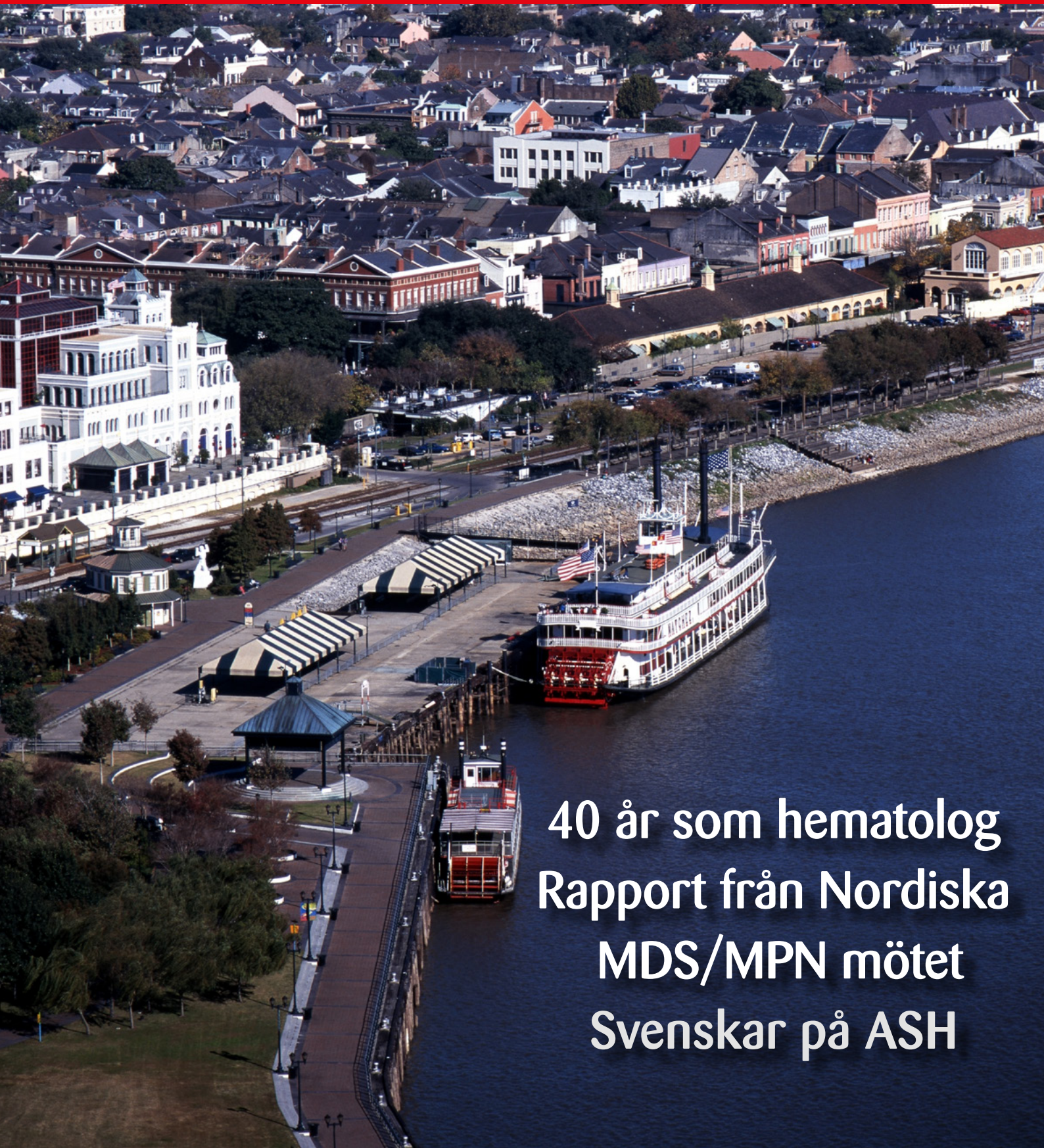


OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2023 årgång 35



40 år som hematolog
Rapport från Nordiska
MDS/MPN mötet
Svenskar på ASH



MEDAC SCIENTIFIC GRANT IN HEMATOLOGY

medac is proud to announce a Nordic grant for research or projects focusing on stem cell transplantation to support Nordic resident physicians and specialists within hematology.

The grant is 12.000 €, and one or two projects will be awarded by the end of 2023. Applications will be evaluated by a scientific committee.

Clinical projects within allogenic or autologous stem cell transplantation are eligible. Research/project involving one or more of the Nordic countries will be prioritized.

Deadline for application is September 1st 2023.

More info: www.medac.se/grant



OHE

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

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

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

Styrelsen

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

Maria Liljeholm (tidigare ordförande)
Norrlands universitetssjukhus Umeå
E-post: [maria.liljeholm\(a\)regionvasterbotten.se](mailto:maria.liljeholm(a)regionvasterbotten.se)

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

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

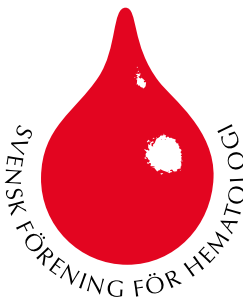
Magdalena Kättström (övrig ledamot)
Universitetssjukhuset Örebro
E-post: [magdalena.kattstrom\(a\)regionorebrolan.se](mailto:magdalena.kattstrom(a)regionorebrolan.se)

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

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

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

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



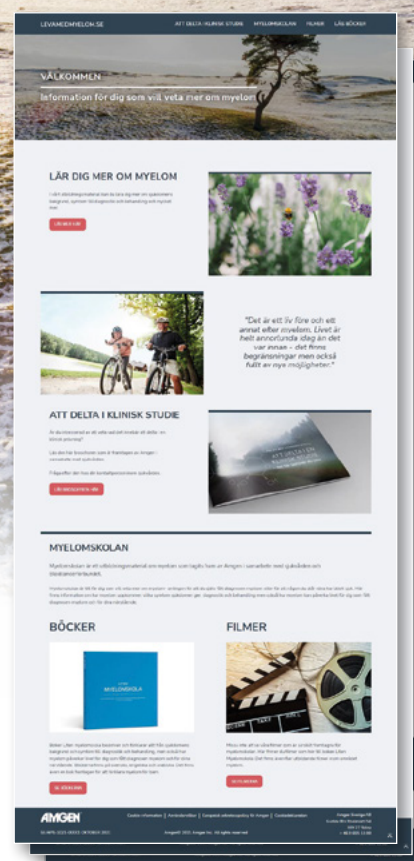
Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	8
På gång i föreningen	10
SFH:s fortbildningsverktyg	11
Hema hos	12
40 år som hematolog	14
Från Karesuando till Piteå	20
Vårdprogram och riktlinjer	23
Rapport från Nordiska MDS/MPN mötet	25
Svenska presentationer på ASH	35
Presentation av ST utskottet	42
Rapport från ST kurs i myeloid patologi	45
Årets hematologisjukskoterska	46
Aktuella artiklar	53

NY WEBSIDA www.levamedmyelom.se

För alla som vill veta mer om myelom

LEVAMEDMYELOM är en informationssida där patient och närstående kan ta del av *Liten myelomskola* både som e-bok och ljudbok. Här hittar man filmer både om sjukdomen myelom och filmer som kan vara ett stöd i livet med myelom.



SWE-171-0223-80006 | Februari 2023



Beställ boken "Liten Myelomskola" samt broschyren "Att delta i en klinisk studie" till dina patienter.



Gå till sidan
www.levamedmyelom.se

AMGEN

Ledare



ASH mötet 2022 innehöll ovanligt många studier som potentiellt kommer att ändra vår behandling av patienter. **Martin Dreyling** (München) redovisade på plenary session TRIANGLE studien. Tillägg av ibrutinib till patienter med mantelcellslymfom under induktion och som underhåll med eller utan ASCT visade stark effekt med acceptabel toxicitet. Det har tydligt visats att den nuvarande standardregimen för högdos inte är överlägsen den nya ibrutinib-innehållande kuren utan ASCT. Mer uppföljning behövs för att klargöra rollen av ASCT i samband med ibrutinib-innehållande behandling. De nuvarande resultaten stöder dock redan användningen av ibrutinib i förstahandsbehandlingen av yngre MCL-patienter. **Johannes Schtelig** (Dresden) presenterade på samma session den första randomiserade kontrollerade studien som ifrågasatt fördelen med intensiv remissionsinduktionskemoterapi (CT) före alloHCT för patienter med r/r AML. Kemoterapi med högdos cytarabin och mitoxantron före alloHCT resulterade inte i en högre total effekt av HSCT och gav ingen överlevnadsfördel. Vaksam väntan följt av sekventiell konditionering och alloHCT resulterade i jämförbara totala CR-frekvenser och överlevnad. Dessa data stöder sekventiell konditionering och alloHCT utan föregående remissionsinduktions-CT närhelst en stamcellsdonator är lättillgänglig. Slutligen betonar studien behovet av att starta donatorsökning vid diagnos. **Mark Litzow** (Mayo) visade på late breaking abstract sessionen att tillägget av blinatumomab till konsolideringskemo resulterade i en signifikant bättre total överlevnad hos patienter med nydiagnostiserad B-ALL som var MRD-negativa efter initial kemoterapi. Alla abstract från ASH når du via <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html> Du kan också ta del av de svenska presentationer som jag hittat på nätet, som vanligt ursäkt till er vars bidrag jag inte fann.

Gunnar Juliusson utsågs i Visby till hedersmedlem i SFH. Gunnar berättar i detta nummer om sitt liv som hematolog. Ni kommer att lära er mycket om medicinematologisk historia och säkert förvånas över hur avsevärt enklare det var att utveckla läkemedel förr i tiden.

Med en artikel om kontaktsjuksköterskan **Anna Bäckström** från Sunderby sjukhus avslutas artikelserien om våra sjuksköterskor som stöttepelare i vården. Vi har tidigare om åren haft artikelserier om den he-

matologiska vården i olika delar av landet och den forskning som bedrivs i olika regioner. **Karin Ekström Smedby** som är huvudansvarig för Blodcancerregistret kommer att ta initiativ till att våra diagnosgrupper en efter en beskriver sina viktigaste vetenskapliga fynd utgående från registren, samt en beskrivning av de senaste viktigaste vetenskapliga rönen inom respektive diagnosområde. Första artikel i nästa nummer. Har du förslag om annat innehåll du vill läsa hör gärna av dig.

Som vanligt kan du ta del av artiklar författade av svenska forskare. Däremot har jag inte fått besked om någon disputation som ägt rum sedan sist. Vart har de tagit vägen? En uppmaning till handledare och doktorander att höra av er när det är dags så kan vi både annonsera på hemsidan och referera avhandlingen i OHE.

