

Eftersom mina 3 kollegor som liksom jag hade uppdraget att bevaka AML redan har redovisat alla intressanta AML data tog jag mig friheten att berätta om lite av varje som inte täcks av övriga stipendiater.

Det för mig överlägset mest imponerande arbetet presenterades på LBA sessionen av **Franco Locatelli** (Rom). Förhöjt fetalt hemoglobin (HbF) är associerat med förbättrade resultat hos patienter (pts) med transfusionsberoende α -talassemi (TDT) och sicklecells-sjukdom (SCD). CTX001™ är en cellterapi designad för att återaktivera HbF via icke-viral, *ex vivo* CRISPR/Cas9-genredigering vid erytroida enhancerregionen av BCL11A i autologa CD34+ hematopoetiska stam- och stamceller (HSPC). Tidiga data från de pivotala studierna CLIMB THAL-111 (NCT03655678) och CLIMB SCD-121 (NCT03745287) visade att en enstaka dos av CTX001 ökade HbF och totala Hb tillräckligt för att eliminera erytrocyttransfusioner av röda blodkroppar respektive vaso-ocklusiva kriser (VOC). Nu rapporterades effekt- och säkerhetsdata från de första 75 patienterna doserade med CTX001 i de pågående CLIMB THAL-111 och CLIMB SCD-121 studierna. Behandlingen består av farmakokinetisk justerad busulfan-myeloablation följt av CTX001-infusion. 44 patienter med TDT (median 21 år, 12-35) och 31 patienter med SCD (median 22,5 år, 12-34) hade behandlats med CTX001 med en uppföljning av 12,3 månader (1,2-37,2) respektive 9,6 (2,0-32,3) månader. Under 2-årsperioden före screening fick patienterna med TDT 36,0 (15,0-71,0) enheter RBC/år och patienter med SCD hade 3,9 (2,0-9,5) allvarliga VOC/år. Efter CTX001-infusion var mediantiden till neutrofil- och trombocyttag 29 och 43 dagar vid TDT respektive 27 och 32 dagar hos patienter med SCD. CTX001-infusion ledde till eliminering av transfusioner hos nästan alla patienter med TDT (42 av 44), 2 patienter hade ännu inte stoppat transfusioner men hade 75 respektive 89 % minskning av transfusionsvolymer. Inga episoder av VOC sågs hos någon patient med SCD, med associerade kliniskt betydelsefulla ökning av HbF och totalt Hb som bibehölls över tiden. Proportioner av CRISPR/Cas9-redigerade BCL11A-alleler förblev stabila efter >1 år, vilket indikerar att långtids-HSC:er framgångsrikt behandlats. Säkerhetsprofilen överensstämde generellt med busulfan myeloablation och autolog transplantation. Dessa resultat indikerar att CTX001 har potentialen att bli den första CRISPR/Cas9-baserade behandlingen som ger en effektiv engångsbehandling av TDT och svår SCD.

På samma session berättade **Isabelle Van Zeventer** (Groningen) om det allt hetare fältet klonal hematopoes (CH) och dess utveckling över tid. Arbetet utgick från den populationsbaserade Lifelines-kohorten, med hjälp av sekventiella prover från 3359 individer (> 60 år) tagna i median med 3,6 års mellanrum. Kohorten kopplades till det nederländska cancerregistret för diagnoser av myeloid och lymfoid cancer. Totalt identifierades 2518 klonala varianter hos 1573 individer vid en eller båda

tidpunkterna. Som väntat med stigande ålder observerades en ökning av prevalensen av CH med 3,8 % under uppföljning. Det avslöjade att antalet detekterade mutationer som tyder på CH var stabilt över tid hos majoriteten (n=2685, 80 %). Förändringar observerades hos 674 individer (20 %). Mönster av både ökning (n=451) och minskning (n=223) i antalet klonala genmutationer observerades. Man beräknade klonal tillväxt till 4,1 % i VAF per år för denna kohort. Intressant var att de högsta uppskattade proportionella tillväxthastigheterna observerades för mutationer i spliceosomgener SF3B1 (10,9 % per år), SRSF2 (17,9 % per år) och U2AF1 (14,3 % per år). JAK2-kloner visade också avsevärd expansion (9,8 % per år). Gener som oftast är inblandade i åldersrelaterad CH visade betydligt lägre tillväxthastigheter, inklusive DNMT3A och ASXL1. Denna typ av information är förstas viktig när det gäller att besluta om uppföljning av människor med CH. Gruppen hittade inte några bevis för traditionella cancerriskfaktorer, inklusive ålder, manligt kön, nuvarande rökning, överdriven alkoholkonsumtion och övervikt för att förklara skillnader i klonal expansion. Risken att utveckla myeloid malignitet var högst för individer med perifer cytos eller cytopeni och de med JAK2 (HR 74,4), NRAS/KRAS (HR 12,4), SF3B1 (HR 10,7), SRSF2 (HR 10,1) eller U2AF1 (HR 24,7) mutationer. En mycket variabel pre-malign evolutionär bana observerades. Viktigt är dock att de flesta individer aldrig utvecklade malign myeloid sjukdom, även trots förekomst av avvikande perifera blodvärden.

På LBA sessionen redovisade **Paul Richardson** (Boston) den nyligen publicerade randomiserade studien av RVD mot RVD+autolog (NEJM 14 Jul online). Du hittar detaljer i myelomavsnittet längre fram i tidningen. Denna studie visar för mig återigen vikten av att uppnå MRD negativitet. MRD negativitet noterades hos 40 % i RVD gruppen (43 patienter) och 54 % i transplantationsgruppen (49 patienter). Sekvensering utfördes vid en känslighetsnivå av 10–5. Hos patienter där MRD inte upptäcktes var 5-års progressionsfri överlevnad 59,2 % i RVD gruppen och 53,5 % i transplantationsgruppen (HR för sjukdomsprogression eller död, 0,91, ojusterad 95 % KI, 0,46 till 1,79). På EHA och i NEJM artikeln konkluderades att ” This finding and similar findings from recent trials suggest that treatment adaptation based on a sustained absence of minimal residual disease may be a feasible alternative to the standard use of ASCT as well as maintenance therapy until disease progression”. Det skall bli intressant att se hur MRD kommer att inkorporeras i våra nationella riktlinjer framöver.

Det är alltid upplyftande att få kunskap om sjukdomar man aldrig tidigare hört talas om. **Koneti Rao** (Bethesda)

har studerat en primär immunbrist som kallas aktiverat PI3Kd-syndrom (APDS) eller PASLI. Sjukdomen orsakas av patogena varianter i antingen PIK3CD- eller PIK3R1-generna som kodar för PI3Kd som orsakar kinashyperaktivitet. Patienter med APDS har dysregulerade B- och T-celler som leder till lymfoproliferation, autoimmunitet, immunbrist och ökad risk för lymfom, samt vad jag förstod en mycket dålig livskvalitet. Nu finns den första specifika behandlingen för sjukdomen i form av molekylärt riktad hämning av hyperaktiv PI3Kd-signalering med leniolisib (CDZ173) som var föremål för en randomiserad 2:1, placebokontrollerad, trippelblind, studie. Trettioen patienter med medianåldern 12 år registrerades globalt. Primära effektmått avseende lymfkörtelstorlek och naiva B-celler uppfylldes ($p=0,0012$ respektive $p<0,0001$). Leniolisib minskade 3D-volymen lymfkörtlar från studiestart till dag 85 ($p=0,0011$). Noterbart var att flera patienter rapporterade att minskningen av lymfoproliferation minskade ömhet i nacken och svårigheter att svälja. Analyser av förändringen från baslinjen till dag 85 i 3D-volym och tvådimensionell storlek av mjälten visade att leniolisib minskade mjältens storlek ($p=0,0009$ respektive $p=0,0079$). Åttiotvå procent av cytopenier förbättrades hos patienter som fick leniolisib, jämfört med 60 % hos patienter som fick placebo. Leniolisib tolererades väl; 23,8 % av leniolisib och 30,0 % av placebogruppen rapporterade biverkningar relaterade till studiebehandling. Inga biverkningar ledde till att studiebehandlingen avbröts.

En mycket kliniskt givande education session handlade om trombocyter och fr a om patienter refraktära mot transfusioner. **Carlo Zaninetti** (Graifswald) berättade att icke immunologisk orsak står för 60-80 % av problemet. Vanliga orsaker är feber, sepsis, GVH, blödning, mjältsekvstrering, DIC.TPK som ökar >10 60 min efter transfusion talar starkt för icke-immunologisk orsak. När det gäller genuint immunmedierad refraktäritet är HLA klass 1 ak vanligast. 1 graviditet ger ak hos 11 %, ≥ 4 graviditeter 32 %. Man bör utreda avseende denna typ ak först. Transfusion med HLA matchade eller -kompatibla enheter ger samma effekt.

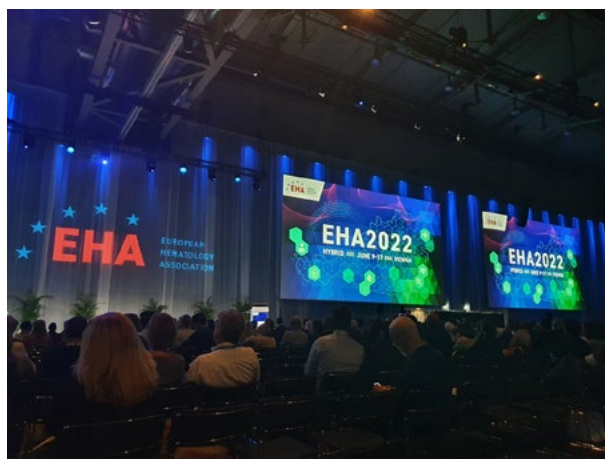
Till sist, förstås, några ytterligare MPN nyheter. **Aniket Bankar** (Toronto) hade studerat MPN-patienter i Ontario Cancer Registry från 2004 till 2019 ($n=10336$: ET, $n=5108$; PV, $n=3843$; MF, $n=1385$) avseende det inom många hematologiska sjukdomar så viktiga begreppet frailty (bräcklighet, svaghet). Frailty mättes med två olika instrument under två år före datumet för MPN-diagnos. Den genomsnittliga uppföljningstiden för ET, PV och MF var 3,8, 4,0 respektive 2,9 år. 16 % av MPN patienterna kategoriserades som frail och 51 % som prefrail. Patien-

ter med MF var oftare klassificerade som frail jämfört med ET och PV (34 %, 23 % respektive 20 %, $p<0,001$). I alla MPN-subtyper var frailty oberoende associerad med ökad risk för dödlighet efter justering för ålder, kön och komorbiditeter. Andra prediktorer associerade med ökad dödlighet av alla orsaker var avancerad ålder och komorbiditeter. Patienter klassificerade som "bräckliga" hade inte en ökad risk för trombos i någon MPN-subtyp.

Nico Gagelman (Hamburg) har tidigare publicerat ett mycket användbart score för att prediktera resultatet av allogent SCT vid myelofibros (Blood. 2019;133:2233-2242), I den nu aktuella studien analyserades 417 patienter med PMF eller post ET/PV MF avseende incidens och inverkan på resultatet av TP53 mutation. 46 patienter med detekterbar TP53-mutation jämfördes med 371 icke-TP53-patienter. Prover samlades in vid tidpunkten för transplantation. Medianuppföljningen från transplantation var 6,1 år för TP53-gruppen respektive 7,0 år för icke-TP53-gruppen. Kliniska egenskaper var generellt balanserade, medan fler patienter i TP53-gruppen hade Karnofsky score < 90 (57 mot 40 %; $p=0,04$). Median OS var 2,1 år för TP53-gruppen jämfört med 15,4 år för gruppen utan mutation ($p=0,002$). 6-års OS var 40 % för TP53-gruppen mot 65 % för icke-TP53-gruppen. 6-års återfallsfri överlevnad var 35 mot 53 % ($p=0,01$). Akut GVHD inträffade hos 63 % mot 57 % ($p=0,43$). Av patienter med återfall dog 92 % i TP53-gruppen mot 63 % i icke-TP53-gruppen ($p=0,05$). Således, lite som förväntat, är alltså TP53 mutation dåliga nyheter även efter allogent SCT för myelofibros.



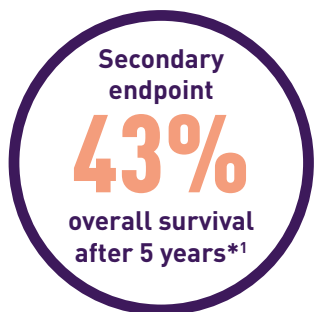
Jan Samuelsson, Linköping



THE FIRST CAR T CELL THERAPY WITH 5-YEAR OS DATA¹



YESCARTA[®]
(axicabtagene ciloleucel) Dispersion
for infusion



*For R/R DLBCL & PMBCL.
mITT-population (n=101).

YESCARTA (AXICABTAGENE CILOLEUCEL) – YOU CAN NOW REFER PATIENTS FOR TREATMENT

YESCARTA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.² YESCARTA can be used in this indication according to the recommendation by the NT council.³

In all patients treated with YESCARTA (modified ITT), overall survival was 43% after five years.¹



Read more about CAR T cell therapy and the treatment journey at www.kitecar-t.se

Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Yescarta[®] (Axicabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R_x EF. ATC-kod: L01XX70. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgan-dysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningsyndrom.

Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reakivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **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. Minimiinformation: 06/2022. Baserad på produktresumé: 06/2022.

References:

1. Jacobson CA, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-term (4- and 5-year) overall survival in ZUMA-1, the pivotal study of axicabtagene ciloleucel in patients with refractory large B-cell lymphoma. Presented at the 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 11–14, 2021, Atlanta, USA: Poster #1764. 2. YESCARTA Summary of Product Characteristics, June 2022. 3. Yescarta, NT-rådets yttrande till regionerna 2019-09-06. Available at: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/yescarta-axicabtagenciloleucel>. 4. 737fc4451643b8af77bdb09.html.

Har du upptäckt vår podcast?

Vi diskuterar kliniska studier, den nationella cancerstrategin och forskning med gäster som Gösta Gahrton, Hans Hägglund och Christer Paul.



Hans Hägglund

Nationell cancersamordnare vid Sveriges kommuner och regioner och ordförande för Regionala cancercentrum i samverkan.



Gösta Gahrton

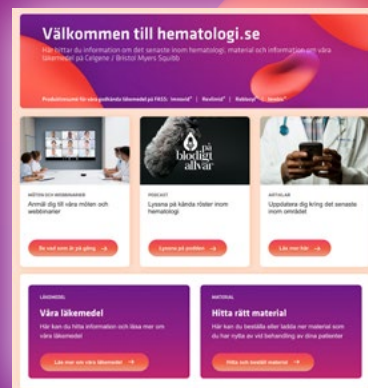
Professor emeritus i medicin vid Karolinska Institutet.

ALLA AVSNITT:



SCAN ME

Se även
hematologi.se för
mer information om
produkter, webinar mm





Ett flertal kollegor som fått SFH stipendium efter specialistexamen valde att resa till EHA. Här kommer deras rapporter.