Med förhoppning om en trevlig läsning

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2023		
23-26/3	EBMT	Paris + virtuellt
20-22/4	4th European myeloma network meeting	Amsterdam
2-6/6	ASCO	Chicago + virtuellt
8-11/6	EHA	Frankfurt + virtuellt
13-17/6	17th Int Conference lymphoma	Lugano + virtuellt
4-6/10	Hematologidagarna	Göteborg
6-9/10	29th Int workshop CLL	Boston
9-12/12	ASH	San Diego + virtuellt

Studiegruppsmöten

2023		
28-29/3	Svenska MPN gruppen (key note 28/3 Claire Harrison)	Lund
17/4	Svenska KLL gruppen	Stockholm
24-25/4	Nordiska KLL gruppen	Helsingfors
10/5	Nordiska MDS gruppen	Zoom
12/5	Svensk-norska BMT gruppen	Göteborg
25-26/5	Svenska lymfomgruppen årsmöte	VG regionen
31/8	Svenska myelomgruppen	Stockholm
23-24/11	Nordiska MDS gruppen	Sigtuna

SK-kurser

2023		2024 (prel. kurs och vecka)
24-26/4	KML/ALL	v. 4 Antitumorala läkemedel
2-4/10	MPN	v. 17 Benign hematologi
		v.40 KLL/lågmaligna lymfom

För ett mer utförligt kalendarium se <http://www.sfhem.se/kalender>



Glöm inte att följa oss på instagram [sfhematologi](#)

AmBisome
Liposomal amphotericin B 50mg



AmBisome® liposomal (amfotericin B inkapslat i liposomer)

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.¹

REFERENCE:

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

AmBisome® liposomal (amfotericin B inkapslat 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 liposomal produkt 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 muskelförlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iakttas 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 leukocytransfusioner. 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

Var är solen, var är snön i södra Sverige?



Det nya året började med beskedet att virusinfektioner som Corona, Influenta och RS-virus hade sjukvården i sitt kalla grepp, men belastningen inom sjukvården har blivit mindre efter årsskiftet. För hematologiska verksamheter gäller fortfarande att vara på sin vakt. Bättre ett test eller en mask för mycket än för lite.

För 2 år sedan, 2021, blev SFHM:s arbetsmiljöenkät för hematologer klar. 167 av 561 kollegor svarade (det är nästan precis så många som kom till Fortbildningsdagarna i Visby, likaså att det var 50 % läkare ifrån universitetssjukhus och 50 % ifrån läns- eller länsdelssjukhus). Vi har ett meningsfullt arbete, vi trivs med våra kollegor och en majoritet skulle rekommendera såväl yrket som sin egen arbetsplats. Men det hematologiska fältet förändras och de nya terapierna påverkar inte minst arbetet på läns- och länsdelssjukhus. Nya terapier som CAR-T och BiTE t.ex. kräver nivåstrukturer och det behövs ett ökat, tätt samarbete mellan olika sjukhusnivåer. Varje sjukvårdsregion måste därför se över sina strukturer.

Arbetsmiljön i övrigt påverkas mest av personalbristen inom sjukvården, där vi bedriver vård som inte eller enbart kortvarigt kan anstå, där hyppigast endast i mindre utsträckning är användbar om de överhuvudtaget finns till förfogande. Ibland finns tanken att vi bygger ett elfenbenstorn på ett allt mer poröst fundament.

Är man med i diskussionen, nu när sena 50-talister och tidiga 60-talister siktar mot pensionen, ser man ett enormt behov av resurser på väg in i sjukvårdssystemet. Även om vi i den patientnära vården lyckas skapligt med att poliklinisera patienter, drunknar samtidigt t.ex. patologer och radiologer alltmer i undersökningar. Vad vi kan göra är kloka kliniska val, där vi inom vårdprogramsgupper och i den kliniska vardagen funderar över värdet av de beställda undersökningarna. Behöver vi/jag verkligen den här PET-CT undersökningen, den här benmärgsbiopsin eller de avancerade MRD undersökningarna? Samma sak gäller olika underhållsbehandlingar som ifrågasätts av patienter. I patientsamtalet framkommer oftast frågan "När får jag sluta?". Här behöver vi klara indikationer, eftersom patienter gillar "freedom of treatment time" väldigt mycket.

2023 sätter möteshjulet i gång på riktig. Har man varit med på ett sjukvårdsregionsmöte kunde man uppleva hur stort behovet av samtal och informationsutbyte var efter nästan 3 år paus. Medan Lund- och Visbymöte fortfarande påverkades av covid-pandemin, siktar vi nu på EBMT, EHA och SFHM-mötet i Göteborg.

Om föreningsarbete läs gärna "På gång i föreningen". Vi saknar fortfarande lokala representanter för varje sjukhus. Vill du vara med och påverka?

Franz Rommel
Ordförande

MINJUVI®
tafasitamab

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

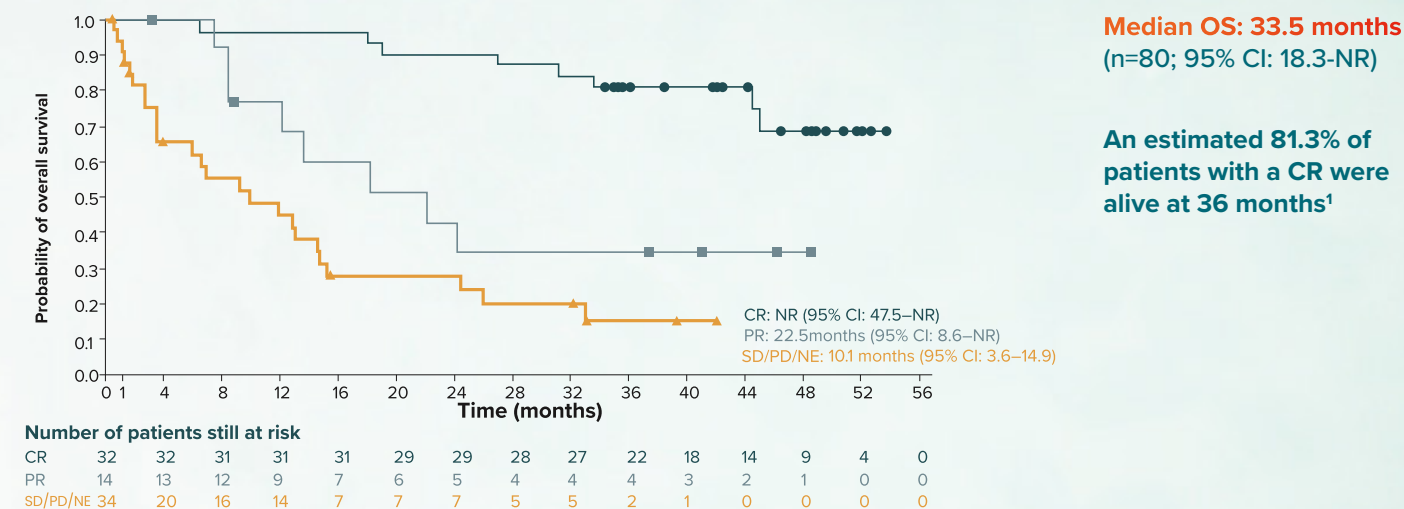


Figure: Adapted from Düll J, et al. Haematologica. 2021;106.

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 mot 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 symptom 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 symptom 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 tumörlyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumörlyssyndrom observerats under tafasitamab-behandling. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer bör vidtas före behandling med tafasitamab. Patienter bör monitoreras noggrant för tumörlyssyndrom 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 370 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.

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



På gång i SFH

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

Fortbildningsdagar i Hematologi i Göteborg den 4-6/10

Med Sigrún Einarsdóttir i spetsen är fortbildningsutskottet i färd med att planera ett spännande program med några nya inslag. Läs mer på annan plats i denna tidning och boka in årets höjdpunkt – tycker vi!

Digital föreläsningsserie

Föreläsningsserien riktar sig nu till både ST-läkare och specialister. En torsdag (oftast) i månaden kan du höra kloka kollegor landet runt dela med sig av sina kunskaper. Om du har tips om föreläsare eller önskemål på ämne – maila sekreterare@sfhem.se

Best of ASH, EHA och i år Lugano

Styrelsen tackar Stefan Scheduling och kollegor för en utmärkt eftermiddag om höjdpunkter från ASH (som finns att titta på i efterhand via hemsidan) och planerar en fortsättning för EHA och, nytt för i år, även Lugano. Håll utkik efter datum på hemsidan.

Diagnosgruppsmöte

SFHs styrelse bjuder i år in till ett fysiskt möte med alla diagnosgruppsordförande efter två år av digitala sammankomster. Vi hoppas kunna vidareutveckla vårt samarbete, diskutera våra register och riktlinjer. I år kommer ett ämne vara Choosing Wisely – ett projekt ni förhoppningsvis framöver kommer märka mer av.

Specialisttentamen 8-12 maj (valfritt datum)

Du som är i slutet av din ST eller just fått ditt specialistbevis av Socialstyrelsen – ta chansen att testa dina kunskaper med tentamen i maj och munta i anslutning till fortbildningsdagarna. Du får efter godkänd examen dessutom ett stipendium att använda till fortbildning och ett fint diplom att hänga på väggen. Läs mer på sfhem.se

SFH och EHA

Vi har flera svenska hematologer som engagerar sig i EHA. Som medlem har du tack vare dem och andra tillgång till en web-portal med bland annat ett core curriculum, progresstest 2 gånger per år, reducerat pris till den årliga kongressen och möjlighet att söka stipendier och kurser. Läs mer på ehaweb.org.

Stipendier

I år har glädjande nog många sökt resestipendier till EHA och Lugano. Nu gäller samma sak för ASH, sista ansökningsdatum 30/4. Läs mer på annan plats i tidningen.

Glöm inte heller att nominera någon till årets utbildningsinsats!

Kommunikation

Styrelsen fortsätter arbetet med att uppdatera hemsidan, tillsammans med Jan och Maria Samuelsson förser med medlemstidningen i handen, skicka nyhetsbrev och fortsätta utveckla lokala representantskap. Har du tankar och idéer eller vill engagera dig i något utskott eller arbetsgrupp – kontakta sekreterare@sfhem.se

Glöm inte att registrera din fortbildning!

Fortbildning är ett prioriterat område för SFH. Även Läkarförbundet och Läkarsällskapet arbetar aktivt med frågan och har nyligen uppmanat regeringen att se över möjligheterna att införa krav på fortbildning. Röster har även höjts för att få ett bättre, mätbart system på den fortbildningen som görs.

SFH lanserade 2021 ett fortbildningsdokument med tillhörande fortbildningsverktyg för att underlätta för våra medlemmar att registrera sin fortbildning. I fortbildningsverktyget finns både en poängdel och en portföljdel. Tanken är att varje hematologisk enhet viktat poängen på det sätt som passar verksamheten och fortbildningsbehovet bäst.

Föreningen strävar efter att alla medlemmar skall ha tillgång till och använda detta individuella fortbildningsverktyg för att definiera vilka krav och förväntningar

som ställs, både på den enskilda läkaren men även på arbetsgivaren. Mallen skall underlätta planering och utvärdering av fortbildningsaktiviteter och en uppföljning rekommenderas årligen vid medarbetarsamtalet. Denna struktur ställer krav på att den enskilde läkaren tar ett ansvar för sin fortbildning men även krav på att arbetsgivaren ställer resurser till förfogande.

Du hittar SFHs fortbildningsdokument och fortbildningsverktyg på sfhem.se, klickbart via startsidan eller under fliken utbildning. Lägga filen på skrivbordet och fyll i dina fortbildningsaktiviteter löpande under året – ett enkelt sätt att se till att du får den fortbildning du behöver!

Kontakta oss i styrelsen om du har synpunkter eller förslag på ändringar.

magdalena.kattstrom@regionorebrolan.se

Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

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

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

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

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

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Anette Andersson, Skåne, Simon Askland, Västra Götaland, Emil Jaddini, Västra Götaland, Sara Karlsson, Stockholm, Ingrid Lundahl, Stockholm, Christopher Melén, Stockholm, Joanna Rahimi, Västra Götaland, Aranka Reineman, Kalmar, Zainab Taimur, Stockholm, Pontus Wahlberg, Jönköping.