Bygga nätverk och stärka kollegiala kontakter

3 februari 2022. Kall vinter med snötunga granar och vita fjäll i Östersund. Mörkt stora delar av dygnet. Nordvästanvind. I Västerås slaskväder och råkallt trots att temperaturen knappt når minusgrader. Vårlängtan smyger sig på. Så kommer det ett mejl underskrivet Janaki Brolin, Karlstad. Några korta rader som får tillvaron att lysa upp och fötterna att tina! "Det har gått en tid sedan vi tillsammans skrev Tentan. Jag tänker äntligen utnyttja mitt stipendium i år och åka på EHA. Är det några av er som vill göra detsamma och samåka? Vore inte det trevligt?" Snabbt kommer svaren in och till slut är vi en hel grupp som vill åka. Pandemin har gjort det svårt för oss att utnyttja det fina stipendiet på 10 000 kr som Svensk förening för hematologi (SFH) generöst delade ut när vi klarade specialisttentan. Vi har fått uppskov med att utnyttja pengarna till utgången av detta år.

De flesta av oss har träffats förr som ST-läkare på de kurser som ges i regi av SFH. Några av oss har dessutom lärt känna varandra på de randningar vi gjort för några år sedan. Föreningens kurser ges som internat, gärna på någon avskild konferensanläggning. När man inte bara deltar i föreläsningar tillsammans, utan även sover under samma tak och äter middag vid samma bord, har vi lärt känna varandra bättre. Förutom att naturligtvis förvärva sig kunskap inom det hematologiska fältet är nätverkandet något som vår förening vill uppnå med ST kurserna. Samordning av EHA resan är ett bevis på att det fungerar. Hematologi är en ganska liten specialitet och det är möjligt att få ett kontaktnät över hela Sverige.

En WhatsApp tråd upprättas och planeringen är i full gång. Vi tittar igenom programmet, koordinerar

restider och de flesta bokar in sig på samma hotell. Ytterligare kollegor från Sverige som också ska till EHA läggs till i tråden. Det blir då lättare att nå varandra med frågor eller, när vi väl är på plats, att samordna diverse aktiviteter. Det förs diskussioner i tråden om vi bör gå på olika föreläsningar för att kunna bidra med divergerade reserapporter i OHE. Idén väcks då om att skriva denna artikel. Ett av syftena med vår reserapport är att tacka föreningen och alla som gör nätverkandet mellan blivande hematologer möjligt på olika sätt. Ett annat viktigt syfte är att inspirera nuvarande ST läkare till att lära känna kollegor runt om i landet och visa att kollegiala kontakter är både viktigt och trevligt!

Efter att ha anlänt till ett regnigt Wien och tagit den korta promenaden från hotellet till kongresshallen nära Pratern mötte vi upp hematologkollegorna och bänkade oss för en mycket bra föreläsning om köldhemolys. Kongressen fortlöpte med ett stort antal intressanta och givande föreläsningar där allt mellan TTP, CAR-T och BiTE vid myelom, järnbrist och de senaste KLL-studierna berördes. EHA besöktes i år av cirka 12 000 deltagare. Att mellan föreläsningarna kunna möta upp vänner och kollegor för en kaffe bland läkemedelsmontrarna och diskutera det som förelästs samt ta del av hur man jobbar på olika kliniker i Sverige var för oss personligen värdefullt och gav nya insikter att ta med hem.

EHA arrangerades i år för första gången som hybridkongress där föreläsningarna kunde ses både på plats samt online. Vi valde därför att se några föreläsningar på webben samtidigt som frukost avnjöts på hotellets takterrass med utsikt över centrala Wien. Detta blev ett trevligt avbrott och gav variation. Frågor till föreläsarna kunde ställas både på plats och online vilket fungerade utmärkt.

Trots kongressens späckade program hann vi även med trevliga middagar på kvällarna där samtalen pendlade mellan reflektioner från dagens föreläsningar, läget på de egna sjukhusen samt semesterplaner. En löptur längs Donau som avbrott från dagarnas stillasittande kan varmt rekommenderas. Ingen av oss kunde väl heller ana att det skulle finnas fina badplatser längst floden som inbjöd till ett svalkande dopp. Tilläggs kan att regnet avtog och kongressens sista dagar pågick under härligt försommarväder. Det stora utbud av kultur som Wien bjöd på förgyllde kongressdagarna. Några av oss passade på att besöka museer, andra flanerade mellan de vackra kyrkorna och butikerna i centrum samt passade på att även avnjuta en konsert med en stråkkvartett i Peterskyrkan.

Tack till Svensk förening för hematologi för stipendierna och möjligheten att få ta del av det smörgåsbord av den senaste forskningen inom hematologi samt lärorika "Education sessions" som är EHA. Vi är tack-samma över att ha fått dela denna upplevelse med kollegor vi följts åt med genom åren som ST-läkare! När man som oss arbetar som hematologer på mindre sjukhus i Sverige är det av stort värde att kunna odla sitt nätverk av kunniga och kompetenta kollegor. Motståndet till att mejla frågor i stort som smått blir så mycket mindre. ST-läkare där ute, ta vara på de goda möjligheter som föreningens ST-kurser ger till att knyta kontakter med hematologer över hela Sverige. Det kommer ni ha stor glädje av under er framtida karriär!



Josefin Hidman, Västmanlands sjukhus Västerås,
Katarina Nordfjäll, Östersunds sjukhus



AML/MDS

Det kändes att det var länge sedan hematologer (och de flesta andra också för den delen) kunde träffas på en kongress som EHA i Wien. Många var peppade och entusiastiska för att ses igen. Vi var en grupp av nyblivna specialister i hematologi som åkte tillsammans till kongressen, något som varmt kan rekommenderas. En kongress blir ju inte direkt sämre av gemensam kvällsvickning på ett hotelltak med utsikt i kvällssolen.

Det vetenskapliga intrycket jag fick med mig var lovande data av IDH-hämmare vid MDS/AML och hur mycket arbete som just nu läggs ned på genpaneler och hur man ska kunna använda mönster av mutationer/transkriberade proteiner för att styra behandling hos de hematologiska sjukdomarna i framtiden. Jag tyckte också att det var mer prat om BiTes än CAR-T.

VEXAS-syndrom; Ett fokuserat ämne för årets kongress var det nyligen beskrivna autoinflammatoriska tillståndet VEXAS-syndrom. Syndromet är en monogen form av systemisk autoinflammatorisk sjukdom som beskrevs för första gången den sista december 2020 i New England Journal of Medicine av D.B. Beck *et al* hos 25 män med svår autoimmun sjukdom med sen debut i livet (oftast över 50 års ålder). Ungefär hälften av fallen associeras med MDS.

Syndromet karakteriseras av

- Vakuoler i myeloida prekursorceller
- E1-enzym-mutationer (styr protein-ubiquitylering som modifierar proteiner efter translation)
- X-bundet (mutationerna sitter på X-kromosomen)
- Autoinflammation
- Somatiska mutationer

Vanliga symptom är feber, kondrit (framför allt öra och näsa), lunginfiltrat, hudmanifestationer med ex neutrofil dermatos eller kutan vaskulit samt makrocytär anemi med vakuolisering i myeloida prekursorer. Omkring 10 % av patienterna har en M-komponent. Det är vanligt med milda cytopenier. Ungefär 40 % av patienterna får DVT med viss association till antifosfolipid-antikroppar. Mortaliteten vid VEXAS syndrom är hög med mortalitetssiffror kring 40 %.

Patienterna har väldigt varierande fenotyp men mutationerna vid syndromet är beskrivet i genen UBA1. Man tror att mängden normalt fungerande UBA1 avgör svårighetsgraden av tillståndet. Kliniskt verkar recidiverande kondrit vara karaktäristiskt för VEXAS-syndrom jämfört med andra autoinflammatoriska sjukdomar.

Diagnosen ställs då man finner flertalet vakuoler i myeloida prekursorer (men koppar/zink-brist bör uteslutas) och

med UBA1-mutationstestning. Diagnosen bör misstänkas om man har en manlig patient med inflammation och kondrit i öra/näsa, MCV > 100 och TPK < 200.

Standardbehandlingen ännu så länge är steroider, men de flesta patienter kräver doser på minst 30 mg Prednisolon. Att kombinera med ruxolitinib är ett alternativ som i en fransk retrospektiv studie gav komplett remission hos 75 % av patienterna efter 6 månaders behandling, dock med 10 % mortalitet och en hel del infektionsproblematik. Ovanstående botar inte patienten utan ger som bäst kontroll av inflammationen. Annan tänkbar behandling för att kontrollera inflammationen är anakinra (anti-IL-1) eller tocilizumab (anti-IL-6).

För att eliminera den sjuka klonen måste man använda andra metoder. I en nederländsk fallstudie med endast två patienter kunde man visa att azacitidin kunde normalisera UBA1-nivå efter 2-3 cykler. I Frankrike har man gjort allogen stamcellstransplantation på 7 patienter (46-65 år) med samtidig myeloid malignitet (MDS och myelofibros) där 6 uppnått komplett remission och en patient avled. Konditioneringen var Fludarabin och Busulfan-baserad. Många frågor kvarstår att besvara vid detta ovanliga och nyupptäckta sjukdomstillstånd.

Lighting the Flame - Som medlem av Svensk Förening för Hematologi deltog jag även vid en helkvälls-workshop med deltagare från hela Europa. Det finns mycket entusiasm i EHAs styrelsegrupp och kul att se att man arbetar så aktivt med relevanta frågor för det europeiska hematologisamarbetet. Just nu pågår initiativ för att harmonisera utbildning och guidelines i Europa. Ett nytt litet projekt som precis har startat kallas Lighting the Flame och syftar till att inspirera kandidater, AT-läkare eller motsvarande som är intresserade av hematologi. Genom att anmäla sig på EHAs hemsida (<https://ehaweb.org/education/lighting-the-flame/>) kan man få kontakt med hematologspecialister runtom i Europa som kan berätta mer om hur det är att arbeta som hematolog i andra europeiska länder. Det planeras även ett internet/retreat sannolikt under kommande år. Träffar ni en ung (blivande) kollega som är intresserad av hematologi kan ni tipsa om detta!

Tack till Svensk Förening för Hematologi för att jag fick åka på kongressen!



Thomas Silberberg, Falu lasarett

KLL och lymfom

Min specialistexamen följdes av en lång och utdragen pandemi utan kurser och möten, med mycket jobb och ett ständigt lätt dåligt samvete för att inte hinna uppdatera sig tillräckligt. Men plötsligt var jag på EHA i Wien! Med en lätt överklighetskänsla började jag leta mig fram i myllret av människor och i varje hörn fanns här spännande hematologi att ta del av. Här följer ett litet axplock från lymfomfronten.

På Presidential symposium presenterade **Catherine Thieblemont** (Frankrike) data från EPCORE NHL-1, en fas 2-studie där singelterapi med epcoritamab (BiTe CD3xCD20) gavs till patienter med R/R storcelliga B-cellslymfom. Huvudsakligen inkluderades patienter med DLBCL (men även PMBCL, FL Gr3B mm) och samtliga hade erhållit minst två tidigare linjers behandling. Många var tungt behandlade tidigare och hela 39 % hade även genomgått CAR-T-behandling. Epcoritamab gavs subkutant och vid uppnådd standarddos fortsattes behandlingen till PD eller oacceptabel toxicitet. Majoriteten (51 %) av patienterna var < 65 år, men 18 % var faktiskt > 75 år. Det senare är naturligtvis intressant, då äldre lymfompatienter utgör en stor patientgrupp på våra kliniker. Biverkningarna var huvudsakligen låggradiga och generellt hanterbara. CRS (cytokine releasing syndrome) förekom hos 50 %, men framför allt som grad 1-2. ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) noterades hos 6,4 %, även här huvudsakligen i form av grad 1-2. Efter en median-uppföljningstid på 10,7 månader hade 32 % en fortsatt pågående behandling. 53 % hade avbrutit studien pga progressiv sjukdom och 7 % pga biverkningar. ORR sågs hos 63 %, varav 39 % uppnådde CR. Medianduration av respons för patienter i CR hade ännu ej uppnåtts.) Tre procent landade i SD och 24 % i PD. God och relativt jämförbar respons uppnåddes inom samtliga ålders- och diagnosgrupper. Trots att samtliga data ännu ej var analyserade får man anta att epcoritamab kommer att bli ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen för dessa patienter, som idag inte sällan är mycket svårbehandlade.

William Townsend (UK) presenterade en slutlig analys av GALLIUM, där obinutuzumab + kemo jämfördes med rituximab + kemo vid primärbehandling av follikulärt lymfom hos drygt 1200 patienter. Uppföljning har gjorts efter åtta år och bekräftar tidigare resultat, där O-kemo vs R-kemo ger 23 % minskad risk för progression (HR 0,77). Detta resulterar även i längre tid till nästa behandling, där andelen patienter som efter 7 år var vid liv och inte hade behövt starta nästa lymfombehandling var 74,1 % (O-kemo) vs 65,4 % (R-kemo), HR (95% CI) 0,71, $p=0,001$. OS var dock fortsatt likvärdig mellan de

båda grupperna, vilket sedan tidigare har varit ett skäl att rituximab har fortsatt att vara första val av antikroppsbehandling enligt svenska riktlinjer.

Pier **Luigi Zinzani** (Italien) diskuterade senare linjers behandling av follikulärt lymfom, där det ofta är svårt att nå långvarig respons. Han redogjorde för primära resultat från ROSEWOOD, där behandling med zanubrutinib + obinutuzumab har jämförts med enbart obinutuzumab vid R/R FL. Zanubrutinib tillhör andra generationens BTK-hämmare, som utvecklades för att vara mer selektiv än ibrutinib och därigenom ge en minskad toxicitet. Man har påvisat respons av zanubrutinib vid behandling av flera olika lymfoproliferativa sjukdomar, såsom KLL, mantelcellslymfom, Mb Waldenström mfl. I ROSEWOOD inkluderades 217 patienter med follikulärt lymfom med tidigare minst två linjers behandling (inkl CD20-antikropp). Resultaten visade ORR på 68,3 % vs 45,8 % ($p=0,0017$). Median PFS var 27,4 mån vs 11,2 mån (HR 0,51 (95% CI: 0,32, 0,81) $p=0,0040$). Säkerhetsprofilen var jämförbar mellan de båda behandlingarna. Det sågs även en trend mot bättre OS för ZO vs O, men studiens power var otillräcklig för att kunna påvisa signifikans för detta.

Michel Wang (USA) presenterade data från SHINE (fas 3-studie, RCT), som liksom ovanstående studie fokuserade på tillägg av BTK-hämmare. I denna studie inkluderades 523 äldre/icke transplantabla patienter med obehandlat mantelcellslymfom. Dessa behandlades med BR x 6, följt av R-underhåll i 2 år med tillägg av antingen ibrutinib 560 mg eller placebo. Ibrutinib respektive placebo påbörjades vid induktionsstart och gavs tills patienten drabbades av PD eller oacceptabel toxicitet. PFS för I+BR vs placebo+BR var 6,7 år vs 4,4 år ($p=0,011$). Man såg 25 % reduktion av risken för PD eller död. CR uppnåddes av 65,5 % vs 57,6 % ($p=0,057$). Behandlingen gav inte upphov till någon oväntad toxicitet utifrån redan kända biverkningsprofiler hos preparaten (major bleeding 5,8 % vs 4,2 %, förmaksflimmer 13,9 % vs 6,5 %). Ibrutinib har i dagsläget indikation för behandling av återfall av MCL, men ingår inte i läkemedelssubventionen i Sverige. NT-rådet har dock godkänt ibrutinib i recidivsituationen, då det ges som brygga inför allogent SCT. Sammanfattningsvis finns många terapier – både nya och sådana som redan är godkända på annan indikation – som kommer att kunna förbättra behandlingsmöjligheterna av lymfom framöver.