Associerade: Yvonne Björklund, Janssen AB, Anna Lundqvist, Pharma Industry AB, Helena Rybiczka, BMS AB. Ansökan om medlemskap för läkare görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseförening/ Adressändringar samt ansökan om medlemskap för övriga maila maria@profilera.se.

Hema hos 5 frågor till...



Johanna Ungerstedt
Överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Det var diagnosinformation till en patient med systemisk mastocytos. Patienten blev väldigt glad över diagnosen vilket kan tyckas märkligt, men fick med diagnosen svar på orsaken till nästan tio års svåra men diffusa symtom från olika organ och otaliga vårdkontakter. Nu kunde hen påbörja behandling!

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

När jag var föräldraledig efter avslutad AT träffade jag en väldigt inspirerande hematolog, som föreslog att jag skulle ta ett vikariat på hematologen. Jag fastnade direkt!

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Många! Men mest ändå professor emerita Margareta Blombäck som var min handledare under doktorand-tiden. En fantastisk person och förebild på många sätt, pionjär inom faktorkoncentrat till blödersjuka, och hon var själv doktorand till Erik Jorpes (nu låter det som att jag är lastgammal).

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Gammaldags trubbig cytogenetik där man måste odla celler är borta och sekvensering är standard för alla patienter med svar på både mutationer och kromosomavvikelser inom en vecka. Det är nog snarast inom 5 år...



Gustav Rydström
ST-läkare internmedicin och hematologi
Centrallasarettet i Växjö

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En patient med misstänkt myelofibros.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Som hematolog har man förmånen att få följa patienter över lång tid. En stark dragningskraft har också varit de många tillgängliga behandlingsalternativ.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Mina handledare såklart! Och min fru. Och för att inte tala om päronen.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Då har vi nog kommit överens om hur de olika AML-formerna bör grupperas.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att man får tycka att ett mätbart värde av TPK är ett bra värde.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Gör klart den förbaskade renoveringen.

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

Att träffa många patienter tidigt gör specialiteten mer intressant och lärorik!

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Ja, det måste vara att man har chans att få vara med i den här fantastiska tidningen!

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

Simon

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

Det var under en konsultation med en patient med kronisk lågmalign blodsjukdom där medföljande anhörig och jag var överens om att patienten borde röra på sig mer. Anhörig frågade mig då på fullt allvar om jag inte kunde skriva ut en hund på recept. Jag kanske borde gjort det? Extempore-beredning?

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Min man har länge velat segla över Atlanten, jag har tyckt att jag inte kan ta ledigt så lång tid... men om jag nu har 6 månader när jag inte får jobba, då seglar vi över och stannar i Karibien...

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

Ja! Det är absolut att engagera sig i SFH. Det är ett toppenbra sätt att bredda sitt nätverk och lära känna Sveriges hematologer. Jag gick med i ST-utskottet första året som ST-läkare och vi hade så kul i det gänget när vi införde progresstestet först i Sverige och sen även för EHA!



Blodcancerförbundet finns till för de som drabbats av blodcancer eller annan allvarlig blodsjukdom, närstående och personal inom hematologi. Förbundet är en ideell rikstäckande patientorganisation som är medlem i de intressepolitiska paraplyorganisationerna Funktionsrätt Sverige och Nätverket mot cancer. Vi ser oss själva som de "blodcancerberörda röst utåt" och arbetar aktivt, engagerat och långsiktigt för att bidra till en bättre vardag för landets blod- och blodcancerdrabbade.

Vi bidrar årligen till en rad olika forskningsprojekt inom blodcancerområdet, genom insamlingar till och utdelningar från vår fond, Blodcancerfonden.

Vi vill se patientmedverkan på systemnivå i beslut om nya innovativa cancerläkemedel ska införas i Sverige. Vi jobbar också för att alla patienter som önskar, ska få erbjudande om att ingå i klinisk studie. Läs gärna mer vår hemsida www.blodcancerforbundet.se.



Fyrtio år som hematolog

Det var en stor ära att bli utnämnd till hedersmedlem i Svensk Förening för Hematologi vid Fortbildningsdagarna i Visby i Oktober 2022, och upptas i en gemenskap med framstående kollegor och förebilder (www.sfhem.se/hedersmedlemmar).

När man tänker tillbaka så finns många fina minnen. För hematologins fantastiska utveckling i stort i Sverige rekommenderas starkt att läsa "Femtio år med svensk hematologi" (redaktör Jan Westin, 2012), jag får här begränsa mig till delar av min egen historia.

Varför blev jag då hematolog? Nu vet jag ju att kombinationen av ett snabbt expanderande pussel av kunskap och intellektuella utmaningar, en nära och ofta långvarig kontakt med tacksamma patienter, och det stimulerande nätverket med lokala, nationella och internationella kollegor synes närmast oslagbart. Men det visste jag ju inte från början. Livet är fullt av tillfälligheter, och jag har nog ofta haft stor tur med dessa, inte minst i mina kontakter med hematologer.

1970-talet

Under skoltiden i Bromma hade jag många musikaliska vänner, många var liksom jag körsångare, och jag fick även lära mig spela kyrkorgel av församlingens musiker och ge egna konserter. Utan att ha direkta förebilder i familj och omgivning valde jag dock läkarutbildningen vid Karolinska Institutet, och musiken fick förbli en hobby om än med möjlighet att finansiera studier genom vikariat som kyrkomusiker, vilket underlättades av att min far då blivit kyrkoherde i Vallentuna församling med fyra medeltida kyrkor.

Medicin-kirurgi-terminerna var jag placerad på Serafimerlasarettet. Året efter fick jag återkomma dit, beklagligt nog som anhörig då min far insjuknat i AML, han fick god behandling genom bl.a. Göran Holm, Håkan Mellstedt och Magnus Björkholm. Tanken på att bli hematolog hade dock inte ännu etablerats.

AT-tjänstgöringen gjorde jag i Västerås, där fick jag block utan behov av mellanliggande vikariatsmeriter efter läkarexamen, och kunde upprätthålla kontakten med Stockholms filharmoniska kör, Storkyrkans kör och Gustaf Sjökvist. Under AT bestämde jag mig för att

bli onkolog, och fick vikariat på Radiumhemmet från 1980. Jag fick jobba med bl.a. Hans Strander som var pionjär med naturligt interferon, och Sixten Franzén, finnålscytologins fader. Specialistutbildningen till onkolog inkluderade ett år internmedicin, och jag tänkte då att det vore bra att få detta avklarat medan jag hade färsk erfarenheter ifrån AT. Jag skickade då förfrågan till studierektorererna på stockholmsjukhusen, jag tvekade om att skicka till Huddinge då jag kände mig mest hemma i Norra och Västra Stockholm.

Huddinge

Här tog karriären en viktig och gynnsam vändning. Jag blev uppringd av Gösta Gahrton som erbjöd mig vikariat, han var mån om kontakterna med Radiumhemmet. Gösta var omskriven i tidningarna genom hans uppstart av allogen benmärgstransplantation på Huddinge sjukhus 1975, och en framgångsrik behandling av en rikskänd person med aplastisk anemi. Självklart antog jag budet. Jag skulle infinna mig på avdelning M72 första måndagen i April 1981. Jag kände mig vilsen, men en sköterska sa att jag kunde börja gå rond direkt, för de andra läkarna hade mottagning men skulle komma till lunch. Således pang på rödbetan, man fick snabbt ta ansvar, och arbets-situationen gynnades förstas av underläkarkollegor som Per Ljungman och Eva Hellström. Mitt vikariat förlängdes sedan på obestämd tid men med ett halvår i taget.

Doktoranden

Jag fick snabbt förfrågan om forskningsintresse. Avdelningsläkaren Karl-Henrik Robèrt hade några år tidigare disputerat med immunologiprofessorn Erna Möller som huvudhandledare på celloddling av KLL-celler

med mitogener. Som sidoeffekt av detta möjliggjordes kromosomanalys vid KLL, vilket tidigare misslyckats pga brist på mitoser. Gösta hade ett kompetent cytogenetiklab efter arbete med Torbjörn Caspersson (kromosombandningens fader) och Lore Zech (Burkitt-translokationen t(8;14)) och fann att trisomi 12 var en återkommande förändring vid KLL, termen 'Huddinge-kromosomen' i analogi med Philadelphia-kromosomen vid KML slog dock inte an.

Jag fick fortsätta detta spår, och blev tillsammans med Eva Hellström Karl-Henriks första doktorander under Göstas överinseende. Eva Hellström intresserade sig för refraktär anemi medan jag isolerade KLL-celler från prover jag beställt, och många avdelningsronder fick smärre avbrott då jag behövde ladda centrifug och inkubator. Jag blev dock aldrig någon framstående labdoktor och intresset riktades efterhand mer mot genetiken. Det blev en avhandling som försvarades i Mars 1985 med Håkan Mellstedt som opponent, där vi bland annat lanserade termen komplex karyotyp med definitionen tre eller fler avvikelser.

Manuskrivning på 1980-talet

Min avhandling utgör ett inte helt lyckat prov på den dåtida grafiska utvecklingen. Mina första arbeten skrevs med en gammaldags skrivmaskin och rättades med penna, varefter Göstas sekreterare Åsa Johansson bokstavligen klippte och klistrade manuspappret efter våra instruktioner och skapade nya versioner. Så småningom behövde förstås allt renskrivas från början. Statistik beräknades med miniräknare, grafer gjordes med penna och linjal, täcktes med smörpapper och linjer skapades med färgade tejp. Vid skrivandet av avhandlingens kapp fick jag tillträde till ett rum på mottagningen som fylldes av en ordbehandlare som sparade dokument på mjuka plastsivor av en gammal EP-skivas storlek. Senhösten 1984 fick jag dock den då just lanserade Macintosh-kuben, och kunde räkna med Multiplan och skriva med MacWrite. Pengarna räckte inte till någon hårddisk eller ens extern diskdrive, varför överföring av data från Multiplan till MacWrite krävde otaliga diskettbyten. Utskrifterna skedde på en bullrig matrissskrivare hemma, vilket den då nyfödde sonen inte uppskattade. En vecka före deadline för inlämning till tryckeriet meddelade Apple Sverige att deras första laserskrivaren ankommit till Stockholm från USA. Jag fick audiens till Apple en dag för att fixa till en snyggare utskrift, men inte mycket fungerade, som behov av transformator från amerikanskt 110V, pappersstorlek, sidbrytningstecken, andra obegripliga skillnader mellan tangent och utskrift mm. Resultatet efter en lång dag blev en ganska ful hybrid med text från den första ordbehandlaren, matrissskrivaren, laserutskriften med konstiga

utbyten och grafer av många olika slag. Minnena kvarstår dock med tankar om tidens gång.

IwCLL

Mina första direkta kontakter med hematologiföreningen var 1986, då jag fick ett hederspris vid Svenska Läkaresällskapets årliga Riksstämma som hölls i December i Älvsjömessan. Kanti Rai, skaparen av KLL-riskgruppingen och försteförfattare av tidig randomiserad studie av '3+7' vid AML, hade 1985 med kort varsel inviterat Gösta och mig till IwCLL (International Workshop on CLL) som hade möte i anslutning till American Society of Hematology (ASH) 1985 då jag inte kunnat komma loss. IwCLL bildades 1979 av Jacques-Louis Binet, med Kanti Rai, Daniel Catovsky, Michael Keating, Emili Montserrat m.fl. och var då en liten grupp. Jag fick dessbättre en ny inbjudan 1986 för att dra våra cytogenetikresultat i debatt med en amerikansk grupp. Detta år hölls IwCLL i Napa Valley i anslutning till ASH i San Francisco, men tidpunkten var så olycklig att den överlappade med Riksstämman där jag skulle motta hederspris, så jag fick ha resväskan vid pulten i Älvsjö och sedan direkt efter min presentation ta flyget till San Francisco, hitta en anslutande mini-van för resa genom mörk vildmark och sedan anlända ett dygn för sent till sagoslott där IwCLL-mötet pågick. Det var dock värt alla mödor för mina första kontakter med de kända och mycket trevliga CLL-namnen, som vi fortlöpande haft givande kontakter med.



Selfie med Kanti Rai, från Hairy Cell Leukemia Foundation möte i New York, Oktober 2022.

Efter IwCLL gick så färden till mitt första ASH-möte 1986. På den tiden var det få svenskar där utöver Gösta, Magnus Björkholm och några till, och inga svenska industrirepresentanter. Detta skulle framåt millenieskiftet drastiskt ändras.

Kontakterna inom IwCLL möjliggjorde ett projekt där vi samlade in karyotypdata vid KLL från hela världen för samlad analys, vilket gav många vänner och en

uppmärksammas publikation, där vi bland annat först rapporterade att del(13q) är vanligast och medför god prognos. Däremot såg vi inte sämre prognos vid kromosom 11-avvikelse och inte heller TP53-deletioner.

Fler diagnoser

Vi hade nu börjat behålla lymfomsjukdomarna på Huddinge.

En novemberdag i slutet av 1980-talet blev jag upprörd av en svensk chef i ett större läkemedelsföretag som just köpt rättigheterna till GCSF, och nu behövde lära sig hematologi och potentiell nytta av deras nyförvärv. Han inbjöd mig till att vara personlig coach under det anstundande ASH-mötet, och denna gång kunde jag göra mig fri och åka under dessa lite ovanliga omständigheter. En intressant uppgift följdes sedan av möjlighet att göra en klinisk studie, där det blev gränsen för doseskalering av cyklofosamid och etoposid vid aggressiva lymfom utan stamceller men med GCSF, vi nådde aldrig dosbegränsande toxicitet men fick lite erfarenhet inför kommande Maxi-CHOP.

Kliniskt hade jag min nisch inom KLL/lymfom, men breddade mig mot myelom där interferon var hetast inom Mellansvenska och Nordiska Myelomgrupperna, men inte särskilt effektivt. Däremot fick vi möjlighet att snabbt implementera den största nyheten vid ASH 1998, då Bart Barlogie presenterade de första resultaten av talidomid monoterapi vid refraktära myelom. Läkemedelsföretaget Grünenthal hade sparat sitt stora lager av talidomidtabletter sedan katastrofen med fosterskador 1960, och beslöt att tillhandahålla dessa nästan gratis till svenska hematologer. Licenserna beviljades generöst till många myelompatienter med liten respons på MP +/- IFN eller VAD/CyDex, och vi kunde snabbt publicera 'real-world data' om framgångsrik monoterapi med talidomid. Nordiska Myelomgruppen var sedan en av flera grupper som i fas 3 studerade MP +/- talidomid.

Mindre lyckade beslut kan också nämnas: Vi blev senare tillfrågade av en firma i Köpenhamn att driva den tidiga kliniska utvecklingen av en antikropp mot myelomceller. Vi avstod, dels för att Markus Hansson arbetade med ICAM1 på myelom, dels för att vi var tveksamma pga aktiverade T-cellers uttryck av CD38. Budet gick därvid vidare västerut, först danska Vejle, sedan USA. Antikroppen fick senare namnet daratumumab.

Kladribin (2-CdA)

En viktig vändning i karriären har jag Jan Liliemark att tacka för. Han hade jobbat med farmakokinetik av cytarabin vid främst AML med Bill Plunkett på MD An-

derson, kom tillbaks och disputerade 1986, och var då sugen på nya projekt med tankar på purinanaloger som kladribin (då benämnt 2-chlorodeoxyadenosin, 2-CdA). Ernest Beutler (textboksförfattare, namngivit 'Prize' på ASH), Scripps's Institute i La Jolla, Kalifornien, hade bland mycket annan forskning syntetiserat purinanaloger för immunsuppression och behandling av lymfoida maligniteter. De hade startat kliniska studier lokalt med initialt katastrofala resultat pga toxicitet baserad på vilseledande musförsök men nu kommit fram till en acceptabel dosering. Beutler ville sprida forskningen utanför La Jolla, och MD Anderson och vi var intresserade. Vi träffade Beutler på ISH (International Society of Hematology, tidigare överordnat ASH men insomnat sedan länge) i Jerusalem 1989, och blev inbjudna till La Jolla året efter. Scripps var bra på mycket men hade en lucka inom farmakokinetik, och deras CdA-regim var arbiträr med kontinuerlig intravenös infusion under en till två veckor då man saknade känsliga metoder att mäta plasmakoncentration. Jan Liliemark utvecklade denna, liksom intracellulär farmakokinetik i KLL-celler från den fas II-prövning vi fick möjlighet att driva på Huddinge som extension av Beutlers protokoll. Vi kunde därvid visa att kort iv administration var tillräcklig, men också att biotillgängligheten var total vid subkutan injektion som kunde ges helt utan premedicinering eller lokala bieffekter (liksom cytarabin), och även peroralt med dosjustering.

Till en början fick vi CdA från Beutler, jag reste hem från San Diego med ett litet rör med vitt pulver i innerfickan som löstes i koksalt av sjukhusapoteket Karolinska, testades och sedan användes som studieläkemedel. Myndigheterna har välvilligt inställt då Jan var auktoritet på labanalys av purinanaloger och deras metaboliter, men man reflekterar förstås över konsekvenserna av dagens strängare reglering.

Hårcellsleukemi

Scripps noterade sedan, mest av en slump, att CdA var exceptionellt effektivt vid hårcellsleukemi (HCL), som tidigare behandlats som vissa andra lymfoproliferativa sjukdomar med dåligt resultat. Vi var först utanför USA av att ha tillgång till CdA, och hade dessutom färsk data på effekten och enkelheten med subkutan injektion. Vi startade därför en poliklinisk fas II-studie vid HCL, där patienter med symptomgivande sjukdom provtogs, gavs en injektion CdA, följdes med farmakokinetik över dagen, övernattade på patienthotellet, kom tillbaka dag 2 för självinjektion, och de flesta kunde sedan återvända hem med resterande sprutor i kylväska, för uppföljning med blodprover och ev behov av infektionsbehandling hos inremitterande. Patienterna återkom sedan på

tremånaderskontroll. Den goda och snabba behandlingseffekten och enkelheten medförde stort inflöde av patienter från hela Europa, särskilt Norge, och det blev gott om helsidesuppslag i allehanda dagstidningar i främst Sverige och Norge, där rubriksättningarna inte höll igen.

Polskt samarbete

Beutler beslutade under våra pågående studier att avveckla sin egen produktion av CdA och flytta den till läkemedelsindustrin. Det nya regelverket innebar tyvärr ett snabbt och oväntat stopp i vår tillgång och möjlighet att driva även pågående studier vidare. Dessbättre hittade vi en polsk kemist på universitetet i Warszawa som hade jobbat med CdA-syntes i USA, och med hjälp av beställningar med forskottsbetalning från oss började han från liten skala bygga upp produktion, som initialt var osäker men efterhand mer pålitlig. Dessbättre accepterade svenska myndigheter även denna lösning och våra studier kunde fortsätta. Som positiv bieffekt expanderade CdA-studierna vid såväl HCL som KLL kraftfullt i Polen under ledning av Tadeusz Robak, inte minst eftersom tillgången på fludarabin var begränsad där. Idag dominerar subkutan administration av kladribin helt i Europa med en industriberedning som specifikt registrerats för detta, medan i USA en veckas kontinuerlig intravenös infusion fortfarande ofta ges.



Från Dagens Medicin med hänsyftning på vår lite ovanliga hantering av problem med läkemedelstillgång.

Multipel skleros

CdA studerades tidigt som immunsuppressivt läkemedel. Effekten vid reumatoid artrit var liten, men redan på 1980-talet gjordes randomiserade studier i La Jolla på

multipel skleros (MS) med positivt resultat, som dock länge förbigicks med glömska. Efterhand tog dock ett företag med intresse för MS upp handsken, repeterade våra studier om peroral biotillgänglighet, framställde en kladribin-tablett och startade flera kliniska studier, bland annat två storskaliga placebokontrollerade randomiserade fas III-studier med mycket positivt utfall. Jag fick delta i säkerhetskommittén, vilket medförde täta resor till Geneve och kontakt med neurologer. Det dominerande säkerhetsproblemet var att en liten fraktion av patienterna fick grad 4 lymfopeni, dock utan andra konsekvenser. Vi kunde dechiffrera att ett skäl till detta var behandlingsupplägget där EKG skulle tas i samband med doseringen. Detta medförde att patienter med stort avstånd till studiecentrat ofta tog föreskrivna blodprover omedelbart före doseringen utan att invänta svar enligt etablerad rutin bland neurologer. Grad 4-lymfopeni inträffade således hos patienter som hade kvarstående grad 2-lymfopeni efter föregående cykel. När vi då påtalade vikten av den hematologiskt självklara rutinen att invänta svar på blodstatus före dosering minskade incidensen svår lymfopeni väsentligt. Jag fick delta i förhandlingar med FDA, men den första ansökan rejekterades av väldigt emotionella skäl: MS-patienter kunde ju inte behandlas med cancerläkemedel, och det fanns studiepatienter som insjuknat i cancer, även om incidensen var lägre än i de flesta andra MS-studier. Detta var förstås ett stort bakslag för företaget och studiegruppen, och det tog flera år innan en ny ansökan godkändes för registrering, och då var peroralt kladribin inte längre det första effektiva perorala läkemedlet vid MS, men har blivit en del av arsenalen. Idag pågår en brittisk akademisk studie med modifierad kladribindosering och fokus på reversering av nedsatta neurologiska funktioner.

Linköping

Trots en mycket positiv arbetssituation på Huddinge tog jag förfrågan om att efterträda Olle Vikrot, som närmade sig pension, som chef för Hematologiska kliniken i Linköping på allvar. Huddinge var ganska hårt subsektionerat och jag hade haft en önskan att bredda mig. På den tiden hade Linköping den enda separata hematologiska kliniken i Sverige, om än förstås oerhört mycket mindre än hematologisektionen i Huddinge. Jag tillträdde där 1994. En klinik i en stark centrumbildning visade sig kanske inte vara avsevärt annorlunda än en stark sektion i en stormedicinsk klinik, men arbetet på en mindre enhet med kompetenta medarbetare och stor bredd var inspirerande. Linköping hade en välfungerande aferesverksamhet genom Gösta Berlin och utförde tidigt autologtransplantationer med

mobiliserade blodstamceller skördade genom perifera nålar. Data på GCSF-mobiliserade allogena skördar hade just börjat rapporteras, och då vi inte kände oss bundna vid traditioner startade vi 1996 allogen stamcellstransplantation med mobiliserade blodstamceller, diagnosanpassad konditionering, lågdos alemtuzumab som GvHD-profylax, och dåvarande Rättsmedicin var tidigt ute med chimerism-bestämning.