Dagarna i Wien gick fort och när det var dags för hemfärd steg jag nöjt på nattåget. Att träffa kollegor från Sveriges alla hörn och att vara på plats och höra föreläsare från hela världen är värdefullt. Det ger en helt annan upplevelse och ett mycket större utbyte än



att sitta hemma och lyssna på digitala presentationer. Samtidigt är baksidan av myntet väldigt tydlig. Är det rimligt att tusentals hematologer från Europa och resten av världen flyger fram och tillbaka för några dagars kongress, när klimtrapporterna visar på allt mörkare siffror och ett alltmer akut läge? Möjligheten till olika lösningar gör att det ändå känns något mer hoppfullt inför framtiden. Pandemin har lett till bättre möjligheter att ta del av kongresser hemifrån (när det alternativet föredras) och tågresandet i Europa blir allt enklare. Numera är det inte alls svårt att hitta ruttalternativ eller att boka tågbiljetter. Att under hemresan t ex ha tid att skriva ihop en sammanfattning till kollegorna där hemma (innan allt blir för avlägset) är också ett plus. Det borde dessutom kunna ses som arbetstid. Efter 20 timmar – inkluderande en nattgäsnatt med riktigt bra sömn - rullade jag in på svensk mark och jag hann varken tröttna på resandet eller äta upp alla Mozartkuglor innan jag var framme i Falun.

Sammanfattningsvis hade jag mycket fina dagar på EHA! Jag har fått höra och lära mig mycket nytt och kvällstid har det också funnit plats för goda middagar med trevliga hematologer, besök i vackra slottsträdgårdar, konstmuseer, klassisk musik och midnattstur i Parisershjul med utsikt över Wien. Tack SFHEM för examensstipendiet!



Maria Backman, Falun

Utbudet av KLL-sessioner var rikligt. På de kliniska sessionerna var det återkommande temat rollen för "targeted therapies" och vilken som är den optimala sekvensen nu när flera regimer finns att välja mellan. Vidare diskuterades den kliniska betydelsen av MRD samt rollen för kemoimmunoterapi (CIT) i första linjen.

Som en del på fredagens "Educational" talade **Othman Al-Sawaf**, Tyskland, på temat "CLL sequential therapies", där han gick igenom data gällande relapsbehandling. Om kemoimmunoterapi (CIT) är givet i första linjen, rekommenderades att i andra linjen byta till BTKi eller BCL2i-baserad behandling, detta utifrån data att CIT vid R/R CLL ger en signifikant kortare PFS än vid första linjens behandling. Står patienten på kontinuerlig behandling, såsom BTKi, handlar det sällan om relaps, utan om progression (eller intolerans av läkemedel) varför byte av regim oftast är ofrånkomligt. Rör det sig om intolerans mot BTKi, kan det dock löna sig att byta från t.ex. ibrutinib till acalabrutinib, då dessa har olika biverkningsmönster. En annan fråga är om det har betydelse i vilken ordning BTKi och BCL2i ges. Direkt jämförande studier saknas, men tillgängliga data från studier med R/R CLL som fått BTKi och sedan BCL2i respektive BCL2i följt av BTKi, visar jämförbar overall response rate (ORR), i de flesta studier 50-70 %. Snarare får hänsyn tas till den enskilde patienten, speciellt komorbiditet. Lovande data har även kommit från studier där patienter med R/R CLL erhållit tidsbegränsad BCL2i baserad behandling och upprepat denna +/- CD20 antikropp efter relaps.

MRD i klinisk rutin vid KLL diskuterades på flera sessioner. MRD vid KLL analyseras oftast med flödescytometri (eller NGS i studier) i blod och/eller benmärg. Cut-off idag för MRD ligger $< 10^{-4}$ - 10^{-5} , och korrelerar till PFS: negativ MRD ger längre PFS och vice versa. Något som påpekades var att MRD-negativitet kan ta tid att uppnå vid KLL, och att fasta tidpunkter för MRD-utvärdering därför endast rekommenderas vid tidsbestämmd behandling, där man ca två månader efter avslut bör utvärdera behandlingssvar inklusive MRD. Vid kontinuerlig behandling kan man överväga att vid bästa respons kontrollera MRD, fasta tidpunkter rekommenderas dock endast inom ramen för studier. **Paulo Ghia** från Spanien, tillika chair, sammanfattade sessionen med att MRD i dagsläget främst har sin roll inom ramen för kliniska studier, och att fler studier behövs för att utröna hur MRD skall tillämpas i klinisk rutin, men att det på sikt sannolikt kommer bli aktuellt vid vissa regimer.

Som ett av EHA 2022s late breaking abstracts presenterade **Barbara Eichhorst**, Tyskland, en uppdatering av GAIA/CLL13-studien. Detta är en multicenterstudie

i 10 länder (inklusive Sverige) med friska, relativt unga (medianålder 61 år) obehandlade patienter med låg komorbiditet (CIRS < 6p), utan deletion 17p eller TP53-mutation. Patienterna (n=926) randomiserades till fyra armar (samtliga med tidsbestämd behandling): CIT (FCR om patienten ≤ 65år och BR om > 65år), RV (rituximab+venetoklax), GV (obinutuzumab+venetoklax), GIV (obinutuzumab+ibrutinib+venetoklax). Andelen patienter med omuterad IGHV var 56 %, jämnt fördelade mellan armarna. Primary endpoints var 1) andelen omätbar MRD i blod efter 15 månader (GV versus CIT samt GIV versus CIT) och 2) PFS för (GIV versus CIT) vid 3 år. Med en medianuppföljningstid på 38.8 månader var GIV och GV överlägset CIT både vad gäller både MRD-negativitet och PFS. Vad gäller PFS vid tre år var däremot RV inte överlägsen CIT. PFS vid tre år var 90.5 % (GIV), 87.7 % (GV), 80.9 % (RV) och 75.7 % (CIT). Vid subgruppsanalys med avseende på IGHV-status bekräftades att fördelen med venetoklaxbaserad behandling framförallt gäller KLL-patienter med omuterad IGHV. För patienter < 65 år (FCR-behandlade), med muterad IGHV var skillnaden i procentsatser mindre: PFS 93.6 % (GIV), 95.3 % (GV), 87.2 % (RV) och 95 % (CIT). Biverkningar var likartade mellan armarna: något högre andel hypertoni i GIV-armen, infektioner var likartade, men andelen med neutropen feber något högre i GIV-, och CIT-armarna (7.8 % respektive 11.1 %) Antalet patienter med sekundär malignitet var högst i armen med CIT, n=36, jämfört med n=21, 23 och 24 i de övriga armarna. Här måste dock den korta uppföljningstiden beaktas. En fråga från auditoriet var: "So FCR is dead, or not yet?" Diplomatskt svar från Eichhorst med konklusion att FCR är effektiv behandling för denna subgrupp (IGHV-muterade), men att risken för fr.a hematologisk sekundär malignitet måste diskuteras med patienten vid val av behandling.

En ökande andel patienter som haft BTKi utvecklar med tiden behandlingsresistens. Den vanligaste mutationen som påvisas vid sjukdomsprogress under BTKi behandling är BTK C481. Anthony R. Mato, USA, rapporterade data på en icke-kovalent BTKi, pirtobrutinib, från fas 1/ 2 studien BRUIN, som har en arm för R/R KLL/SLL-patienter. Patientkohorten (n=261) hade i median erhållit tre tidigare behandlingslinjer varav samtliga fått BTKi, medianåldern var 69 år. Majoriteten (75 %) hade avbrutit pågående BTKi pga sjukdomsprogress, 25 % pga intolerans, 43 % hade BTK C481 mutation och 17 % PLCG2-mutation (också förenlig med resistens mot ibrutinib), 57 % uppvisade wild type (wt). Ingen skillnad sågs i behandlingssvar mellan wt C481 och C481 mutation, betydelsen av PLCG2-mutation svår att värdera då dessa även hade C481-mutation. Med en medianuppföljning

på 9.4 månader, stod 74 % fortfarande på pirtobrutinib. Överlag tolererades läkemedlet väl, de vanligaste biverkningarna var fatigue (20 %), diarré (17 %) och hematom (13 %). Neutropeni ≥ grad 3 sågs hos ca 10 %. Fas III studier med pirtobrutinib pågår.

Sammantaget presenterades under årets EHA lovande data för nya KLL-behandlingar, både när det gäller första linjens terapi och i situationer med relaps eller refraktär sjukdom.

Avslutningsvis, vill jag rikta ett stort tack till Svensk Förening för Hematologi för detta resestipendium, och extra trevligt att få åka tillsammans med så många kollegor i landet 😊



Karin Larsson, Uppsala

Myelom

I juni hade jag tack vare Svensk Förening för Hematologi och det resestipendium som utdelas efter genomförd specialistexamen, för andra gången möjlighet att besöka Wien denna gång för att delta vid EHA. En stor del av behållningen var att träffa andra nyblivna specialister från olika regioner i Sverige, ett resultat av att vi samordnade resan, men detta kan ni läsa mer om i ett annat resereportage. Då jag främst arbetar med myelom var detta också min inriktning på EHA och nedan redovisar jag en del av de studier som presenterades på de muntliga föredragen. Mycket fokus låg på nya preparat och kombinationer, främst CAR-T och bispecifika antikroppar vid behandling av relapserade myelom (RRMM). På "Plenary session" gav **Hermann Einsele** en bra översikt över behandling med bispecifika antikroppar och CAR-T vid B-cells maligniteter och diskuterade bland annat möjligheten att minska "T-cellsutmattningen" samt öka antigenuttrycket på tumörcellerna.

Vid "Presidential symposium" presenterades en ny akademisk BCMA CAR-T (ARI0002h) (abstract S103) som tillverkats utan hjälp från industrin. Studien inkluderade patienter med RRMM upp till 75 års ålder. Alla patienter hade åtminstone partiell respons (PR) och 93 % nådde minst mycket god partiell respons (VGPR). Intressant var att man kunde ge en boosterdos efter 4 månader till dem som svarat på behandlingen och detta gavs till 24 patienter. Av dessa hade redan 14 uppnått

stringent komplett respons (sCR), men bland övriga förbättrades svaret hos 6 av patienterna utan ytterligare toxicitet och skulle potentiellt kunna leda till förlängd behandlingseffekt.

Vi kunde också lyssna till uppdatering av CARTITUDE-2, kohort B (abstract S185) där cilta-cel givits redan i andra linjen till patienter med tidigt återfall efter första linjen och, liksom i senare linjer, såg man imponerade svar där 90 % uppnådde CR eller bättre.

De flesta CAR-T vid myelom är riktade mot BCMA, men i POLARIS-studien har man studerat en GPRC5D CAR-T (OriCAR-017) (abstract S263). Hittills har endast 10 patienter behandlats inom denna fas 1-studie och uppföljningstiden är kort (175 dagar), men man kan notera att hälften av patienterna tidigare erhållit BCMA CAR-T och dessa patienter hade samma svarsfrekvens som övriga patienter (100 % \geq PR och 60 % \geq CR).

Vad gäller bispecifika antikroppar fick vi ta del av uppdateringar både av studier med singelbehandling och med kombinationsbehandlingar. Dessutom presenterades första resultaten med en ny GPRC5DxCD3 bispecifik antikropp (RG6234) med en 2:1 konfiguration, dvs två bindningar till GPRC5D och en till CD3 (abstract S180). I den aktuella first-in-human studien har preparatet givits intravenöst till patienter med RRMM, men det pågår även studie med subkutan beredning. Tidigare BCMA-riktad behandling var tillåten och cirka 20 % av patienterna hade erhållit detta. Denna grupp av patienter, totalt 9, verkar svara sämre än gruppen i sin helhet (44 jämfört med 71 %). Liksom vid övriga GPRC5D-riktade behandlingar sågs hudbiverkningar samt biverkningar från mun- och tarmslemhinna inklusive mukositet och förändrad smak och dessa biverkningar kom tidigt under behandlingen.

Talquetamab, en annan GPRC5DxCD3 bispecifik antikropp, har studerats i MonumentAL-1, en tidigare presenterad fas 1 studie, nu dock med fler patienter (totalt 74) och längre uppföljningstid (abstract S182). Behandlingssvar sågs hos 64-70 % av patienterna med RRMM (beroende på dos) med \geq VGPR hos cirka 57 % och behandlingssvaret bibehölls i 10-13 månader. I TRIMM-2 studien har talquetamab givits i kombination med daratumumab (abstract S183). Patienterna hade fått minst 3 tidigare behandlingslinjer och cirka hälften hade tidigare erhållit BCMA-riktad behandling. Uppföljningstiden är fortfarande kort, endast cirka 5 månader, men behandlingen verkar vara relativt väl tolererad och omkring 80 % av patienterna svarade på behandlingen, varav 63 % uppnådde \geq VGPR. I gruppen som tidigare erhållit daratumumab var svaret något lägre (77 %),

medan 100 % av daratumumab-naiva patienter svarade på behandlingen, dock utgjordes den senare gruppen av endast 5 patienter.

I TRIMM-2 studien har man även studerat kombinationen teclistamab (BCMAxCD3 bispecifik antikropp) och daratumumab (abstract S188). I denna pågående fas 1b studie med medianuppföljningstid på 8,6 månader var både tidigare anti-CD38-behandling och BCMA-riktad behandling tillåten och över 60 % av de 65 patienterna var refraktära mot anti-CD38-antikroppar. Trots detta svarade 77 % av alla patienter på behandlingen med över 70 % som uppnådde \geq VGPR och effekt sågs även bland patienter som fått tidigare anti-CD38-antikroppar. Behandlingssvar sågs också hos 5 av 8 patienter som hade fått tidigare BCMA-riktad behandling.

En återkommande fråga är hur man ska behandla myelompatienter som återfaller efter behandling med CAR-T eller bispecifika antikroppar. Inom MajesTEC-1, kohort C, har man delvis tittat på detta då man givit teclistamab till 40 patienter som erhållit tidigare BCMA-riktad behandling (abstract S184). 72 % hade fått antikroppsläkemedelskonjugat (antibody-drug conjugate, ADC) och 38 % CAR-T. Drygt hälften av patienterna svarade på behandlingen i båda grupperna och drygt 47 % uppnådde \geq VGPR. Vid uppföljningstid som närmar sig 12 månader hade drygt 70 % av de som svarat på behandlingen ett kvarvarande behandlingssvar. En intressant fråga är naturligtvis hur lång tid som passerat mellan tidigare BCMA-riktad behandling och teclistamab och om detta påverkar behandlingssvaret. Denna information får vi dock vänta på.

Modakafusp alfa är det första preparatet som består av en anti-CD38-antikropp kopplad till INF α 2b och är designat att leverera INF α 2b till CD38-positiva celler vilket både verkar inducera en direkt antiproliferativ effekt på myelomceller och aktiverar immunceller. Modakafusp alfa binder på en annan epitop på CD38 än daratumumab och isatuximab och även patienter som är refraktära mot tidigare anti-CD38-antikroppar verkar svara på behandlingen då man i fas 1/2-studien med 93 % anti-CD38-refraktära patienter (28 av 30) såg ett behandlingssvar hos 40 % (cirka 25 % \geq VGPR). Uppdaterade resultat redovisades på årets EHA (abstract S181).

Även om de flesta studier gällde RRMM fanns det även en del som berörde nydiagnostiserade myelompatienter. Belantamab mafodotin i kombination med lenalidomid och dexametason hade givits till nydiagnostiserade, icke-högdoskandidater (abstract S178). Uppföljningstiden är kort, i snitt hade patienterna endast hunnit få 3

doser med belantamab mafodotin, men behandlingsvar sågs hos 92–100 % och \geq VGPR hos 42–75 % (svaret varierade mellan olika doser av belantamab mafodotin). Ögonbiverkningar kan vara ett problem vid behandling med belantamab mafodotin och sågs i förväntad utsträckning. Dock noterade man liten påverkan på daglig funktion av dessa biverkningar.