Jag blev invald i Fortbildningsutskottet, etablerade nya kontakter i Sverige och arrangerade Fortbildningsdagar och Nordiskt Hematologiskt vårmöte. Jag blev sedan vald till ordförande 2001, och hade åter stort flyt då valberedningen bistod med Martin Höglund som sekreterare.

AML

Martin och jag deltog i den Mellansvenska AML-gruppen, som tidigt drev randomiserade studier. Martin var även med i det sk Fyrregionala AML-vårdprogrammet, med Anders Wahlin, Rolf Billström och Mats Brune. Tanken att skapa en nationell AML-grupp var naturlig, och kom så småningom till stånd via det omfattande arbetet med de första Nationella Riktlinjerna som presenterades 2005, där Martins kompetens, diplomati och engagerade ledarskap för en stor grupp AML-intresserade kollegor var en viktig faktor.

Blodcancerregistret

Hematologiföreningen tog på 1990-talet beslut om att starta ett kvalitetsregister för akut leukemi i samarbete med dåvarande Tumörregistret, numera Regionala Cancercentra. Registret startade 1997 med Rolf Billström som registerhållare, lymfom tillkom 2000 och KML 2002. Jag fick förtroendet att ersätta Rolf som registerhållare när han önskade avgå, och registerarbete har varit en stor del av min verksamhet sedan dess. Inför övergången från pappersrapporter till nätbaserad rapportering 2007 gjordes en hel del förändringar, akutleukemi uppdelades i AML och ALL, och nya variabler, kontrollfunktioner och hjälprutor tillkom. Register för myelom, MDS, MPN tillkom, KLL avskildes från lymfom, och de samlade åtta delregistren fick namnet Blodcancerregistret. Martin Höglund var ordförande i styrgruppen under denna period och viktig för registerarbetets utveckling. Under senare år har registren

byggts om med mer modern IT, fler hjälpfunktioner och utdata <https://statistik.incanet.se/AML/>. Blodcancerregistret har idag en etablerad plats internationellt och flitigt uppmärksammas och utgör fortsatt en guldgruva för unik och värdefull kunskap som komplement till stora randomiserade fas 3-studier och innovativa fas 2-studier. Flera diagnos- och registergrupper har utnyttjat möjligheten att koppla Blodcancerregisterdata med de omfattande svenska registren vid Statistiska Centralbyrån och Socialstyrelsen om socioekonomi, samsjuklighet, sjukvårdsutnyttjande mm.



Diskussion med Naval Daver på EHA 2022.

Lund

Efter nära ett decennium av stimulerande arbete som chef i Linköping och utnämning till professor 2001 kändes det som dags att lämna över chefsskapet. Jag fick då förfrågan om att bli en del av det nyetablerade Stamcellscentrum i Lund, med en kombinationstjänst som överläkare i hematologi som jag tillträdde 2003, och ytterligare en ståtlig och traditionsrik professorsinstallation. Även om långt ifrån alla de stora visionerna från den tiden kommit till stånd har det varit en spännande resa att vara hematolog, med ständigt verksamhet i snabb utveckling, och ständigt stigande behandlingsambitioner byggda på stigande möjligheter, men inte alltid är i takt med resurserna.

Många förbipasserande ST-läkare har genom åren vittnat om att hematologer är ett osedvanligt trevligt släkte, såväl lokalt som nationellt. Man kan fundera över om det är jobbet som formar människan eller om de predisponerat lämpade söker sig till hematologin. Hursomhelst, Svensk Förening för Hematologi har mycket aktivt bidragit till detta under sextio år, varav jag fått delta i drygt fyrtio. Stort tack för det.

Gunnar Juliusson



Vid behandling av aTTP
**VÄLJ CABLIVI® (KAPLACIZUMAB)
FRÅN DAG 1**
i kombination med PEX och
immunosuppression¹

aTTP = förvärvad Trombotisk Trombocytopen Purpura. PEX - Plasmaferes. MAHA=Mikroangiopatisk Hemolytisk Anemi.

† Allvarlig trombocytopeni (<30/10⁹ /l)

1. Cablivi SmPC, 06/2022

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/riskbedömning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia eller heparin i hög dos För ytterligare information, se fass.se. Kontaktpuppgifter: CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, tel 08-634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2022/06

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns på lakemedelsverket.se.

sanofi

Cablivi
caplacizumab

Vill du ha ett ex av OHE till din klinik?

Maila mig på maria@profilera.se så ordnar jag det.

Från Karesuando i norr till Piteå i söder



Anna Bäckström, kontaktsjuksköterska på hematologen, Sunderby sjukhus

Sedan 2009 då den nationella cancerstrategin fastställdes har kontaktsjuksköterskan blivit en mycket viktig funktion inom cancervården i Sverige. I detta nummer av OHE får ni träffa Anna Bäckström som jobbar som kontaktsjuksköterska på hematologen, Sunderby sjukhus utanför Luleå.

Hur kom det sig att du började arbeta som kontaktsjuksköterska och hur länge har du arbetat med hematologi?

Jag blev färdig sjuksköterska 2005 och arbetade då först på sjukhuset i Piteå. På den avdelningen där jag jobbade träffade jag ibland patienter med hematologiska sjukdomar, vilket jag tyckte var intressant. Jag sökte mig därför medvetet till den hematologiska vårdavdelningen på Sunderby sjukhus och där började jag 2006. På den avdelningen arbetade jag fram till 2016 då diagnostiskt centrum skulle startas i Sunderbyn och då gick jag också en utbildning

för kontaktsjuksköterskor, vilket är en av de bästa utbildningarna jag gått. Jag började som kontaktsjuksköterska för diagnostiskt centrum men kring 2016 var det en kraftig ökning av patienten inom hematologin vilket gjorde att man behövde ha två kontaktsjuksköterskor inom hematologin och då fick jag även detta uppdrag.

Vilka är dina arbetsuppgifter som kontaktsjuksköterska på hematologen?

Min uppgift är att vara patientens första kontakt, att fungera som en länk mellan patienten och vården.

Jag ska finnas där för patienten från det att remissen kommer in till mottagningen, genom utredningen, under behandlingen och även efteråt. Vi jobbar med cancerrehabilitering i team runt patienten, där det ingår att bland annat upprätta Min vårdplan och göra hälsoskattning för att upptäcka behov patienten har, och där koppla in andra teammedlemmar såsom arbetsterapeut, fysioterapeut, kurator, dietist, sjukhuskyrkan och tandhygienist. Som kontaktsjuksköterska ska jag vara den som patienten alltid kan vända sig till, vara tillgänglig och skapa trygghet för patienten.

Hur ser en vanlig arbetsvecka ut för dig?

Jag träffar patienterna vid utredning, diagnos, behandling och vid uppföljning. Jag upprättar en vårdplan tillsammans med patienten. Man pratar mycket i telefon, vi använder teleQ med utökade tider för att ha en god tillgänglighet. Patienterna som ringer till oss får en upp-ringningstid och jag har telefontid 1 timme på förmiddagen och 45 minuter på eftermiddagen. Däremellan ringer jag också upp patienter för att höra hur de mår, berätta om planerade undersökningar och uppföljning av tidigare problem som uppkommit för patienten. Jag delar också ut inkommande remisser och provsvar till läkarna, bevakar väntelistor och planerar in patienter till mottagningen där svar inkommit. Utöver detta har jag också ett uppdrag som lokal transplantationssamordnare. I den rollen är det positivt att jag redan känner patienten sedan tidigare. Jag är också med på MDK-ronder och telepatologironder, vilket ger ett förspång i planeringen för patienten. På Sunderby sjukhus har vi också ett samarbete med ÖNH och patologen i en sk punktionsmottagning, på denna är jag också med. Här kan vi fånga upp patienten som kommer med en knöl på halsen och som efter finnålspunktion kan bli start av SVF lymfom.

Hur ser bemanningen ut på hematologmottagning på Sunderby sjukhus?

Vi är två kontaktsjuksköterskor, fyra sköterskor som sköter behandlingar på vår dagvård, en studiesköterska och två undersköterskor. När alla är på plats flyter arbetet på bra, men ibland behöver vi "släcka bränder" vid sjukfrånvaro och då är det svårt att hinna med.

Norrbottens län är ju ett enormt stort område, en femtedel av Sveriges yta men glesbefolkat och patienterna åker från Piteå i söder till Karesuando i norr. Vilka utmaningar innebär det för dig som kontaktsjuksköterska?

Det är viktigt att hålla koll på vart patienten bor, till exempel när man ska boka in en mottagningstid. Patienten ska ju hinna ta sig till mottagningen på ett rimligt sätt.

Man får bra koll på tågtider och när tågen inte går. När vi får inkommande remisser brukar jag ibland fråga om patienten kan få göra röntgenundersökningar på hemortssjukhuset innan första mottagningsbesöket för att slippa resa den långa vägen två gånger. Vi får också ovärderlig hjälp från hälsocentralerna ute i länet som hjälper oss med provtagning, läkarbedömning och även blodtransfusioner. Patienterna får också mycket av sina behandlingar på de olika behandlingsenheterna på sjukhusen ute i länet, vilket underlättar mycket för patienterna. Vi behöver även planera noggrant när patienterna ska genomgå olika typer av undersökningar, till exempel PET CT som görs i Umeå. Då behöver vi inte bara ordna resa utan även boka hotell.

Ni är nästan som en resebyrå?

Ja, nästan! (skratt)

En patient kan ju åka från Kiruna till Sunderby sjukhus för ett mottagningsbesök och enkel väg är detta 34 mil. Hur ställer sig patienterna till de långa resorna?

De flesta tar det med gott mod, för de vill ju träffa sin läkare. För en del är det för påfrestande med en lång resa och då kan besöket ibland göras om till en telefonkontakt, det är ju viktigt att patienten får berätta hur de mår och få svar på frågor. Det brukar fungera bra.

Vilka är fördelarna med ditt jobb?

Idag fick jag positiv feedback från en patient; hon berättade att hon kände sig trygg och omhändertagen och att hon alltid fick svar och hjälp. Det är så roligt att så sådan feedback. Att vara kontaktsjuksköterska är en viktig funktion för patienterna och det ger mig så mycket tillbaka. Att få möjlighet att hjälpa patienten när de fått sin diagnos och att hjälpa dem klara av behandlingen så bra som möjligt. Det är ett fritt jobb där man får arbeta självständigt och problemlösande, och det gillar jag.

Finns det några nackdelar med ditt jobb?

För det första är det svårt att få tiden att räcka till. Det är också svårt när man inte kan eller får hjälpa patienten, till exempel när patienten väljer att inte ta emot hjälp trots att det finns ett behov, det skapar frustration.

Tar du med dig jobbet hem?

Nej, när jag loggar ut från datorn släpper jag jobbet. Det är något som jag lärt mig med åren och det är viktigt för att orka.

Inom hematologin sker ständigt stora framsteg – under de åren som du har jobbat inom hematologin, vilka har de största förändringarna varit.

Behandlingen av myelom har förbättrats så mycket, och det gör att patienterna lever mycket längre. Och det är ju positivt! Ett av mina första uppdrag var att organisera så att priming inför stamcellskörd kunde skötas polikliniskt istället för inlaggande. Det är roligt att få vara med att förändra till det bättre.

Bristen på sjuksköterskor är stor på många arbetsplatser – och många väljer att byta arbetsplats. Vad kan arbetsgivaren göra för att få sjuksköterskor att stanna kvar på sin arbetsplats?

Den närmsta chefen måste ha en "paraplyöversikt", det vill säga att se alla, stötta och uppmuntra och tidigt stävja om arbetsmiljön är dålig. Det är viktigt att arbetsgivaren förstår vikten av det vi gör och inte bara blir en siffra på ett papper. I det långa loppet tjänar arbetsgivaren på att ha medarbetare som mår bra och

som kan och orkar utföra sitt jobb. Vi behöver få tid och möjlighet till utbildning. Att få åka på en kurs eller konferens gör att man håller sig à jour och ger också inspiration att utveckla både verksamheten och sig själv. Arbetsgivaren måste uppmuntra och tillåta detta för att vara en attraktiv arbetsgivare.

Kan du rekommendera andra att söka jobb som kontaktsjuksköterska?

Absolut! Det ger så mycket att få finnas där för patienterna som en länk till sjukvården. Och när man pratar med patienterna så förstår man hur viktig den här funktionen är. Det är ett jätteroligt jobb!

Tack Anna Bäckström!

/vid pennan Anneli Enblom Larsson, Sunderby

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

Stiftelsen har till ändamål att stödja kliniskt viktig medicinsk forskning, utveckling och/eller innovationer som är direkt tillämpliga i vården för att förbättra diagnostik, behandling, hantering och livskvalitet hos ungdomar och unga vuxna som lider av allvarlig cancersjukdom. Exempel på cancerformer är hematologisk cancer i allmänhet samt akuta leukemier i synnerhet. Även andra allvarliga cancerformer kan komma ifråga.

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 31 maj 2023



Vårdprogram och andra riktlinjer

Aggressiva B-cellslymfom

Det första svenska nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom (ABCL) publicerades 2006, och har därefter uppdaterats regelbundet av en arbetsgrupp tillsatt av Svenska Lymfomgruppen. Det första vårdprogrammet som utarbetats enligt mall anvisad av RCC publicerades i juni 2015 efter godkännande av RCC-samverkan.

Nytt i denna version fastställd av RCC i samverkan 230125, den femte uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet, är framför allt följande:

- Färre patienter rekommenderas intensifierad behandling med högdos metotrexat, då evidensen för detta som CNS-profylax har försvagats.
- Avsnittet om CAR-T-cellsbehandling har modifierats.
- För Burkittlymfom föreslås nu också GMALL-protokollet som behandlingsalternativ

Nationella arbetsgruppen för ITP

Gruppen har publicerat en uppdatering av tidigare rekommendationer. I behandlingsdelen har vikt lagts vid att diskutera behandling vid nydiagnostiserad ITP och handläggning av patienter som sviktat på den inledande behandlingen med kortikosteroider och/eller intravenösa immunglobuliner (IVIg). En kort beskrivning av godkända och kommande nya läkemedel har tillkommit, samt en kort rekommendation gällande hantering av trombosor vid ITP och andra trombocytopeni-tillstånd. Patientinformationen är uppdaterad och kommer att publiceras som separat dokument.

Referensgruppen för AntiMykotika (RAM)

Gruppen har publicerat ett uppdaterat dokument som finns på SFH:s hemsida om de mikrobiologiska metoder för att diagnostisera invasiv svampsjukdom som finns tillgängliga i Sverige, samt en genomgång av indikationer för och tolkning av koncentrationsbestämning av anti-mykotiska läkemedel. Första utgåvan publicerades 2021.

Det aktuella dokumentet är den första uppdateringen och innehåller tillägg av data om den kommersiella PCR-baserade metoden T2Candida, betaglukan vid candidadiagnostik på IVA och farmakologiska aspekter avseende trimisulfat vid pneumocystisbehandling. Dokumentet är skrivet gemensamt av medlemmarna i Referensgruppen för AntiMykotika (RAM) som är en oberoende expertgrupp vars ledamöter utses av Svenska Läkaresällskapets nämnd efter nominering av sektioner för klinisk mikrobiologi (2), infektionssjukdomar (2), pediatrik (1), hematologi (1) och läkemedelslära (1). RAM:s huvuduppgifter är att verka för en rationell användning av antimykotiska läkemedel vid invasiv svampsjukdom genom att sprida information om antimykotiska läkemedel och kontinuerligt utveckla och uppdatera rekommendationer för användandet av antimykotiska läkemedel vid invasiv svampsjukdom. En viktig del i detta arbete är att verka för att antimykotiska läkemedel ges på rätt indikation. Invasiva svampinfektioner är generellt svåra att diagnostisera vilket riskerar att leda till överanvändning i form av så kallad empirisk svampbehandling. Spridandet av information om de i Sverige tillgängliga mikrobiologiska metoderna och i vilka sammanhang de kan användas är därför viktigt. Dokumentet innehåller tre olika delar:

1. Översikt över de tillgängliga diagnostiska metodernas bakgrund, styrkor, svagheter samt tolkning av resultatet,
2. Indikation för provtagning inom intensivvård och vid uttalad immunsuppression samt tolkning av resultaten
3. Indikationer för koncentrationsbestämning av antimykotiska läkemedel samt tolkning av resultaten.

Dokumentet avhandlar i första hand diagnostik för vuxna men principerna gäller i allmänhet även inom pediatriken. Honar Cherif återkommer i nästa OHE med en sammanfattning av de viktigaste nyheterna.

Remissrunda för en uppdaterad versioner av *vårdprogrammet rörande KML* är avslutad, men ej publicerat när detta nr av OHE gick till tryck

Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.

DARZALEX® (daratumumab)

Subkutan administrering (1800 mg) för behandling av
MULTIPELT MYELOM och AL-AMYLOIDOS¹

**Darzalex® i PRIMÄRBEHANDLING för
patienter med Multipelt Myelom finns
nu med i NT-rådets rekommendation*
till regionerna och i uppdaterade
nationella vårdprogrammet^{1,2,3}**

*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 stamcellstransplantation och
även vid behandling av vuxna patienter med
multipelt myelom som har genomgått minst en
tidigare behandling.^{1,2}*

Besök Darzalex® webb-portal



*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

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

Referenser

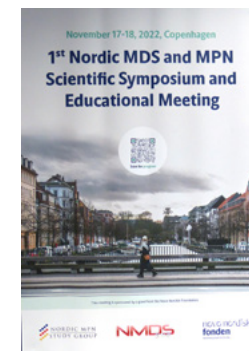
1. Darzalex® (daratumumab) Produktresumé 06/2022, www.fass.se
2. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2022-04-21
[https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf)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

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 cyklofosamid, bortezomib och
dexametason för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt
immunoglobulinlinkedja 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 antipryretikum 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 erytrocyter 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.

Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden.



Reserapport från 1st Nordic MDS and MPN scientific and educational symposium

*Christen Lykkegard Andersen, Trine Alma Knudsen, Stine Ulrik Mikkelsen och Jakob Werner Hansen hade
med stöd från Novo Nordisk bjudit in en lång rad mycket framstående föreläsare vilket möjliggjorde ett
mycket intressant möte och ett trevligt socialt arrangemang.*

Mary Frances McMullin (Belfast) började med en
översikt av behandling av PCV och ET som i stort följer
vårt svenska vårdprogram. Hon gick igenom RESPONSE
1 och 2 studierna där PCV patienter som var refraktära
mot hydroxyurea (HU) behandlades med ruxolitinib
eller bästa tillgängliga terapi (BAT). Skillnaden mellan
studierna var att nr 1 krävde en palpabel mjältstorlek.
Ruxolitinib var klart bättre än BAT avseende venesection-
frekvens, mjältstorlek och symptom. Långtidsuppföljning

av studierna har publicerats och visar att majoriteten av
patienterna fortsätter behandling med ruxolitinib vid 5
års kontroll. Kritiken mot dessa studier är att BAT oftast
utgjordes av fortsatt behandling med HU som patienter-
na ju inte svarat på, samt att få patienter i BAT armen fick
interferon. Ruxolitinib är inte godkänt för användning
vid PCV i Sverige av TLV. Vid ET är effekten av ruxolitinib
dålig. Den engelska MAJIC-ET studien visar att ruxolitinib
till HU refraktära patienter inte är bättre än BAT.

PROUD-PV studien som randomiserade nydiagnostiserade PV patienter till antingen rho-PEG interferon eller HU visar att effekten avseende venesectionbehov och JAK2 allelbörda är signifikant bättre för rho-PEG IFN med upp till 3 års uppföljning. Tyvärr är inte heller detta medel godkänt av TLV, ånyo av kostnadsskäl. En annan studie av rho-PEG IFN har utförts av den italienska MPN gruppen som randomiserade lågrisk PV patienter till antingen ASA + venesection eller samma behandling plus rho-PEG IFN. Som väntat gav kombinationen färre patienter som krävde venesection. Fyra av 50 patienter i ASA-armen progredierade mot 0/50 i kombinationsarmen. Ett fall av trombos inträffade i ASA-armen. Invändningen mot denna studie är förstås att "numbers needed to treat" för att förhindra en komplikation torde bli högt, varför diskussionen om tidig behandling av lågriskpatienter säkert kommer att fortsätta framöver.

Slutligen redogjorde McMullin för tidiga resultat från en epidemiologisk studie som bedrivs i UK. Man har hittat att risken för ET är 2,5 ggr ökad hos obesa personer samt att rökning dubblar risken för JAK2+ ET sjukdom.

Morten Orebo Holmström (Köpenhamn) uppdaterade oss om sina försök att behandla calretikulin-muterad ET med vaccin. Friska individer har höga nivåer av T-minnesceller mot muterat CALR, högre än patienter, talande för att friska har exponerats för muterat CALR och lyckats avdöda det. T-celler från patienter avdödar CALR muterade celler till högre grad än wild-type celler. Tio patienter har vaccinerats under ett års tid utan svåra biverkningar. Man ser en successivt ökad immunrespons men tyvärr ingen som helst effekt på patienternas TPK värden. Holmström tror att detta beror på att antalet muterade celler i blodet (granulocyter och monocyter) är alldeles för stort. Man har beräknat att det tar

en T-cell 4 timmar att döda en CALR muterad cell vilket skulle innebära att det skulle ta 10.000 dagar att avdöda alla celler i cirkulationen. Men då dessa dessutom hela tiden nybildas säger det sig själv att detta ej kommer att gå. Enda sättet att få denna typ av immunterapi att fungera skulle vara att konstruera en BITE som selektivt riktar sig mot TPO receptorn på muterade celler. Holmström avslutade med att tyvärr konstatera att ET nog inte är en bra sjukdom för denna typ av vaccinationsbehandling.



Sam Salek (UK) berättade om ett mångårigt arbete understött av EHA för att ta fram ett rapporteringssystem för patientupplevelser (PRO) under behandling. Man har utvecklat något som heter HM-PRO som kan användas vid kliniska studier av alla typer av hematologiska maligniteter, något som förstås starkt skulle underlätta rapportering istället för att använda en lång rad olika system i kliniska studier. Patienter har medverkat i detta arbete som tagit 5 år och hela tiden utvärderats vetenskapligt. För närvarande finns HM-PRO översatt till 10 språk, bl.a. danska. Formuläret innehåller två delar. Del A har 24 patientupplevda bekymmer, 7 fysiska, 3 sociala, 11 som handlar om känslomässigt beteende och 3 om föda/dryck. Del B innehåller 18 symptom. En studie från Ryssland är på väg att publiceras rörande 1100 MPN patienter. Ett mindre antal stora företagssponsrade studier använder till sist systemet idag. EHA arbetar för en ökad användning.