Slutligen bör nämnas uppdateringen av DETERMINATION-studien. Denna fas 3-studie som startade 2010 presenterades under "Late Breaking"-sessionen (abstract LB2366). I studien jämförs induktionsbehandling med VRD följt av ASCT och därefter lenalidomidunderhåll till progress med induktionsbehandling med VRD följt av lenalidomidunderhåll (dvs utan ASCT). ASCT-gruppen hade en signifikant längre progressionsfri överlevnad (68 jämfört med 46 månader), vilket var primary endpoint, men däremot sågs ingen skillnad i OS efter drygt 6 års medianuppföljning.

Avslutningsvis vill jag rikta ett stort tack till Svensk Förening för Hematologi för resestipendiet som möjliggjorde min resa!



Katarina Uttervall,
Karolinska Universitetssjukhuset

Tema trombos och hemostas

Hur stor risk är det att hon får en blodpropp igen?

Under Education Session om *kvinnor och trombos* upplyste **Per Sandset** (Norge) om en ny metaanalys (Wiegers, 2022) som bekräftar att kvinnor som har drabbats av VTE förknippad med östrogeninnehållande preventivmedel löper enbart en liten risk (risk 1,5 per 100 patientår) för återfall, förutsatt att östrogenpreparatet har uteslutits. Därmed finns inget belägg för förlängd antikoagulation i denna patientgrupp. Nytt för mig var att risk för VTE skiljer sig markant mellan de olika typerna av östrogeninnehållande preventivmedel. Medan andra generationens östrogeninnehållande preventivmedel medför 2 gånger ökad risk för VTE, är motsvarande risk för tredje generationens preparat upp mot 6 gånger jämfört med kontrollpopulationen. Det är viktigt att beakta att samtidigt högt BMI markant ökar denna risk.

Sabine Eichinger (Österrike) gav en mycket praktiskt tillämpad föreläsning om VTE behandling under gravi-

ditet. Uppdaterade och handfasta rekommendationer finns som ASH guidelines 'VTE in the Context of Pregnancy' (Bates et al 2018). Viktigt för behandlande läkare att komma ihåg är att lågmolekylärt heparin bör doseras utifrån den gravida kvinnans aktuella vikt – det betyder att dosen ska justeras alltefter som graviditeten fortlöper. Rutinmässig bestämning av anti-faktor-Xa rekommenderas däremot ej, annat än i fallen där extrem över- eller undervikt föreligger eller vid allvarlig njurpåverkan.

TPK 12, kommer han att blöda?

'Läkarkonst är gissningskonst' hör jag ofta av en erfaren kollega. Detta blir mest påtagligt när jag står en fredag kväll inför en långhelg och ska bestämma när (eller om) den trombocytopena patienten ska få sin nästa förebyggande transfusion. Jag hoppades på att Education Session med titeln *Platelet Refractoriness* skulle utrusta mig med ett bättre beslutsunderlag. Åldrande trombocyter och trombocyter under stress (till exempel vid trauma) släpper det viktiga antigenet GPVI från sin yta. Prof **Elizabeth Gardiners** (Australia) team utvecklade en metod där löslig GPVI kunde mätas i serum. De har visat att ökad halt av löslig GPVI korrelerar med nedsatt trombocytfunktion och därmed ökad blödningsrisk. Denna markör verkar vara oberoende av trombocytantal och kan till exempel ha klinisk tillämpning för att identifiera vilka patienter som har lägre blödningsrisk trots låga trombocytantal. Prof Gardiner upplyste oss också om hur avancerade fotograferingsmetoder har tillämpats för att öka vår förståelse för trombens anatomi. Trombocyter som befinner på ytan av en tromb uttrycker till exempel mer GPVI jämfört med dem som befinner sig i trombens kärna. Djupare förståelse för trombens biologi kan ha terapeutiska implikationer, kanske kan vi förvänta oss att löslig GPVI-mätning kommer att vara ännu ett verktyg i vår bedömning av hemostas hos svårt sjuka patienter.

Efter att **Carlo Zaninetti** (Tyskland) påminde oss om att de vanligaste orsakerna för transfusionsrefraktär trombocytopeni är icke-immuna, höll **Simon Stanworth** (UK) en mycket givande presentation om klinisk tillämpning av en rad randomiserade studier om profylaktiska trombocyttransfusioner. En studie av 1200 patienter under kemoterapibehandling (Slichter et al, 2010) har tydligt visat att blödningsrisken blir densamma oavsett dosen av transfunderade trombocyter. TOPPS studien (Stanworth et al 2013) randomiserade mer modigt 600 patienter med TPK under 10×10^9 /ml till att antingen få en standardenhet trombocyttransfusion eller ingen transfusion alls. Blödningsincidensen var något lägre

i gruppen som fick transfusion (43% vs 50%) men den viktigaste observationen i denna studie är förstås att båda grupper drabbades av blödning i ganska stor utsträckning. Subgruppsanalysen av patientgruppen post-autolog HSCT visade däremot ingen skillnad mellan de två armarna. Enbart trombocytantal räcker inte som prediktiv markör för blödningsrisk. Dessutom finns data som pekar på att alltför riklig trombocyttransfusion kan vara skadlig, som en studie av neonatala barn har visat (Curley et al, 2019).

Nytt inom ITP och TTP

ITP-läkaren **Nichola Cooper** (UK) fick förmånen att presentera två studier under en oral session; resultatet av TAPER studien har potential att påverka klinisk praxis. Studien designades för att studera om ITP patienter med tidigt insatt icke-kortison behandling under begränsad tid kunde nå långtidsremission. I denna single-arm studie behandlades 109 kortison-refraktära patienter med eltrombopag 50mg/d som startdos med målet att trappa ut behandlingen två månader efter att stabila värden uppnåddes. 42% av patienterna kunde avsluta eltrombopag och 30% av patienterna totalt var fortfarande utan behandling och höll TPK värden över $30 \times 10^9/\text{ml}$ utan behandlingsindikation vid 12 månaderskontroll.

Dr Cooper presenterade också en Phase 1/2 studie om en lovande ny terapi för ITP. Rilzabrutinib, en Bruton tyrosinkinashämmare, är tilltalande i sin verkningsmekanism. Genom nedreglering av BCR samt Fc-receptorsignallering hämmar den både produktionen av autoantikroppar och minskar makrofagmediert fagocytos av antikroppstäckta trombocyter. Till skillnad från sin välkände kusin i samma klass, visade rilzabrutinib sig ha minimal blödningsbiverkan, en viktig faktor i just denna patientgrupp. Studien var dock liten och single-arm. Klinisk tillämpning är långt från aktuell, men detta är en klass av läkemedel som det kan vara värt att bevaka.

Nytt inom TTP är förstås anti-vWF antikroppsfragmenten caplacizumab som nu även rekommenderas som akut primär behandling (tillsammans med plasmaferes, kortison och rituximab) i de nya Svenska aTTP riktlinjerna. **Marie Scully** (UK) presenterade resultatet av Post-Hercules studien där patienterna som ingick i den pivotala Hercules-studien följdes upp i 3 år. Av 104 patienter som inkluderades, hade merparten (75) behandlats i caplacizumab-armen i originalstudien. Totalt 19 patienter fick återfall under studieperioden av vilka 13 behandlades med caplacizumab och nådde återigen remission. En patient dog i samband med återfall, och denna var den enda patienten med återfall som var helt caplacizumab-naiv vid tidpunkten för döden.

Covid-19 och koagulopati

Att covid-19 infektion är förknippad med ökad trombosrisk är nu väletablerad kunskap. **Grigoris Gerotziapas** (Frankrike) vill med sin föreläsning understryka att denna benägenhet är - till skillnad från trombospatofysiologi i andra akut sjuka patienter - till följd av en direkt effekt av SARS-CoV-2 på lungornas epitelvävnad. Termerna 'immunothrombosis' och 'endothelialitis' har skapats för att beskriva denna covid-specifika patologi. Vi har nu också börjat förstå att VTE under covid-sjukdom ofta orsakas av tromboser i små lungkärl *in situ* snarare än emboliska händelser. Att sjukhusvårdade patienter ska behandlas med trombosprofylax blev ju standardpraxis redan tidigt under pandemi (Tang et al, 2020). Det som har varit omdiskuterat är dock om de mest kritiskt sjuka patienterna har nytta av högre dos antikoagulantia. **Erik Klok** (Nederländerna) presenterade en utmärkt analys av viktiga randomiserade studier, bland annat Inspiration Trial (Iran), Action Trial (Brazil) och Multiplattform trial (UK). Studierna, oftast små och inte sällan med komplex design, har inte kunnat visa någon övertygande vinst av att ge högre dos antikoagulantia till varken intensivvårdspatienter eller till patienter med svår covid på vårdavdelning. Baserad på resultaten av dessa studier rekommenderar nu samtliga internationella guidelines standard profylaxdos till IVA-vårdade patienter. Avseende patienter med svår covid utan behov för respiratorvård har dock studierna gett motstridiga resultat men även till denna grupp rekommenderar WHO liksom de svenska nationella riktlinjerna standarddos trombosprofylax. Detta är en ändring från budskapet under år 2020 och de lokala riktlinjerna för trombosprofylax vid covid-19 bör ses över och uppdateras.

Hos patienter med icke-allvarlig covid-sjukdom som vårdas i hemmet har ACTIV-4B studien nu visat entydigt att trombosprofylax har ingen plats. Studien, som hade för avsikt att inkludera 7000 patienter, hade fyra armar (acetylsalicylsyra vs lågdos apixaban vs terapeutiskdos apixaban vs placebo). Studien stängdes dock efter enbart 657 patienter p.g.a. mycket lägre än förväntad event rate. Covid-19 är dock en dynamisk sjukdom, både vad gäller dess biologi och dess behandling. Föreläsaren påpekar mycket klokt att samtliga aktuella studier genomfördes tidigt under pandemin när sjukdomsförloppet var allvarligare och innan dexametason samt andra antivirala behandlingar blev etablerade som standardpraxis. Detta begränsar till viss del tillämpning av fynden till dagens patient med covid-19.

Kongressens fysiska liksom digitala delar stimulerade till fortsatt inläring och en hel del ny kunskap kommer att bidra till arbetet i min kliniska vardag. Jag vill tacka SFH

för ett generöst stipendium och förlängning av utnyttjandetiden som gjorde denna resa möjlig.



Janaki Brolin, Karlstad

Den parallella kongressen

Planet lyfter från Wiens flygplats och jag beundrar den mäktiga Donau som slingrar sig igenom stora delar av Europa och binder samman länder bortom gränser. Floden symboliserar mina starkaste intryck av min första internationella kongress – ett tillfälle som binder samman hematologer i ett gemensamt sökande efter ny kunskap och nya områden. Jag vänder blicken ifrån det rutiga landskapet av gul-gröna åkrar och försöker koncentrera mig på det öppna programbladet framför mig. Jag inser att det kommer att bli en övermäktig uppgift att summera allt som jag har upplevt under de senaste fyra dagarna. Anteckningshäftet svämmar över av lösa blad och surfplattans kamerarulle är mättad med bilder av de viktigaste studieresultaten.

De möten som jag kommer att minnas utan behov för minnesanteckningar är dock de som skedde spontant utanför föreläsningssalarna. Såsom med kvinnan som stod tyst i en stickad beige tröja i ett hörn i det överdådiga 'Museum of Fine Arts'. Hon fångade min uppmärksamhet med ett vänligt leende och visade sig (efter att vi hade pratat färdigt om tvåspråkighet och barnuppföstran) vara **Sylvia Freeman** – ledande AML läkare från Birmingham i Storbritannien. När vi av en slump åter träffades på flygplatsen passade hon på att uppdatera mig om de viktigaste förändringarna i de kommande nya ELN guidelines (hennes schemalagda föreläsning om AML hade jag missat till förmån för MDS föreläsningen). Under denna personliga *tutorial* i väntsalen fick jag veta att kvantifiering av *FLT3*-ITD mutationen inte längre kommer att rekommenderas för risk-klassificering av AML; *FLT3*-ITD muterad AML omklassificeras som intermediärrisk oavsett allellbördan eller *NPM1*-status. Dessutom kommer 'molecular secondary MDS' att vara en enskild AML subtyp: utifrån ett särskilt mutationsmönster på NGS kan sekundär AML bekräftas även hos patienter som inte har en känd föregående klinisk MDS. Både dessa uppdateringar kommer att direkt påverka handläggningen av våra yngre AML patienter.

På bussen tillbaka från *president's dinner* satt jag bredvid **Ulla Wartiovaara-Kautto** från Finland som var lika varm och vänlig i sitt bemötande som hennes böljande orange klänning. Under den korta resan tillbaka till hotellet fick jag en genomgående rapport om en ny ärftlig form av



benmärgsvikt som hennes team har upptäckt. *ERCC6L2*-mutationen leder till en svår form av benmärgsvikt som debuterar inte sällan hos vuxna (medianålder vid diagnos 19 år) och graden av cytopeni är ofta mild. Majoriteten av individer med sjukdomen dock bär på en förvärvad *TP53* mutation och en hög risk för tidig transformation till AML M6 föreligger. Tidig diagnos och tidig transplantation är därför av stort värde. Hittills har enbart 52 individer identifierats med sjukdomen. Mutationen har en intressant genealogi och tros ha uppstått i en finsk by för 500 år sedan.

Under en kort fikapaus på lördagen fick jag äntligen hälsa på **Katarina Uttervall**, kollega från Stockholm som genom enbart mailväxling har hjälpt mig genomföra banbrytande myelombehandling till nytta för Värmlands patienter. Ett informellt möte som onekligen har förstärkt förutsättningarna för samarbete i framtiden.

Kommittéer vid kongressen

Spontana träffar har sin charm och ett värde som enbart digitala möten kan inte ersätta. Men ett nätverk är lättare att bygga på om man redan har ett nät. Mitt engagemang i EHAs utbildningsaktiviteter har hjälpt mig att knyta kontakter utanför Sveriges



gränser. Examination-Curriculum kommittén möttes förstås under kongressens första dag. Det var hematologer från Sverige, Storbritannien, Nederländerna, Spanien och Portugal som samlades för att planera EHAs fortsatta arbete. En grundlig bearbetning och uppdatering av European Hematology Curriculum planeras och den nya versionen kommer att bli klar i februari 2023. En del har hänt främst inom immunoterapier och molekylär diagnostik, och målet är att uppdatera Curriculums sektioner med hänsyn till dessa nya utvecklingar. Grundstrukturen av Hematology Curriculum kommer att vara oförändrad.

Kommittén ansvarar också för utformning och utgivning av EHA Exam samt progresstest varje år. Antal nyblivna hematologer som skriver EHA Exam ökar för varje år och i år var det över 200 läkare från Europa och Asien som skrev tentamen. Progresstestet som ges ut två gånger per år ökar i popularitet och det är fler nu som

väljer att skriva tentan båda gångerna under ett år - ett utmärkt sett att testa att man verkligen har fyllt sina kunskapsluckor. Att dessa utbildningsverktyg används flitigt av blivande och nyblivna hematologer bidrar till

att harmonisera kompetens inom hematologi över hela Europa.

När många kongressdeltagare samlades under Poster Session, tog organisatorerna av EHA Masterclass tillfället i akt och bjöd på mingel. Det var nu jag äntligen fick träffa min mentorpartner Christina Papayannidis från Italien efter ett nio månader långt och intensivt digitalt partnership. Även Masterclass eldsjäl Cem Ar fick jag skaka hand med och så påbörjades ett ljuvligt

utbyte av erfarenhet och förbättringsförslag på ett sätt som utvärderingsformulär aldrig kan bidra med.

Mina fördomar om internationella kongresser krossades i Wien. Även för en lantlig hematolog utan forskningsmeriter har en internationell kongress mycket att erbjuda både innanför och utanför föreläsningssalen.

Janaki Brolin, överläkare Karlstad



Behandling för patienter med kronisk ITP¹

Tavlesse® har indikation för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar.



Tavlesse® behandlar kronisk ITP med en unik verkningsmekanism^{1,2} - den första och enda SYK-hämmaren



EFFEKT

Ökar nivåerna av trombocyter genom att bromsa nedbrytningen²



PERORAL BEHANDLING

Enkel dosering, tabletten kan intas med eller utan föda¹



MILDA TILL MÅTTLIGA BIVERKNINGAR

De flesta biverkningarna som förekom var milda till måttliga¹

SETVLS-2200001

1. www.fass.se

2. Bussel et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebocontrolled trials. Am J Hematol. 2018; 93:921-930

TAVLESSE® (fostamatinib) filmdragerade tabletter 100 mg och 150 mg.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Sjukvårdspersonal ombeds att rapportera misstänkta biverkningar. Biverkningar ska rapporteras. Rapporteringsformulär finns på www.lakemedelsverket.se/sv/rapportera-biverkningar. Biverkningar ska också rapporteras till Grifols Nordic, 08 441 89 50, infonordic@grifols.com.

▼ ATC-kod: B02BX09. **Rx, EF, Indikation:** TAVLESSE® är avsett för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet. **Varningar och försiktigheter:** Hypertoni, onormala leverfunktionstester och risk för levertoxicitet, blodkroppsräkning, diarré, neutropeni, infektioner samt benremodellering. Datum för senaste översyn av produktresumén (SPC) 09 januari 2020. Vid förskrivning och för aktuell information och förpackningar, se www.fass.se: Grifols Nordic AB, Sveavägen 166, 113 46 Stockholm, tel 08-441 89 50, infonordic@grifols.com, www.grifols.com

GRIFOLS

DARZALEX[®] (daratumumab)

Subkutan administrering för behandling av MULTIPELT MYELOM och AL-AMYLOIDOS¹

Utökad
NT-rekommendation 21 april 2022^{1,2,*}

Darzalex[®] rekommenderas nu också i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) för vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcells-transplantation och även vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.^{1,2}

*Darzalex i kombination med pomalidomid och dexametason har inte värderats hälsoekonomiskt av TLV. NT-rådet rekommenderar därför regionerna att inte använda Darzalex i kombination med pomalidomid och dexametason¹

Referenser

1. Darzalex Produktresumé 06/2022, www.fass.se
2. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2022-04-21 [https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf)

DARZALEX[®] (daratumumab), Rx, EF, L01XC24. Anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning.

Beredningsform och styrka: 5 ml injektionsflaska innehållande 100 mg samt 20 ml injektionsflaska innehållande 400 mg daratumumab för beredning av intravenös infusionslösning samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering.

Indikationer: Darzalex är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melifalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, samt i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom vilka är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Darzalex är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen. Darzalex är också

indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med 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 för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amyloidosis.

Varningar och försiktighet: Darzalex kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering i form av intravenös alternativt oral kortikosteroid, oralt antipyretikum samt oralt eller intravenöst antihistamin, ges till alla patienter cirka 1 timme före varje administrering av Darzalex. Darzalex binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). Darzalex-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Bestämningar av en patients ABO- och Rh-blodgrupp påverkas inte. DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. **Pris:** Darzalex rekommenderas av NT-rådet i kombination med Rd, VTd, VMp, Vd samt i monoterapi. Darzalex ingår inte i läkemedelsförmånen. För pris och fullständig produktresumé se www.fass.se.

Datum för senaste godkända produktresumé: 06/2022.

“A sauna a day – keeps the doctor away”

En klok, äldre man i bastun i Råå Kallbadhus frågade mig en gång om man mår bättre för att man badar bastu eller om man badar bastu för att man mår bra. Det är en högst relevant fråga. I ”Bastuboken – heta fakta om bastu och hälsa” (Ekerlids förlag) har jag försökt att sammanställa det aktuella läget när det gäller den kunskap som finns kring hur bastubad påverkar vår hälsa.

Boken släpptes för två år sedan, mitt i den pågående pandemin, enligt Folkhälsomyndighetens rekommendationer kunde jag bjuda 50 personer till bokrelease. Efter flera års samlande av fakta och skrivande var jag glad och stolt, detta var värt att fira med mingel, snittar och bubbel. Kvällens överraskning var när min gode vän Christophe Pedroletti framförde en egenkomponerad basturapp.

Mitt intresse för bastubad väcktes tidigt. Som liten grabb följde jag med pappa till olika badanläggningar, dels i hans arbete på dåvarande Svenska Kommunförbundet, men också på fritiden. På somrarna som tillbringades hos mormor i Småland bastades det i en liten badavdelning i Virserums polishus. Jag växte upp i Huddinge och har fortfarande ett starkt minne av när Huddingehallen slog upp sina portar i början av 1970-talet. Två stora bastur, en torr och en våt, och inte minst den romerska avdelningen som först besöktes långt senare i livet. Bastubadandet intensifierades under medicinstudierna på Karolinska Institutet, en favorit blev bastun på Solvik. Jag blev tidigt medlem i Svenska Bastuakademien och utsågs under högtidliga former till bastudoktor under världskongressen i Haparanda 2018.

När jag började på Hematologen i slutet av 90-talet introducerades jag till den traditionella julbastun, en årligen återkommande händelse som Bosse Björksstrand och Eva Hellström Lindberg initierade i slutet av 80-talet. En tradition som består och som fortfarande samlar unga och äldre, blivande och etablerade



hematologer till det årliga julbadet. Senast i december förra året bastade vi på Finlandsinstitutet i Stockholm.

Historik

Bastubadande och kallbad har blivit allt mer populärt, men bastubadande har pågått i tusentals år, så länge vi har kunnat göra eld har stenar värmt olika rum. Runt om i världen finns bastutraditioner i olika former sedan urminnes tider. På Orkneyöarna har arkeologer grävt fram de uppemot 4 000 år gamla resterna av en bastu, byggd i kallmurad sten under brittisk bronsålder. Indianerna i Nordamerika byggde särskilda ”svetthyddor” där man badade bastu i en religiös ritual. I de tidiga högkulturerna i Japan och Kina förekom bastubad och bad i varma källor, som också omfattades av ritualiserad kroppsvård. Grekerna och romarna hämtade inspiration från äldre badkulturer i Mesopotamien och Egypten. I Sverige omnämns ångbad i badstugor redan i de medeltida landskapslagarna från 1200-talet. Fram till början av 1700-talet var badstugorna och badhusen utbredda i Sverige, såväl på landsbygden som i storstäderna. Rosenbad, idag en symbol för Sveriges regering, var en stor badanläggning där man tog medicinska bad och skönhetsbad.

I städerna – framför allt i Stockholm - var badarna föreståndare i badstugorna, många av badarna hade invandrat från Tyskland. Under 1600-talet bildas ett badarämbete vilket medförde vissa privilegier för badarna. Tidigare var det barberarna som hade skött om de medicinska men framför allt kirurgiska behandlingarna, men i samband med pestutbrotten under 1600-talet vägrade till slut barberarna att ta hand om de smittade och badarna tog då över skråprivilegierna.

Senare utvecklas balneologin (läran om de olika badens medicinska betydelse) i Sverige. Carl Curman (1833–1913) var den svenska läkare och balneolog som anses ha haft störst betydelse för att hygien i Sverige förbättrades. Curman var docent i balneologi vid Karolinska Institutet och badläkare i Lysekil. Han tog initiativ till och var med i planeringsprocessen och uppbyggnaden av Malm Morgsbadet och Sturebadet i Stockholm.

Bastun har haft många olika benämningar och användningsområden; kölna, brygdestuga, torkstuga, pörte och sauna för att nämna några. Många olika aktiviteter har bedrivits i bastun: tidigt användes bastun som sjukstuga där förlossningar, åderlåtning, koppning och krassning utfördes, men rummet har också används för torkning av lin och kött, för brygning av öl och som bostad.

I stora delar av Sverige blev den begränsade tillgången till badinrättningar och trångboddhet viktiga orsaker till en försämrad hygien bland invånarna. Det var något som provinsialläkarna försökte förändra från 1880-talet och framöver. Den försämrade hygien med färre bad i kombination med industrialiseringen och flytten till städerna fick som följd att sjukdomar spreds allt snabbare. Främst var det infektioner som spreds, den vanligaste vid den här tiden var tuberkulos. Men även på landsbygden var hygien eftersatt och sjukdomar vanliga. Situationen var liknande i våra nordiska grannländer. Finland är det land som på ett positivt sätt sticker ut gällande den personliga hygien bland befolkningen på 1800-talet och tidigt

1900-tal. Runt sekelskiftet 1900 badade svenskarna i snitt ett varmbad årligen. Människorna var ständigt sjuka och medellivslängden var drygt 50 år. För att råda bot på den försämrade hygien och spridningen av infektioner bildades Föreningen för folkbad 1921. Föreningen bytte sedan namn till Svenska föreningen för folkbad och blev den propagandapparat som ansågs nödvändig för att sprida kunskap om badandets betydelse för hygien. Med inspiration från Finland spred skol- och folkbad sig som en löpeld i Sverige. Inte mindre än 10 000 bastur byggdes i Sverige under åren 1920–1949. För den som vill läsa mer om den privathygieniska utvecklingen i Sverige 1880–1949 kan jag varmt rekommendera Karolina Wiells avhandling "Bad mot Lort och Sjukdom", Uppsala universitet 2018.

I Sverige har Svenska bastuakademien som



I Sverige har Svenska bastuakademien som syfte att sprida kunskap om bastukulturen. Akademien har sitt säte i Kukkolaforseen vid Torne älv och varje år firas nationalbastudagen, den andra lördagen i juni. År 2018 anordnade Svenska Bastuakademien världskongressen i bastubad i Haparanda och Torneå. De områden som behandlades var hälsa, historia och kultur samt teknologi och design. Det finns även en internationell bastuorganisation (ISA) som bildades 1958 och den mest kända och välbesökta kongressen arrangerad av ISA gick av stapeln i Helsingfors 1974. Världskongressen arrangeras var fjärde år och i år är det Tyskland som står som värd.

Vad händer i kroppen när vi badar bastu?

Det är de positiva effekterna på hjärtat och blodkärlen som oftast tillskrivs bastubad. Bastubadet kan beskrivas som "gymnastik för kärlen". Många av de biologiska effekterna av värme liknar dem vi ser vid fysisk aktivitet. Ett bastubads effekt på kroppen kan jämföras med en normal eller högintensiv promenad. I bastuvärmen ökar kroppstemperaturen 1–2°C och hudtemperaturen upp till 10 °C, vilket i sin tur drar igång ett antal reaktioner i kroppen. Svettning är den tydligaste och hjärtklappning är en annan uppenbar effekt. Men det är också många andra mindre märkbara reaktioner i kroppen som drar igång. Bland de

viktigaste är påverkan på blodcirkulationen, hormonsystemet och immunförsvaret. För att kroppen ska kunna anpassa sin temperatur efter omgivningen, måste den kunna känna av hur varmt eller kallt det är. Därför har vi värmereceptorer: både utanpå kroppen, i huden, och inuti, i muskler, lever och i hjärnan. Hudens värmereceptorer skickar signaler till kroppens värmetermostat i hjärnan, som sitter i hypothalamus. Förra årets Nobelpris i fysiologi eller medicin delades mellan David Julius och Ardem Patapoutian för deras upptäckter av receptorer för temperatur och beröring. Eftersom kroppen strävar efter att hålla en konstant inre temperatur styr hjärnan värmeregleringen genom att nervsystemet påverkar blodcirkulationen. Blir vi för varma vidgas de ytliga kärlen och miljontals svettkörtlar stimuleras. På så sätt kan värmen ledas från kroppen ut i rummet. Det fungerar fint så länge vi befinner oss i ett rum som är svalare än kroppen, vilket vi vanligtvis gör. Men när den omgivande temperaturen är högre än kroppstemperaturen kan kroppen inte längre avge värme till rummet via de vidgade blodkärlen.



Det enda sättet för kroppen att reglera temperaturen blir då genom avdunstning från huden och andningsvägarna. Avdunstningen fungerar effektivast i en torrare bastu. I en ångbastu med 100 procents relativ luftfuktighet, kan svetten inte avdunsta alls. Det är därför vi inte klarar av högre temperaturer än 40–45 °C och längre sittningar i en ångbastu.

Värmen påverkar kroppens vätske- och saltbalans. En normalstor person svettas vanligen 0,5–1 liter per timme vid bastubad, att jämföra med 3–4 liter under ett maratonlopp. I bastun minskar blodflödet i njurarna och urinproduktionen minskar, saltbalansen påverkas, framför allt utsöndras natrium och kalium i svett. Båda, men framför allt natrium, minskar i blodet. Den förhöjda hud- och kroppstemperaturen vid både fysisk ansträngning och värme är en stressreaktion för kroppen. Det innebär att flera stresshormoner frisätts, framför allt adrenalin, noradrenalin och kortisol. En flykt- och kamprespons – en instinktiv överlevnadsmekanism – aktiveras, vars syfte är

att förbereda kroppen för fysisk aktivitet. Kroppen reagerar också med hjärtklappning för att kunna hålla blodtrycket konstant och förse de ytliga kärlen, som vidgats av bastuvärmen, med mer blod.

Hur vi tolererar värme varierar från person till person. Äldre, överviktiga och kvinnor har generellt sämre värmereglering och därmed också svårare att klara av värme. Underhuds fett isolerar kroppen mot kyla men inte mot värme. Att överviktiga är mindre värmeteroleranta beror på att kroppsytan är mindre i förhållande till vikten än hos normalviktiga personer, vilket betyder proportionellt mindre hudyta att avge värme från. Vi kan också träna kroppen att bli mer effektiv i sin svettproduktion, och därigenom bättre på att tåla värme. Det är inte ovanligt att idrottsmän

tränar på detta sätt i värmekammare, som förberedelse inför tävlingar i varmare klimat.

Vilka av värmens effekter anses vara mest positiva för vår hälsa?

Värmens kärilvidgande egenskaper är en mycket viktig effekt. Idag vet vi att kärlen

blir mer elastiska efter bastubad. Även kärlendotelet påverkas positivt av värme. En annan viktig effekt är att blodtrycket sänks. Andra positiva verkningar är minskade blodfetter, förbättrat antioxidativt skydd, gynnsam påverkan på det autonoma nervsystemet (minskat stresspåslag) och immunförsvaret (förstärks) samt antiinflammatoriska effekter. Detta beror delvis på att värmen stimulerar kroppens utsöndring av olika hormoner såsom noradrenalin, endorfiner, prolaktin, serotonin och oxytocin samt heat shock proteins. De organ som påverkas positivt är framför allt hjärta och kärl, lungor, hjärna, muskler och leder. Sist men inte minst upplever många också både avslappning, njutning, välmående och social gemenskap i bastun – faktorer som alla bidrar till minskad stress.