Daniel Tuyet Kristensen (Ålborg) höll den första orala abstractpresentationen. Han har studerat 3816 MPN patienter (1/3 PV, 1/3 ET, 1/6 PMF och 1/6 MPN-U) i förhållande till användning av metformin och statiner. Resultaten jämfördes med fem gånger så många matchade kontroller. Relativt få hade använt metformin men odds ratio (OR) för MPN sjukdom var lägre om man använt metformin under 1-10 år. Betydligt fler hade behandlats med statiner och här var OR lägre för utveckling av MPN sjukdom om man behandlats i 5-10 år. Resultaten är förstås svårtolkade, vad orsakar vad? Det finns t.ex. studier som visar att JAK2+ patienter har lägre B-glukos än friska kontroller.



Liran Shlush (Rehovot) höll en mycket entusiasmerande men svår föreläsning om primitiva stamceller. Han började med att diskutera åldersrelaterad anemi som tidigare förklarats av sämre njurfunktion, ökande inflammation och lägre testosteronproduktion med ökande ålder. Det har dock även noterats att erythrocyter med åldern blir större och att antalet lymfocyter minskar. Den israeliska forskargruppen har nyligen visat antalet CD34+ celler sjunker med ökande ålder. Nya data om stamceller antyder också att basofiler, eosinofiler och mastceller utvecklas från en annan typ av stamceller än granulocyter. Det finns även stora interindividuella skillnader i antalet stamceller och typer av stamceller från människa till människa. De mest primitiva stamcellerna finns alltid i perifert blod, vilket till viss del ifrågasätter teorin att en stamcells-nisch i benmärgen är avgörande för stamcellernas funktion. Gruppen har också visat att GATA-3 är en viktig transkriptionsfaktor för primitiva stamceller, och man har nyligen funnit en hot-spot mutation i GATA 3 hos 1 % av AML patienter.



George Vassiliou (Cambridge) är kanske världens främste forskare när det gäller klonal hematopoies (CHIP). 97 % av alla CHIP utgörs av mutationer i 8 gener. Med känsliga metoder har alla människor i 70 årsåldern en liten CHIP. En studie från Spanien av 500000 friska visade att 11000 hade en CHIP, de flesta vanligare hos män, men DNMT3A vanligare hos kvinnor. Rökning ökar risken för CHIP. Andra studier har också visat att genpolymorfismer som ökar risken för ex prostatacancer och bröstcancer även ökar risken för CHIP. Det som fascinerar mest är att man nu kunnat påvisa vissa CHIP mutationer redan in utero medan andra dyker upp mycket senare i livet. I 50-60 års åldern dominerar CHIP helt av DNMT3A medan hos 75 åringar dominerar TET2.

Den stora frågan är förstås hur denna kunskap skall användas för att prediktera uppkomst av MDS och AML. Om en individ har flera CHIP mutationer, högre allelfrekvens (VAF) och vissa högriskmutationer ökar risken för sjukdom. Samtidigt har man konstaterat att 30 % av patienter med SF3B1 muterad MDS endast har denna mutation vid diagnos. Man ställer sig då frågan har en SF3B1 CHIP utvecklas till MDS sjukdom utan tillkomst av ytterligare mutationer? Helgenomstudier pågår för att försöka lösa denna fråga. Vassiliou tror att automatiserade cellräknare genom att studera blodcellers utseende skall kunna sortera individer i låg respektive hög risk för CHIP och att högriskpersoner kan komma att kallas för bedömning på speciella CHIP kliniker. Mer om detta nedan från Catherine Cargo.

Alba Rodriguez-Meira (Boston) studerar varför vissa MPN patienter med TP53 mutation utvecklar en aggressiv sekundär AML medan andra med samma mutation fortsätter att ha en stillsam MPN sjukdom. Hon har funnit att de som ej transformerar har en större driverklon

och få TP53 multihit mutationer jämfört med de som transformerade. De som transformerar har också ett högre uttryck av inflammationsgenererande gener som aktiverar signalvägar som interferon-gamma, MAP kinas och PI3 kinas. I musmodeller stimulerar inflammation växt av TP53 muterade celler och hämmar växt av friska celler. Kronisk inflammation leder även till ökade kromosomavvikelser via en ännu så länge okänd mekanism. Patienter med sekundär AML och TP53 mutation har ofta komplex karyotyp.

Jörg Cammenga (Lund) avslutade första dagen genom att berätta om SAMD9/SAMD9L och genetisk predisposition för AML. Germline mutationer i SAMD9- och SAMD9L-gener, lokaliserade i tandem på kromosom 7, är associerade med ett kliniskt spektrum av störningar inklusive MIRAGE-syndromet, ataxipancytopeni-syndromet och MDS/AML med monosomi 7-syndrom. Gain-of-function mutationer ökar SAMD9 eller SAMD9L:s normala antiproliferativa effekt. Detta orsakar pancytopeni och allmänt begränsad tillväxt och/eller specifik organhypoplasi i icke-hematopoetiska

vävnader. I blodceller kan fullständig eller partiell kromosom 7-förlust eller funktionsförlustmutationer i SAMD9 eller SAMD9L ge upphov till klonal expansion av celler med minskad eller ingen antiproliferativ effekt av SAMD9 eller SAMD9L. Dessutom kan fullständig eller partiell förlust av kromosom 7q orsaka MDS hos dessa patienter. SAMD9-mutationer verkar associera med en allvarligare sjukdomsfenotyp, inklusive intrauterin tillväxthämning, utvecklingsförsening och hypoplasi av binjurar, testiklar, äggstockar eller tymus, och de flesta rapporterade patienter dog i spädbarnsåldern eller tidig barndom på grund av infektioner, anemi och/eller blödningar. SAMD9L-mutationer har rapporterats i ett fåtal familjer med balansproblem och nystagmus på grund av cerebellär atrofi, och kan leda till liknande hematologisk sjukdom som ses hos SAMD9-mutationsbärare, från tidig barndom till vuxenåren. Hos vuxna patienter med SAMD9 ses mutationer på andra ställen i genen, ofta med loss-of-function effekt. Till sist har studier tillsammans med NIH visat att patienter med aplastisk anemi som snabbt transformerat till AML med -7 inte har SAMD9L mutationer.

Andra dagen inleddes av **Martin Jädersten** (Huddinge) som betonade MDS sjukdomens komplexa biologi som inkluderar genetik, epigenetik, inflammation, stroma, metabolism och immundysfunktion. Inflammation har fått ett uppsving som orsak till klonal expansion vid MDS, och en lång rad nya läkemedel som påverkar diverse inflammationssignalvägar är i tidig fas av utveckling vid MDS, ex IRAK inhibitorer och S100A inhibitorer. Abnorm karyotyp påvisas hos 50 % av MDS patienter vid diagnos, ytterligare 20 % har copy number alterations. Den enskilda patienten har vanligen 2-3 mutationer detekterbara med NGS. När det gäller behandling har tyvärr inte mycket hänt sedan introduktionen av hypometylerande droger (HMA). En retrospektiv studie från MD Anderson har visat att HR MDS och MDS-AML patienter med NPM1 mutation har bättre effekt av kemoterapi än HMA. När det gäller lenalidomidbehandling av patienter med 5q- syndrom utfärdades igen en stark varning att utesluta förekomst

av TP53 mutation innan lenalidomid ges. Annars hög risk för utveckling av AML med komplex karyotyp och ytterst dålig prognos. Transformation sker i regel 4-5 år efter start av behandling. I cellinjer har visats av lenalidomid, men inte pomalidomid, underlättar expansion av TP53 muterade subkloner. Lenalidomid bör som regel aldrig ges till yngre patienter där man i framtiden kan se en indikation för allogen SCT.

Catherine Cargo (Leeds) hade tyvärr testat positivt för Covid varför hon höll sin presentation via Zoom. I Leeds har man tillgång till en kohort av patienter som remitterats pga någon typ av cytopeni. Av 2083 prover visade sig 1489 vara icke diagnostiska medan man fann 369 patienter med MDS och mindre antal med andra myeloiska eller

lymfatiska sjukdomar. Dessa sk ICUS (idiopathic cytopenia of unknown significance) patienter har av Steensma i Blood 2015 kallats individer där vården har gjort ett "frank admission of pathophysiological ignorance". Mer forskning behövs således. När man gjorde NGS på dessa 1489 patienter hade 400 en klonal mutation (CCUS) medan 1089 inte hade det. Risken för progress till MDS var i Leeds 16 mot 0,6 % för CCUS jämfört med ICUS. Risken ökar ju äldre man är, ju högre VAF man har, och om man har 2 eller fler mutationer. Flertalet av individer med ICUS har efter uppföljning fortfarande inte utvecklat någon som helst hematologisk sjukdom, några enstaka annan cancer, aplastisk anemi respektive lymfom. Hon avslutade med att referera en dansk studie av en kohort av 508 patienter med cytopeni som genomgick primär utredning av misstänkt hematologisk malignitet som visade att mutationsstatus i kombination med ålder, kön, Hb-nivå och trombocyt- och neutrofilantal med hög känslighet kunde förutsäga vilka patienter som hade en låg risk för onormal benmärgsmorfologi, vilket potentiellt gör en benmärgsbiopsi onödig i denna undergrupp av patienter.



Christian Bellodi (Lund) höll andra dagens första muntliga abstractpresentation. Han har studerat det faktum att SF3B1 proteinnivåer sjunker när MDS patienter med denna mutation transformerar till AML. I musmodell orsakar också nedreglering av SF3B1 en accelererad progress till AML. Man ser en uppreglering av flera proteiner inblandade i DNA skada. Förlust av ett protein vid namn m6A88 ger bättre transkription av SF3B1 och tycks hämma leukemogenes.



Hans Hasselbalch (Roskilde) höll en som vanligt stimulerande dragning där han åter talade sig varm för en tidig behandling av alla MPN patienter med interferon för att hindra komplikationer. IFN nedreglerar gener iblandade i arterioscleros och inflammation. Hans liknar en MPN sjukdom med typ 2 diabetes då sjukdomarna delar många problem såsom njurinsufficiens, ögonkomplikationer, trombos, arterioscleros. Hans budskap är att en tidigare behandling med IFN skulle kunna vara kostnadseffektiv pga en kortare behandlingstid om man ej hunnit utveckla så stor mutationsbörda och inte fått komplikationer. Resonemanget är teoretiskt odiskutabelt men studier saknas. Hans berättade även om de studier som gjorts i Danmark för att upptäcka CHIP som senare kan leda till en MPN sjukdom. På ASH kommer en delstudie redovisas som beskriver att 1/10 patienter med stroke och normala blodvärden har en JAK2+ CHIP. CHIP tillstånd ger bl.a en ökning av neutrophil extracellular traps som ökar risken för trombos. Rökning ökar risken både för JAK2+ CHIP och MPN. Tanken med att identifiera CHIP patienter är inte att erbjuda även dessa behandling utan att hitta patienter i riskzonen för att utveckla en MPN sjukdom.