Vad säger vetenskapen om bastu och hälsa?

Bastubad är en gammal tradition som har spelat en viktig roll för människans kulturella, sociala och medicinska utveckling. Trots detta har ämnet i stort sett helt förbisett av den akademiska världen. Studier av

hälsoeffekter vid bastubad har pågått i liten skala, och utan större uppmärksamhet, sedan senare delen av 1700- talet. Den första avhandlingen i Finland inom området "Finnarnes magiska medicin", publicerades år 1832 av läkaren Elias Lönnrot mest känd som författare av det finska nationaleposet Kalevala. Historiskt har forskning kring bastubad och dess medicinska effekter framför allt bedrivits i Finland, Tyskland och Ryssland. Tyvärr är den största delen av litteraturen inte översatt eller digitaliserad. De flesta publicerade studierna inkluderar få personer och ofta saknas kontrollgrupper. I studierna används ett stort antal studieprotokoll, sammantaget innebär det att resultaten av studierna måste tas med en nypa salt.

Bastubadandet är en social tilldragelse men det hjälper också till med återhämtandet efter träning och minskar stress, oro och ångest. Det gör att vi sover bättre och halverar risken att dö av hjärt- och kärlsjukdomar samt minskar risken för att utveckla hypertoni, stroke och demens samt olika lungsjukdomar.

Erfarenheter från KIDH-studien

Professor Jari Laukkanen, Östra Finlands universitet i Kuopio, publicerade 2015 en uppmärksammad studie om bastubadandets effekter på hjärt- och kärlsjukdomar. Den studien och efterföljande studier från Laukkanens grupp utgår från The Finnish Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD-studien) vilken var en epidemiologisk studie, avsedd att studera riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. I KIHD tillfrågades totalt 3 433 slumpvist utvalda män, i åldern 42 till 60 år, om deltagande i studien. Av dessa deltog 2 682 män i studien och 2 327 av männen hade dessutom lämnat kompletta svar kring bastuvanor. En mängd data rörande gruppens bastuvanor samlades in: hur ofta de badade bastu, hur lång tid de tillbringade i bastun och i vilken temperatur de bastade. Det är i uppföljningen av denna studie som ett antal nyligen publicerade artiklar om bastubadandets hälsoeffekter har sitt ursprung. Data från studien har analyserats genom att de kopplats till olika nationella register. Att bada bastu ofta och länge är, enligt KIDH-studien, kopplat till en lägre risk för plötslig död eller död på grund av ischemisk hjärtsjukdom eller annan kardiovaskulär sjukdom samt minskad risk för att utveckla hypertoni, stroke, demens och olika lungsjukdomar.

Bastulabbet

I Japan används infraröd värme vid behandling av hjärtsvikt. Vi har i en metaanalys visat att patienter med hjärtsvikt tolererade uppvärmningen utan komplika-

tioner och att hjärtfunktionen på kort sikt till och med förbättrades. Det väckte idén att studera mekanismerna bakom detta och andra frågeställningar i ett bastulabb. Nu finns det ett labb på Sunderby sjukhus, men invigningen har tyvärr skjutits på på grund av pandemin.

Min bok har sålt i drygt 2 000 exemplar och har fått en hel del uppmärksamhet i media. Intressant är att min relativt långa forskargärning och mina år som nationell cancersamordnare tillsammans inte kommer i närheten av det massmediala intresse som bastubadandets effekter på hälsan har rönt. Till mina döttrars förskräckelse har rapport filmat mig i bastun på landet, det har varit inslag i TV 4 nyhetsmorgon, medverkan i två franska TV-serier, ett antal tidningsartiklar, bland annat i Dagens Industri, DN och Hufvudstadsbladet samt medverkan i David Eberhards poddserie "Hälsa för ohälsosamma". Ett pågående och spännande projekt är det fortsatta komponerandet av "Basturappen", planen är att det blir premiär på Nationalbastudagen i juni 2023, och därefter ska den finnas tillgänglig på Spotify. Ett annat är att jag föreslagit ett bastumotiv som frimärke till PostNord – förslaget har mottagits positivt och förhoppningsvis ser vi snart Sveriges första bastufrimärke.

Under första delen av 1900-talet propagerade eldsjälur, forskare, läkare och politiker för bastubad med målsättningen att minska risken för sjukdomar genom en förbättrad hygien. Etthundra år senare hoppas jag på ett liknande engagemang för att minska risken för livsstilsrelaterade sjukdomar och psykisk ohälsa genom bastubadets alla fördelar. Vore det inte fantastiskt om varma stenar i ett litet rum, tillgängligt för de flesta och till en liten kostnad skulle kunna komma att komplettera eller ersätta olika läkemedelsbehandlingar och förhindra uppkomsten av några av våra vanligaste folksjukdomar? Idag skriver vi ut fysisk aktivitet på recept, kanske kommer vi till och med att se bastubad skrivas ut på recept i framtiden.

In Sauna Veritas

Bastudoktorn, Hans Hägglund,
CAST, Karolinska universitetssjukhuset
Fotograf: Stefan Wettainen



www.infucare.com



Behandlingsfrihet

Från sjukhusvård till egenvård i hemmet

För många lämpar sig subkutan behandling bättre

Alla patienter behöver inte komma till sjukhus för att få medicinsk behandling. En rad läkemedel kan administreras subkutan i stället för intravenöst. Det möjliggör att behandling tillsammans med optimala hjälpmedel kan tas i hemmiljö. Subkutan infusion är en känd och dokumenterad metod som har använts under flera decennier.^{1,2} De flesta patienter föredrar subkutan behandling med immunglobuliner framför intravenös behandling.³

Vilka av dina patienter skulle dra nytta av att ta sin behandling hemma?



Kontakta oss, vi hjälper er att komma igång!

Vi ger den support ni behöver – från **metod, kunskap** och **stöd** till **medicintekniska hjälpmedel**.

08-601 24 40, info@infucare.se



Gustavslundsvägen 12 • 167 51 BROMMA • +46 8 601 24 40 • info@infucare.se

Referenser:

1. Gardulf et al. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:200-204; **2.** Gardulf et al. 1995. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, vol 345, feb 11, 1995; **3.** Markvardsen et al, Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology* 2013.

Du har väl anmält dig till
fortbildningsdagarna i Visby 5-7 oktober



BOSULIF® (bosutinib) för behandling av Ph+ KML¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé.

Bosulif® (bosutinib), L01EA04, filmdragerad tablett, 100 mg, 400 mg, 500 mg Rx, F.

Indikationer: Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ.

Kontraindikationer: Nedsatt leverfunktion, överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas. Exponering för direkt solljus eller ultraviolett (UV) strålning bör undvikas eller minimeras på grund av risken för ljuskänslighet som är förknippat med bosutinibbehandling. Patienter bör instrueras att vidta åtgärder såsom skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF). För ingående beskrivningar se www.fass.se.

Dosering: Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnosticerad KML är dosen 400 mg en gång dagligen. För mer information om dosering, uppgift om förpackning och priser samt övrig information se www.fass.se, www.pfizer.se.

Senaste datum för översyn av produktresumén: 04/2022.

 **Bosulif**[®]
bosutinib tabletter



Pfizer AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

Karolinska Hematology Seminar XX

September 8-9, 2022 **WEBINAR**

In 2022, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twentieth time. The seminar is a two-day webinar with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas. The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 8

10.20-10.30 Welcome

State-of-the-art lectures on acute lymphoblastic leukemia, complement-mediated anemias, and myeloproliferative neoplasms

10.30-12.00 Acute lymphoblastic leukemia: an update

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Complement-mediated anemias: an update

14.30-14.40 Pause/Leg-stretch

14.40-16.10 Myeloproliferative neoplasms: an update

16.10-16.30 Coffee break

Special topic

16.30-18.00 Investing in medical and health research: an investor's perspective

Friday September 9

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, T-cell engaging therapies, and aggressive lymphomas

08.30-09.50 Indolent lymphomas: an update

09.50-10.00 Pause/Leg-stretch

10.00-11.20 T cell-engaging therapies – BiTEs, Car T cells and beyond

11.20-11.40 Pause

11.40-13.00 Aggressive non-Hodgkin lymphoma: an update

13.00 End of seminar

You register on <https://reg.akademikonferens.se/hematologyseminar2022> by August 30, 2022 at the latest. Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.

Welcome!

Magnus Björkholm
Karolinska University Hospital Solna
For questions, please e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se



Lipus has reviewed and approved this course. Full course description available at www.lipus.se (Lipus-nr: 20210140)

The seminar is free of charge.

Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

When you diagnose aTTP, start CABLIVI®*

Protects from day one and throughout the treatment journey^{1,2}

Cablivi®
kaplacizumab

Nu med NT rådets rekommendation



*In conjunction with plasma exchange (PEX) and immunosuppression

† Severe thrombocytopenia (typically $<30 \times 10^9/L$).
(aTTP) acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. MAHA, Microangiopathic Haemolytic Anaemia
1. Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016;374(6):511-22, 2. CABLIVI® SmPC. NOV2021.

CABLIVI® (kaplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07. Indikation: Cablivi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Dosering: Första dosen: Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte. Följande doser: Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytesbehandlingen har upphört. Varningar och försiktighet: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. På grund av eventuellt ökad risk för blödning, krävs nytta/risk-bedomning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia eller heparin i hög dos För ytterligare information, se fass.se. Senaste översyn av SPC NOV2021. Kontaktuppgifter: CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, tel 08 634 50 00.

Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
MAT-5E--2200280(v1.0)APRIL2022

Avhandlingar



Simon Pahnke (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Potential Hazards for Haematopoietic Stem Cell Donors". Syftet med denna avhandling var att öka kunskap om eventuella risker för stamcellsdonatorer.

I delarbete I beskrivs donationsproceduren och kortsiktiga biverkningar bland 1957 givare inkluderade i det nordiska registret över hematopoietiska stamcellsdonatorer. Donatorer av benmärg eller perifera blodstamceller upplevde biverkningar som ben-/muskelsmärta, huvudvärk och/eller trötthet i mer än

90 % av fallen, med symtom som varade mindre än en vecka för majoriteten av givarna. Benmärgsdonatorer hade biverkningar av längre varaktighet, mer trötthet och var mer benägna att behöva sjukskrivning längre än en vecka. Besläktade givare var äldre än obesläktade donatorer, hade fler komorbiditeter och behövde oftare en central venkateter och/eller multipla afereser vid perifer blodstamcellsdonation.

För delarbete II analyserades globala data från World Marrow Donor Association (WMDA) angående användningen av biosimilars istället för filgrastim för mobilisering. En tredjedel av givarregistren (10/30) hade accepterat användningen av biosimilars. En genomgång av studier av biosimilars för mobilisering av friska donatorstamceller visade liknande farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper som referensprodukten filgastim. Inga skillnader i stamcellsmobiliseringskapacitet eller biverkningar hittades. Studien resulterade i WMDA:s godkännande av användningen av biosimilars för stamcellsmobilisering hos friska donatorer.

I delarbete III och V undersöktes 1100 donatorer via länkade data från flera svenska nationella register för att undersöka om perifer blodstamcellsdonation med användning av G-CSF är associerad med en ökad risk för cancer eller kardiovaskulär sjukdom. Ingen ökad risk upptäcktes efter en medianuppföljning på nära 10 år.

I delarbete IV gjordes en nationell undersökning av 210 potentiella stamcellsdonatorer med hjälp av validerade frågeformulär avseende psykisk hälsa. Man fann att kvinnligt kön, lägre ålder och en ökad oro för sig själv när det gäller att bli donator, var associerat med försämrad mental hälsa och högre nivåer av ångest.

Du missar väl inte att söka föreningens stipendier?

Mer information finns på hemsidan under aktuella stipendier

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML

Linda Fogelstrand (Göteborg) har medverkat i framtagandet av den kommande 5:e upplagan av Världshälsoorganisationens (WHO) klassificering av hematolymfoida tumörer. Uppdateringen är en del av ett försök att hierarkiskt katalogisera humanacancerformer som uppstår i olika organsystem. Denna artikel

sammanfattar WHO:s nya klassificeringsschema för myeloida och histiocytiska/dendritiska neoplasmer och ger en översikt över principerna och logiken som ligger till grund för förändringar från den tidigare utgåvan. Definitionen och diagnosen av sjukdomstyper fortsätter att baseras på flera kliniskt patologiska parametrar,

men med förfining av diagnostiska kriterier och betoning på terapeutiskt och/eller prognostiskt verkningsbara biomarkörer (The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, Leukemia 2022 Jun 22 Online ahead of print).

Henrik Liljebjörn och **Thoas Fioretos** (Lund) har i en nordisk multicenterstudie analyserat MRD som utgör den viktigaste prognostiska faktorn vid B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (BCP-ALL). Flödescytometri används i stor utsträckning för MRD-bedömning, men lite är känt om effekten av olika immunfenotypiska undergrupper på resultatet. I denna studie av 200 BCP-ALL-patienter påvisades att en CD34-positiv, CD38-dim-positiv, nTdT-dim-positiv

immunfenotyp på leukemiblastar var associerad med dåligt induktionsterapisvar och förutspådde en MRD-nivå i slutet av induktionsterapi (EOI) av $\geq 0,001$. CD34-uttryck var starkt och positivt associerat med EOI MRD, medan CD34-negativa patienter hade en låg återfallsrisk. Vidare ökade CD34-uttrycket från diagnos till återfall. CD34 är en "stemness-associerad" cellytemolekyl, möjligen involverad i celladhesion/migration eller överlevnad. Följaktligen var gener associerade med "stemness"

överrepresenterade bland de mest uppreglerade generna i CD34-positiva leukemier, och protein-protein-interaktionsnätverk visade en överrepresentation av gener associerade med cellmigration, celladhesion och negativ reglering av apoptos (Modvig S et al. High CD34 surface expression in BCP-ALL predicts poor induction therapy response and is associated with altered expression of genes related to cell migration and adhesion, Mol Oncol 2022;16):2015-2030.

Ouyang Yuan (Lund) har studerat AML som uppstår när leukemiinitierande celler, definierade av en primär genetisk lesion, förvärvar efterföljande molekylära förändringar vars kumulativa effekter kringgår tumorsuppression. Att spåra dessa händelser i transformerade humana AML-prover är utmanande, om det

alls är möjligt. Gruppen har närmast sig frågan med hjälp av en murin in vivo-modell med ett MLL-ENL-fusionsprotein som en primär molekylär händelse. Vid klonal transformation identifierades och verifierades i stor utsträckning en återkommande kodonförändrande mutation (Arg295Cys) i ERM-

proteinet moesin som markant accelererade leukemogenes. Humana cancerassocierade moesin-mutationer vid den konserverade arginin-295-resten ökade på liknande sätt MLL-ENL-driven leukemogenes. Mekanistiskt avbröt mutationen stabiliteten hos moesin och gav en neomorf aktivitet till

proteinet, som konvergerade till ökad extracellulär signalreglerad kinasaktivitet. Studien antyder en

kritisk roll för ERM-proteiner vid AML, med implikationer även för human cancer (A somatic mutation

in moesin drives progression into acute myeloid leukemia, *Sci Adv* 2022 Apr 22;8(16).

Covid

Caroline Boulouis (Stockholm) har publicerat ett arbete om slemhinneassocierade invarianta T-celler (MAIT). Dessa är okonventionella T-celler med medfödd kapacitet att snabbt svara på mikrobiell infektion via MR1-begränsad antigenigenkänning. Nya bevis tyder på att de också kan fungera som snabba sensorer för virusinfektion via medfödd cytokinaktivering. Emellertid är deras möjliga roll i immunsvaret på mRNA-vaccination okänd. Här utvärderades inblandning av MAIT-celler hos individer

vaccinerade med BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2-vaccinet. MAIT-cellnivåer, fenotyp och funktion i cirkulationen bevarades till dag 35 efter vaccination hos friska vaccinerade, såväl som hos personer med HIV eller med primär immunbrist (PID). Öväntat korrelerade nivåerna före vaccination och efter vaccination av MAIT-celler positivt med storleken på SARS-CoV-2 spikproteinspecifika CD4 T-cells- och antikroppssvar hos friska vaccinerade. Detta mönster bevarades till stor del i PID-grup-

pen, men mindre i HIV-gruppen. Dessutom korrelerade nivåerna av MAIT-cellaktivering och cytolytisk potential hos de friska vaccinerade negativt till de adaptiva antigen-specifika immunsvaren. Dessa fynd indikerar ett öväntat samband mellan MAIT-cellers egenskaper och immunsvarets storlek på BNT162b2-mRNA-vaccinet (MAIT cell compartment characteristics are associated with the immune response magnitude to the BNT162b2 mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine, *Mol Med* 2022;28:54).

Sigrun Einarsdottir ((Göteborg) har analyserat säkerheten och immunogeniciteten för BNT162b2- och mRNA-1273 COVID-19-vacciner i prover från 50 infektionsnaiva allo-HSCT-mottagare i median 92 månader från transplantation (7-340 månader) och 39 friska kontroller. Serum immunoglobulin G (IgG) mot den receptorbindande domänen (RBD) inom spike 1 (S1) av SARS-CoV-2 (anti-RBD-S1 IgG) mättes, och SARS-CoV-2-specifik T-cellsimmunitet mättes genom induktion av T-cell-härledd interferon- γ i helblod stimulerad ex vivo med 15-mer SI-omspännande peptider med 11 aminosyror överlappande S1-

omspännande peptider. Frekvensen av serokonversion var inte signifikant lägre hos allotransplanterade patienter än hos kontroller och 24 % (12/50) respektive 6 % (3/50) av patienterna förblev seronegativa efter den första respektive andra vaccinationen. Emellertid saknade 58 % av de transplanterade patienterna T-cellssvar mot S1-peptider efter 1 vaccination jämfört med 19 % av kontrollerna (OR 0,17; $p = 0,009$) med en liknande trend efter den andra vaccinationen där 28 % av patienterna saknade detekterbar specifik T-cellsimmunitet, jämfört med 6 % av kontrollerna (OR 0,18; $p = 0,02$). Viktigt är att

bristen på T-cellers reaktivitet mot S1-peptider efter vaccination förbådade påtagligt låga nivåer (<100 BAU/mL) av anti-RBD-S1 IgG 5-6 månader efter den andra vaccindosen (OR 8,2; $p = 0,007$). Slutsatsen blir att även om allo-HSCT-mottagare uppnår serum-anti-RBD-S1 IgG mot SARS-CoV-2 efter 2 vaccinationer, kan en brist på SARS-CoV-2-specifik T-cellsimmunitet senare översättas till otillräckliga humoral svar (Deficiency of SARS-CoV-2 T-cell responses after vaccination in long-term allo-HSCT survivors translates into abated humoral immunity, *Blood Adv* 202;6:2723-2730).

Yu Gao (Stockholm) har publicerat en studie av SARS-CoV-2 mRNA vaccin vid olika immunbriststill-

stånd. Återigen sticker KLL ut som en av de sämst immunsvarende grupperna i samhället, här mätt

som T celler, och sämre än de flesta andra immundefekter vilket går som en röd tråd genom

pandemin, I studien rapporteras SARS-CoV-2-specifika T-celler upp till sex månader efter mRNA-vaccination hos friska individer och patienter med olika former av immunbrist. Nedsatt vaccininducerad humoral och cellmedierad immunitet observerades hos många immunförsvagade patienter, särskilt hos patienter med solid organtransplantation och KLL som också upplevde minskade frekvenser av redan existerande och polyfunktionella SARS-CoV-2-specifika CD4+ T-celler. Noterbart var

att vissa patientgrupper uppvisade funktionella spikspecifika T-celler i frånvaro av antikroppssvar, inklusive individer med en ärftlig brist på mogna B-celler (X-länkad agammaglobulinemi; XLA). Encells RNA-sekvensering avslöjade vidare att mRNA-vaccination inducerade ett brett funktionellt spektrum av spikspecifika CD4+ och CD8+ T-celler hos både friska individer och patienter med XLA. Dessa svar grundades på polyklonala repertoarer av CD4+ T-celler och robusta expansioner av oligo-

klonala effektorminne CD45RA+ CD8+ T-celler med stamliknande egenskaper. Studien visar således olika svarsmönster vid olika immunbriststyper avseende det funktionella, transkriptomiska och klontypiska spektrumet av SARS-CoV-2-specifik T-cellsimmunitetsvaccination (Gao Y et al. The functional spectrum of SARS-CoV-2-specific T cells post-1 mRNA vaccination in health and immunodeficiency, *Immunity* 2022 in press).

Per Ljungman (Stockholm) är medförfattare till ECIL:s senaste rekommendationer om Covid. Patienter med nedsatt immunförsvaret kan som känt ha en förlängd virusfas, utsöndring av infektiösa viruspartiklar i månader och frånvarande eller dysfunktionell inflammatorisk fas. Bland hematologiska patienter har covid-19 associerats med hög dödlighet vid akut leukemi, högrisk-MDS och efter stamcellstransplantationer och CAR-T-terapi. De kliniska symtomen och tecknen liknar de som rapporterats för den totala befolkningen, men svårighetsgraden och resultatet var värre. Uppskjutande av immunförsämrande cellterapi behandlingar rekommenderas för SARS-CoV-2-positiva patienter, medan i övriga fall måste besluten om hematologisk behand-

ling vägas mellan individuella risker och fördelar. Guldstandarden för diagnosen är detektering av viralt RNA genom nukleinsyratestning på nasofaryngeal-svabbat prov, vilket ger hög känslighet och specificitet; medan snabba antigen tester har en lägre känslighet, särskilt hos asymtomatiska patienter. Förebyggandet av SARS-CoV-2-infektion bygger på strikta infektionskontrollåtgärder som rekommenderas för överföring av aerosol-droppar och kontakt. Vaccinationer mot SARS-CoV-2 har visat hög effekt för att minska överföringen i samhället, sjukhusvistelse och dödsfall på grund av allvarlig covid-19-sjukdom i den allmänna befolkningen, men immunsupprimerade/hematologiska patienter kan ha lägre serorespons på vaccinationer. Dessutom kan den senaste tidens

uppkomst av nya varianter kräva vaccinmodifieringar och strategier för att förbättra effektiviteten hos dessa patienter. Utöver stödjande vård är den specifika behandlingen inriktad på virusreplikationskontroll (antivirala medel, anti-spike monoklonala antikroppar) och, hos patienter som behöver det, till kontroll av inflammation (dexametason, anti-IL-6 medel och andra). Fördelen med alla dessa olika profylaktiska och terapeutiska behandlingar hos hematologiska patienter förtjänar dock ytterligare studier (Cesaro S et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9), *Leukemia* 2022;36:1467-1480).

Edvard Smith (Stockholm) föreslår baserat på en serie observationer att en underliggande mekanism för det aggressiva kliniska förloppet av COVID-19 vid KLL är en brist på plasmacytoida dendritiska

celler (pDCs) hos dessa patienter. pDCs uttrycker Toll-like receptor 7 (TLR7), som tillsammans med interferon-regulatorisk faktor 7 (IRF7), gör det möjligt för pDCs att producera stora mängder typ

I-interferoner, nödvändiga för att bekämpa COVID-19. Behandling av KLL med Brutons tyrosinkinashämmare (BTK) ökade antalet pDCs, troligen sekundärt till minskningen av tumörbördan (Do

reduced numbers of plasmacytoid dendritic cells contribute to the

aggressive clinical course of COVID-19 in chronic lymphocytic

leukaemia? Scand J Immunol 2022;95:e13153).

KLL/Lymfom

Karin Ekström Smedby och **Sandra Eloranta** (Stockholm) har medverkat i en nordisk kohortstudie som matchade non-Hodgkin-lymfom (NHL)-patienter som behandlats med steroidinnehållande immunkemoterapi, dvs R-CHOP(-liknande) och R-CVP, mellan 2002 och 2015 med individer från den danska befolkningen för att undersöka riskerna för nydebuterad diabetes mellitus (DM). För patienter med redan existerande DM bedömdes riskerna för insulinberoende och antracyclinrelaterade hjärt-kärlsjukdomar (CVD). Totalt inkluderades 5672 NHL-patienter och 28360 matchade kontroller.

Tidsvarierande incidensratio (IRR) visade ökad risk för DM under det första året efter behandling jämfört med kontroller med högsta IRR på 2,7. De absoluta riskerna var högre bland patienterna de första två åren, men skillnaden var kliniskt obetydlig. NHL-patienter med redan existerande DM hade ökade risker för insulinrecept med 0,5-, 5- och 10-års kumulativa riskskillnader för insulinbehandling på 15,3, 11,8 och 6,0 procent jämfört med kontroller. I en "landmark" analys efter ett år hade DM-patienter med lymfom minskade risker för insulinberoende jämfört med kontroller. Tidsvarierande IRR visade en högre

CVD-risk för NHL-patienter med DM jämfört med kontroller under det första året efter behandling. NHL-patienter som behandlas med steroidinnehållande immunkemoterapi har således en enligt författarna kliniskt obetydlig ökad risk för DM under det första året efter behandling, och patienter med redan existerande DM har en tillfälligt ökad risk för insulinrecept och hjärt-kärlsjukdom (Baech J et al. Risk of diabetes and the impact on preexisting diabetes in lymphoma patients treated with steroid-containing immunochemotherapy, Blood Adv 2022 Jun 9 Online ahead of print).

Erik Hellbacher (Uppsala) har intresserat sig för huruvida patienter med redan existerande reumatiska sjukdomar kan utgöra en undergrupp av icke-Hodgkin-lymfom (NHL)-patienter som svarar på PD-1-blockerande medel. I arbetet bestämdes intratumoralt uttryck av PD-1 och dess ligander hos lymfompatienter med redan existerande reumatiska sjukdomar. 215 patienter inkluderades med reumatoid artrit (RA), systemisk lupus erythematosus (SLE) eller

Sjögrens syndrom med efterföljande lymfom och 74 kontroller med diffust stort B-cellslymfom (DLBCL) utan reumatisk sjukdom. PD-1 och PD-ligand immunhistokemiska markörer applicerades på tumörvävnadsmikroarrayer. Antalet PD-1+ tumörinfiltrerande leukocyter (TIL) och proportioner av PD-L1+ och PD-L2+ tumörceller och TILs beräknades och korrelerades med kliniska data. Uttrycket av PD-L1 i tumörceller och TILs var högst vid klassiskt Hodgkin-lymfom och DLBCL. Vid DLBCLs var

uttrycket av PD-1 i TILs och PD-L1 i tumörceller liknande hos RA, SLE och kontroller. Vid RA-DLBCL var högt uttryck av PD-L1 i tumörceller signifikant vanligare hos patienter med mest allvarliga RA-sjukdomen och associerades med sämre total överlevnad i multivariabel analys (Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 in Lymphomas in Patients with Pre-Existing Rheumatic Diseases-A Possible Association with High Rheumatoid Arthritis Disease Activity, Cancers (Basel) 2022;14:1509).

Mats Jerkeman (Lund) har varit en av huvudprövarna i en internationell studie av ibrutinib i

kombination med bendamustin och rituximab, följt av rituximab underhållsbehandling, hos äldre patienter

med obehandlat mantelcellslymfom. Patienter 65 år eller äldre randomiserades till att få ibrutinib

(560 mg, administrerat oralt en gång dagligen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet) eller placebo, plus sex cykler av bendamustin (90 mg/m²) och rituximab (375 mg/m²). Patienter med objektiva svar (komplett eller partiellt svar) fick rituximab underhållsbehandling, administrerad var 8:e vecka i upp till 12 ytterligare doser. Den primära slutpunkten var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömningen av proverna. Bland 523 patienter fördelades

261 till att få ibrutinib och 262 till placebo. Vid en medianuppföljning på 84,7 månader var median PFS 80,6 månader i ibrutinibgruppen och 52,9 månader i placebogruppen (riskkvot för sjukdomsprogression eller dödsfall, 0,75; 95 % konfidensintervall, 0,59 till 0,96; p = 0,01). Andelen patienter med ett fullständigt svar var 65,5 % i ibrutinibgruppen och 57,6 % i placebogruppen (p = 0,06). Den totala överlevnaden var likartad i de två grupperna. Incidensen av grad 3

eller 4 biverkningar under behandling var 81,5 % i ibrutinibgruppen och 77,3 % i placebogruppen. Ibrutinibbehandling i kombination med standardkemoimmunterapi förlängde således signifikant PFS. Säkerhetsprofilen för den kombinerade behandlingen överensstämde med de kända profilerna för de enskilda läkemedlen (Wang ML et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma, *N Engl J Med* 2022;386:2482-2494).

Anders Österborg (Stockholm) har varit nationell huvudprövare i en multinationell studie som jämförde zanubrutinib, en nästa generations, selektiv Bruton-tyrosinkinashämmare, med bendamustin-rituximab avseende effektivitet som förstalinjebehandling hos obehandlade patienter med KLL eller SLL. Patienterna var 65 år eller äldre, eller >18 år och hade komorbiditeter, samt ECOG status 0-2. Patienter utan del(17)(p13.1) randomiserades till zanubrutinib (grupp A) eller bendamustin-rituximab (grupp B), medan patienter med del(17)(p13.1) inkluderades i grupp C och fick zanubrutinib. Zanubrutinib administrerades oralt 160 mg två gånger per dag (28-dagarscykler); bendamustin gavs 90 mg/m² på dag 1 och 2 i sex cykler plus

rituximab 375 mg/m² dagen före eller på dag 1 av cykel 1, och 500 mg/m² dag 1 av cyklerna 2-6. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad i intention-to-treat-populationen i grupp A och B. Mellan 31 oktober 2017 och 22 juli 2019 inkluderades 590 patienter; grupp A n=241 och grupp B n=238. Vid medianuppföljning på 26,2 månader nåddes inte median progressionsfri överlevnad i någon av grupperna. Progressionsfri överlevnad förbättrades dock signifikant i grupp A jämfört med grupp B (HR 0,42; 95 % KI 0,28 till 0,63, p<0,0001). Den vanligaste biverkningen av grad 3 eller värre var neutropeni; 27 av 240 patienter i grupp A (11 %), 116 av 227 i grupp B (51 %), och 17 av 111 patienter i grupp C (15 %). Allvarliga biverkningar inträffade hos 88

(37 %) av 240 patienter i grupp A, 113 (50 %) av 227 patienter i grupp B och 45 (41 %) av 111 patienter i grupp C. Biverkningar som ledde till döden inträffade hos 11 (5 %) av 240 patienter i grupp A, 12 (5 %) av 227 patienter i grupp B och tre (3 %) av 111 patienter i grupp C, oftast på grund av covid-19 (fyra av 240 patienter i grupp A), diarré och aspirationspneumoni (två vardera av 227 patienter i grupp B). Dessa data stöder zanubrutinib som ett potentiellt nytt behandlingsalternativ för obehandlad KLL och SLL (Tam CS et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2022 Jul 7 Online ahead of print).

MDS

Maria Creignou och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har gjort avgörande bidrag till arbetet som fastställt ett nytt

prognostiskt verktyg vid MDS. För att utveckla en klinisk-molekylär prognostisk modell (IPSS-Molecular [IPSS-M]) undersöktes prover

från 2957 patienter med MDS för mutationer i 152 gener. Kliniska och molekulära variabler utvärderades för samband med leukemifri

överlevnad, leukemitransformation och total överlevnad. Den relativa vikten av de utvalda variablerna uppskattades med hjälp av en Cox multivariabel modell justerad för "confounders". IPSS-M validerades i en extern kohort av 754 japanska patienter med MDS. Gruppen fann minst en onkogen genomisk förändring hos 94 % av patienterna med MDS. Multivariatanalys identifierade TP53-mutitet, FLT3-mutationer och MLLPTD som de främsta genetiska prediktorerna för negativa resultat. Omvänt var SF3B1-mutationer associerade

med gynnsamma resultat, men detta modifierades av mönster av co-mutationer. Med hjälp av hematologiska parametrar, cytogenetiska avvikelser och somatiska mutationer av 31 gener, resulterade IPSS-M i unik riskbedömning för enskilda patienter. Man fann sex IPSS-M-riskkategorier med prognostiska skillnader. Jämfört med IPSS-R förbättrade IPSS-M prognostisk diskriminering över alla kliniska slutpunkter och omstratifierade 46 % av patienterna. IPSS-M var tillämpligt vid primär och sekundär/terapirelaterad MDS. För

att förenkla den kliniska användningen av IPSS-M utvecklades en webbräknare med öppen tillgång som tar hänsyn till saknade värden. Genom att kombinera genomisk profilering med hematologiska och cytogenetiska parametrar förbättrar således IPSS-M riskstratifieringen av patienter med MDS och representerar ett värdefullt verktyg för kliniskt beslutsfattande (Bernard E et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes, New Engl J Med Jul 12 2022 online ahead of print)

Nicola Guzzi (Lund) har intresserat sig för transfer RNA-härledda fragment (tRFs) som är små icke-kodande RNA som, även om de ofta förändras vid cancer, har dåligt definierade roller i tumörbildning. I arbetet visas att pseudouridylering (Ψ) av en stamcellsrik tRF-subtyp2, mini-tRFs som innehåller en 5'-terminal oligoguanin (mTOG), selektivt hämmar avvikande proteinsyntesprogram, och främjar därigenom engrafment och differentiering av hematopoetiska stamceller och stamceller (HSPC) hos patienter med MDS. Med utgångspunkt från att mTOG- Ψ

riktar sig till polyadenylatbindande protein cytoplasmisk 1 (PABPC1), användes isotopbytesproteomik för att avslöja kritiska interaktioner mellan mTOG och funktionella RNA-igenkänningsmotiv (RRM) domäner av PABPC1. Mekanistiskt hindrar detta rekryteringen av translationell samaktivator PABPC1-interagerande protein 1 (PAIP1)3 och undertrycker starkt translationen av transkript som delar pyrimidinberikade sekvenser (PES) vid den 5' otranslaterade regionen (UTR), inklusive 5' terminal oligopyrimidin kanaler (TOP) som kodar för proteinmaskinerikomponenter

och som ofta förändras vid cancer. Märkbart var att mTOG-dysreglering leder till avvikande ökad translation av 5' PES-budbärrRNA (mRNA) i maligna MDS-HSPCs och var kliniskt associerad med leukemisk transformation och minskad patientöverlevnad. Dessa fynd definierar en kritisk roll för tRF och Ψ i svårbehandlade undergrupper av MDS som kännetecknas av hög risk för progression till AML (Pseudouridine-modified tRNA fragments repress aberrant protein synthesis and predict leukaemic progression in myelodysplastic syndrome, Nat Cell Biol 2022;24:299-306).

MPN

Marie Lindgren (Kalmar) har lett svenska MPN gruppens studie av bakomliggande riskfaktorer för vaskulära komplikationer och deras inverkan på förväntad livslängd vid myelofibros. Från en kohort av 392 myelofibrospatienter registrerade i det svenska MPN-registret identi-

fierades 58 patienter med vaskulära komplikationer under uppföljningen. Patienter med vaskulära komplikationer jämfördes med både 1:1 matchade kontroller och hela myelofibroskohorten. Incidensen av vaskulära komplikationer var 2,8 händelser per 100 patientår

och majoriteten av komplikationerna var trombotiska. Patienter med komplikationer var betydligt äldre och hade lägre hemoglobin jämfört med hela kohorten. I fallkontrollanalysen observerades inga signifikanta skillnader i riskfaktorer. Den huvudsakliga dödsorsaken

var vaskulära komplikationer och medianöverlevnaden var signifikant försämrade hos patienter med vaskulära komplikationer (48 månader) jämfört med kontroller (92 månader). Sämre överlevnad hos patienter med vaskulära komplikationer visade sig vara

beroende av IPSS riskkategori i en Cox-regressionsmodell. Vaskulära komplikationer har således en betydande inverkan på överlevnaden vid MF. Vid diagnos förutsäger riskbedömning av IPSS inte bara överlevnad utan är också associerad med risken för vaskulära

komplikationer. Arbetet understryker vikten av att förhindra trombos hos dessa patienter (Survival and risk of vascular complications in myelofibrosis—A population-based study from the Swedish MPN group, Eur J Haematol 13 Jun online ahead of print).

Jag har själv medverkat i en studie utgående från EHA:s scientific working party on MPN. MPN sjukdomar är ovanliga hos barn/unga vuxna och inga större studier om kliniska konsekvenser har presenterats tidigare. Studien beskriver oselektade patienter diagnostiserade före 25 års ålder inkluderade från 38 centra i 15 länder. 444 patienter identifierades, med medianuppföljning 9,7 år (0-47,8). 49 (11,1 %) hade en trombos vid diagnos, 49 nya trombotiska händelser registrerades (1,16 % pat/år), perihepatiska ventromboser var vanligast (47,6 % venösa händelser) och logistisk regression identifierade JAK2V617F-mutation

($p=0,016$) och hyperviskositets-symtom (synstörningar, yrsel, yrsel, huvudvärk) som riskfaktorer ($p=0,040$). Nya hemorragiska händelser inträffade hos 44 patienter (9,9 %, 1,04 % pat/år). Sjukdomstransformation drabbade 48 patienter (10,9 %, 1,13 % pat/år), vanligtvis till myelofibros (7,5 %) med splenomegali som en ny riskfaktor för transformation av ET ($p=0,000$) i logistisk regression. Åtta dödsfall (1,8 %) registrerades, tre efter allogen stamcellstransplantation. Konventionella riskscore som IPSET-T och IPSET-NT differentierade ET-patienter i termer av trombotisk risk. Båda systemen identifierade

högriskpatienter med samma median för trombosfri överlevnad på 28,5 år. Inga etablerade score kunde förutsäga överlevnad för unga ET- eller PV-patienter. Frekvensen av trombotiska händelser och transformation var således högre än förväntat jämfört med tidigare litteratur. Studien ger ny och tillförlitlig information som grund för prospektiva studier, och utveckling av internationella riktlinjer för specifik hantering av unga patienter med MPN (Sobas M et al. Real world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms identifying risks and unmet needs, Blood Adv 2022 Jul 8 Online ahead of print).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) är medförfattare till en rapport om 318 patienter med akut leukemi, som får donatorlymfocytinfusion (DLI) i fullständig hematologisk remission (CHR) efter allogen stamcellstransplantation (alloSCT). DLI applicerades förebyggande (preDLI) för minimal kvarvarande sjukdom (MRD, $n=23$) eller blandad chimerism (MC, $n=169$), eller som profylax hos högriskpatienter med fullständig chimerism och molekylär remission (proDLI, $n=126$). Medianintervallet

från alloSCT till DLI1 var 176 dagar, medianuppföljningen var 7,0 år. Fem-års kumulativ återfallsincidens (CRI), non-relapse mortality (NRM), leukemifri och total överlevnad (LFS/OS) för hela kohorten var 29,1 %, 12,7 %, 58,2 % och 64,3 %. Kumulativa incidenser av akut graft-versus-host disease (aGvHD) grad II-IV och kronisk GvHD var 11,9 % respektive 31 %. Nitton patienter (6 %) dog av DLI-inducerad GvHD. Ålder ≥ 60 år ($p=0,046$), framskridet stadium vid transplantation

($p=0,003$), kortare intervall från transplantation ($p=0,018$) och tidigare aGvHD \geq II ($p=0,036$) var riskfaktorer för DLI-inducerad GvHD. GvHD påverkade inte CRI, men associerades med NRM och lägre LFS/OS. Effektiviteten av preDLI visades genom att minska MRD och öka blodvärden hos 71 % och öka chimerism hos 70 %. Fem års OS efter preDLI för MRD/MC var 51 respektive 68 % bland responders och 37 % bland icke-responders. Studien beskriver alltså respons och utfall av DLI i

CHR och hjälper till att identifiera kandidater utan ökad risk för svår GvHD (Schmid C et al. Long-term

results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem

cell transplantation for acute leukemia, Bone Marrow Transplant 2022;57:215-223).

Eva Smith Knutsson (Göteborg) har publicerat en uppföljningsstudie av överlevande kvinnor med syfte att bedöma genital och extragenital cGvHD-status efter lång tid. Hypotesen var att tecken och symtom på cGvHD skulle lindras med tiden. Alla överlevande kvinnor med tidigare genital GVHD (n = 38) undersöktes på nytt av en ögonläkare, en gynekolog och en hematolog.. Mediantiden efter den ursprungliga studien var 8,4 (5,8-12) år och efter transplantation 14,5 (10-19,3) år. Prevalensen av genital cGvHD var likartad i den ursprungliga (50 %) och uppfölj-

de (58 %) studien ($p = 0,646$) såväl som extragenital cGvHD. Systemisk kortikosteroidbehandling av cGvHD pågick hos 34 % respektive 29 % ($p = 0,805$). Okulär cGvHD hittades hos 24 av 37 undersökta kvinnor (65 %) i uppföljningsstudien. Genital cGvHD hade försvunnit hos tre kvinnor och utvecklats hos två kvinnor 5-12 respektive 9-17 år efter transplantation. Svårighetsgraden av global cGvHD förändrades över tiden hos 14 kvinnor, men var densamma på gruppnivå ($p = 0,345$). Atrofa slemhinnor som vid östrogenbrist sågs hos 66 %. Tre kvinnor hade

humana papillomvirusgenotyper associerade med risken att utveckla livmoderhalscancer. Kronisk GvHD mildrades således inte med tiden. Allotransplanterade kvinnor kräver tidig och kontinuerlig livslång kontakt med en gynekolog och en ögonläkare för att upptäcka cGvHD. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt behovet av lokalt östrogen och risken för genital malignitet (Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-vs-host disease in females after allogeneic stem cell transplantation, Acta Obstet Gynecol Scand 2022;101:364-373).

Trombocyt sjukdomar

Marie Engvall (Uppsala) har studerat germline patogena varianter i RUNX1 som är associerade med familjär trombocyt sjukdom med predisposition för myeloida maligniteter (FPD/MM). Intragenetiska deletioner i RUNX1 står för nästan 7 % av alla rapporterade varianter. I publikationen presenteras två nya släkter med FPD/MM som bär på två olika intragenetiska deletioner av germline RUNX1. Dessa deletioner omfattar exon 1-2 respektive 9-10, varvid exon 9-10-deletionen tidigare inte har rapporterats. RNA-sekvensering av patienter som bär exon 9-10-deletionen avslöjade en fusion med LINC00160 vilket resulterade i en förändring i 3'-sekvensen av RUNX1. Expressionsanalys av transkriptisoformen visade förändrade RUNX1a/b/c-

förhållanden hos bärare från båda familjerna jämfört med kontroller. Data ger bevis för effekten av intragenetiska RUNX1-deletioner på transkriptisoformuttryck och framhäver vikten av att rutinmässigt utföra analys av kopie-nummervarianter hos patienter med misstänkt MM med germline predisposition (Familial platelet disorder due to germline exonic deletions in RUNX1: a diagnostic challenge with distinct alterations of the transcript isoform equilibrium, Leuk Lymphoma 2022 May 9 Online ahead of print).

Jan Samuelsson, red.

Den enda BTK-hämmaren för behandling av KLL som har:

- Visat förlängd totalöverlevnad* jämfört med standardbehandling**¹
- 253 000 patienter behandlade[†] världen över² (oktober 2021)
- 8 års säkerhetsuppföljning³

Tas nu som en tablett om dagen¹

* Imbruvida + rituximab vs FCR: HR (95% CI): 0,17 (0.05- 0.54), p-värde: 0.0007. ** Avser FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). † Inkluderar samtliga indikationer för Imbruvida.

Referenser: 1. Imbruvida SPC 12/2021 2. Janssen Data on File (EMA--SR-2090). Global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch (dated Oktober 2021). 3. Byrd JC et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase 1b/2 PCYC-1102 Study. Clin Cancer Res 2020;26(15):3918-3927.

IMBRUVICA® (ibrutinib)

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).

Beredningsform och styrka: Kapsel: 140 mg ibrutinib. Filmdragerad tablett: 140 mg, 280 mg samt 420 mg ibrutinib.

Indikationer inom kronisk lymfatisk leukemi: IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. För samtliga indikationer se www.fass.se.

Kontraindikationer: Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerat hos patienter som behandlas med IMBRUVICA.

Varningar och försiktighet: Fall av förmaksflimmer och förmaksfladder har rapporterats

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

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden

särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och tidigare anamnes med förmaksflimmer. Övervaka regelbundet alla patienter kliniskt med avseende på tecken på hjärtpåverkan, inklusive hjärtarytmi och hjärtsvikt. Fall av reaktivering av hepatit B, inklusive fatala händelser, har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA och därför ska patienter testas för HBV-infektion 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.

För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Datum för senaste översyn av SPC 12/2021. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden.

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2022		
5-7/10	SFH Fortbildningsdagar	Visby
10-13/12	ASH	New Orleans + virtuellt
2023		
23-26/3	EBMT	Paris + virtuellt
2-6/6	ASCO	Chicago + virtuellt
8-11/6	EHA	Frankfurt + virtuellt
0kt	Fortbildningsdagar	Göteborg
Dec	ASH	tba
Studiegruppsmöten		
2022		
14/9	Svenska lymfomgruppen	Stockholm
4/10	Uppstartsmöte för Benign hematologi	Visby
8-9/11	Nordiska KML gruppen, dag 2 även ALL	Malmö
9-10/11	Nordiska lymfomgruppen	Köpenhamn
14/11	Svenska KLL gruppen	Virtuellt
17-18/11	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenham
17/11	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
2023		
28-29/3	Svenska MPN gruppen (key note Claire Harrison)	Lund
ST-kurser		
2022		
3-5/10	Transplantation	Visby
2023		
v. 4	Myeloid patologi	tbd
v. 17	KML/ALL	tbd
2-4/10	MPN	Göteborg

Ett mer utförligt kalendarium med möten från ex ESH finns på <http://www.sfhem.se/kalender>

Ett flertal möten kan komma att antingen ställas in eller genomföras virtuellt. Vi uppdaterar kalendariet på hemsidan så fort besked kommer.

Nylansering

*Lymfom*Info

*För dig som vill veta mer om lymfom
- oavsett om du är patient, anhörig,
vän eller vårdare.*

www.lymfominfo.se



Personen på bilden har inget med sammanhanget att göra