Morten Kranker Larsen (Roskilde) hade också valts ut för muntlig abstractpresentation. Han har studerat patienter med kronisk lungsjukdom (COPD) och mätt deras netrofil/lymfocyt ratio (NLR). Justerat för ålder, kön, blodtryck, rökning mm har COPD patienter som också har en CHIP en högre NLR som korrelerar med sämre lungfunktion. Ca 8 % av nedsättningen förklaras av NLR, hur är ännu oklart.

Mathilde Egelund Christensen (Köpenhamn) talade om sitt abstract där hon och statistiker jämfört alla parametrar som en automatiserad hematologisk cellräkning (CBC) kan ge hos patienter som senare utvecklat en hematologisk malignitet mot 5 matchade kontroller per patient. Data har utsatts för AI-ledd maskininlärning och man tror sig vara nära att utveckla en app där primärvården kan mata in data från en CBC och på detta sätt identifiera riskpersoner. Detaljer om vilka parametrar som är viktigast presenterades ej, så vi ser fram emot en kommande publikation.



Lone Friis (Köpenhamn) redogjorde för allogen SCT vid Rigshospitalet. Vid MDS använder man nu endast IPSSM för att avgöra om patienten är en kandidat eller ej. Högrisk MDS patienter får 5-AZA eller kemo innan SCT, om blaster 10 % eller mer efter behandling alltid MAC, om 5-9 % RIC. Hon betonade de tyvärr dåliga resultaten av allo SCT vid TP53 mutation och komplex karyotyp. På senare år har man studerat fludarabin-treosulfan konditionering vid MDS. Ålder och komorbiditet hos patienterna har ökat men 3 års overall survival i den sista perioden är bättre på 71 %. Risken för kronisk GVH är lägre jämfört med tidigare MAC, och MAC har nu stoppats på denna indikation. Vid CMML accepteras intermediär- och högriskpatienter. CR före allo troligen ej viktig, 86 % av deras patienter har med NGS mutation kvar innan allo. Patienter med NRAS mutation har ofta dålig effekt av allo, medan ASXL1 och RUNX1 patienter kan få bra effekt. Mellan 2007 och 2021 har Rigshospitalet utfört 60 transplantationer för patienter med PMF. Alla har fått RIC konditionering. 5 års överlevnad är 55 %. 25 % av alla patienter har under lång tid varit transfusionsberoende efter allo.



Johanna Ungerstedt (Stockholm) höll dagens sista abstractpresentation om CMML. Riskscoren CPSS-Mol är det bästa vi har f.n men är inte bra på att identifiera lågriskpatienter. Johanna och hennes kollegor har studerat 157 patienter med NGS. TET2 var den vanligaste mutationen, och ses fr.a hos äldre patienter med högre Hb, lägre LD och en mer dysplastisk sjukdom. De har en bättre prognos. Negativa prognosfaktorer är proliferativ sjukdom, antal muterade gener, transfusionsbehov, ECOG 1 eller mer, högre antal monocyter och högre LD. 33 % av patienterna uppvisar även en autoimmun sjukdom och många har trombos, prognostiska faktorer för dessa komplikationer ännu ej funna.

Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) redogjorde för behandling av MDS i syfte att förbättra överlevnad och QoL. Svenska MDS registret visar att inom 1 år från diagnos har 30 % av patienter behandling med EPO, 25 % AZA och 14 % har genomgått allo SCT. Tyvärr visar registret att överlevnad 2009-2014 är densamma som i perioden 2015-2021. Däremot visar en kommande publikation att patienter som mellan månad 4-8 och månad 8-12 är transfusionsberoende har klart bättre prognos än de som ej är det. En patient med lågrisksjukdom enligt IPSSM som vid 8 mån är transfusionsberoende har samma dåliga prognos som en högriskpatient.

Studier från det europeiska MDS registret har visat att EPO behandlade lågriskpatienter har en bättre överlevnad och bättre QoL jämfört med transfusionsbehandlade patienter. Bäst EPO effekt ses om medicinen sätts in innan patienten blir transfusionsberoende.

Luspatercept till transfusionsberoende EPO-refraktära MDS-RS patienter gav 38 % transfusionsberoende jämfört med 13 % i placeboarmen. Medianduration av svar var 30 veckor. Medicinen är ännu ej godkänd av TLV. En pågående studie finns för tidigare icke EPO behandlade patienter där man randomiserar till EPO eller luspatercept, tydligen är inklusionstakten fn låg. Imetelstat som är en telomerashämmare har i fas 2 studier givit transfusionsberoende hos 37 %, fas 3 pågår.

Tillägg av venetoclax till AZA har prövats till patienter med suboptimalt svar på AZA. Man ser en låg frekvens CR och mycken toxicitet, fr.a benmärgshämning. TP53 muterade patienter svarar dåligt. De patienter som kan komma ifråga för denna typ av behandling är möjligen allo SCT kandidater, fr.a om de är NMP1 eller IDH1/2 muterade, som efter 2-3 AZA ej har ett optimalt svar. Slutligen några ord om per oralt AZA som tyvärr har mycket biverkningar och i en studie inte givit bättre OS än placebo.

Undertecknad höll mötets sista föreläsning om myelofibros. Viktigast är att aldrig glömma möjligheten att bota patienten med allogen SCT. Patienter som enligt DIPSS är högrisk eller intermediärrisk 2 samt de som enligt MIPSS70 är högrisk eller intermediärpatient med en eller flera högriskmutationer är om de inte har komplicerande sjukdomar en kandidat. I diskussionen med patienten kan man jämföra prognosen enligt MIPSS70 med det prognostiska score efter allo SCT som etablerats av Gagelmann och kollegor. Merparten av patienterna kommer dock tyvärr inte ifråga för allo SCT och den vanligaste behandlingen är då ruxolitinib som enligt nyligen publicerade data från USA förbättrar överlevnad.

Tyvärr kommer patienter efter i median 2,5 år att svikta på ruxolitinib. Prognosen är då mycket dystert med en förväntad överlevnad på 6-12 månader. Man kan i det läget byta

behandling till fedratinib som är godkänt av EMA och har visat effekt i denna situation. I Sverige har TLV begränsat användningen så att fedratinib endast subventioneras för behandling av patienter intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som *inte tidigare* behandlats med JAK-hämmare. I USA har man även tillgång till pacritinib som har sin största fördel att det kan ges oberoende av trombocytopeni. Momelotinib visade i fas 3 studier samma effekt som ruxolitinib till tidigare obehandlade patienter avseende mjältstorlek, bättre effekt på Hb men föll på en sämre effekt på symptom. Av detta skäl har FDA krävt en ny fas 3 studie mot danazol där momelotinib varit överlägset avseende alla parametrar. Om medlet godkänns av EMA och TLV kan det komma att vara av värde som initial behandling av patienter med anemiproblematik. Fokus



för framtiden är dock att kombinera JAK2 hämmare med andra logiskt framtagna medel och mogna Fas 2 data finns för flera av dessa. Navitoclax är en hämmare av de anti-apoptotiska proteinerna i BCL-2 familjen som är uppreglerade vid PMF. Till JAK2 hämmarnaiva patienter har medlet i kombination med ruxolitinib visat en bättre effekt på mjältstorlek med 68 % som nått behandlingsmål. Mer intressant är att man tidigt ser en effekt på benmärgsfibros hos 35 % av patienterna och en förbättring av Hb hos 40 %. Ett annat intressant läkemedel är pelabrisib, en hämmare av BET familjen som är co-aktivatorer av gener som NFkB. Återigen i kombination med ruxolitinib till tidigare obehandlade patienter har man i Fas 2 sett 68 % förbättring av mjältstorlek och förbättrade symptom. Bättring av BM fibros sågs hos 25 % vilket korrelerar till

ökad mängd erytroida kolonier och minskade megakaryocytkluster. En påtaglig minskning av JAK2 börda noterades också. Med dessa nya kombinationer hoppas man att kunna modifiera sjukdomens grundläggande biologi för att mer potent kunna förbättra prognosen för MF patienter. Fas 3 studier av dessa kombinationer och en lång rad andra mediciner pågår och har förhoppningsvis snart avslutat inklusion. Slutligen bör nämnas imetelstat som i fas 2 till rucolitinib refraktära patienter givit en OS på 30 månader som är bättre än vad man förväntar sig av historiska data, och har visats vara bättre jämfört med en samtida real world kohort från USA. Av detta skäl har en fas 3 studie av imetelstat jämfört med BAT startat med primär endpoint överlevnad.

Jan Samuelsson, Linköping

Inbjudan Svenska MPN-dagarna 28-29 mars 2023 i Lund

Preliminärt program

28/3 Hypoteket, Kyrkogatan 3, Lund

18.00 "Biology and Treatment of Myelofibrosis after Ruxolitinib Failure"
Professor Claire Harrison, Guys and St Thomas Hospital, London, UK.
Följs av middag i samarbete med Abbvie.

29/3 BMC D15, Dora Jacobson, Lund

9.00 Introduktion
9.30 Vetenskapliga presentationer medverkande bla;
Anneli Enblom-Larsson, Trine Alma Knudsen Christen Lykkegard Andersen, Stefan Scheding, Anna Ravn Landtblom, Nurgul Batyrbekova (länk).
12.00 Lunch
13.00 Pågående kliniska studier i Sverige-Peter Johansson
13.30 Diskussion kring framtida studier
14.30 Årsmöte i Svenska MPN-gruppen
15.30 Dagen avslutas

Alla MPN intresserade läkare är varmt välkomna!

Deltagare bokar och bekostar resa och boende själva. Anmälan sker till Anna Ravn Landtblom, anna.ravn-landtblom@regionstockholm.se. Antal deltagare är begränsat.

/Svenska MPN gruppen genom Anna Ravn Landtblom, Erik Ahlstrand och Stefan Scheding

IMBRUVICA® (ibrutinib)

har fått utökad subvention vid KLL och MCL från 1 oktober 2022 enligt beslut från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).^{1,2}

- i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.
- Mantelcellslymfom (MCL) för patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatika-kombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.

Läs mer på
Janssenmedicalcloud.se



Referenser:

1. <https://www.tlv.se/beslut/beslutlakemedel/begransadsubvention/arkiv/imbruviacaingarhogkostnadsskyddetmedbegransningforytterligarepatientgrupp.5.50d0e20e1833cabd71f92a21.html>
2. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-09-23-imbruvi-ca-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx). **Beredningsform och styrka: Kapsel:** Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart blåck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Tablett: 140 mg filmdragerade tablett** Gul-gröna till gröna runda tablett (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. **280 mg filmdragerade tablett** Lila avlånga tablett (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. **420 mg filmdragerade tablett** Gul-gröna till gröna avlånga tablett (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. **560 mg filmdragerade tablett** Gula till orange avlånga tablett (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "560" på andra sidan. **Indikationer:** IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med reciderande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklas 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. IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM. **Dosering och administreringssätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL och WM, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Behandlingen med IMBRUVICA ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. I kombination med venetoklas för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklas. Se produktresumén för venetoklas för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA

administreras före anti-CD20-terapi om de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtrytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiditeter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksfladder, ventrikulär takarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtrytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvica bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerat hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion och för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 11/2022. 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.

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

Svenska presentationer på ASH

Jag reste inte till New Orleans i år varför dessa korta sammanfattningar är gjorda utifrån de abstract jag hittade på ASH hemsida. Ber därför om ursäkt till dem vars presentationer jag har missat.

Akut leukemi

Louise Ahlgren (Lund) studerar relaps vid barn-ALL. Longitudinell sekvensering av 30 patienter visade att på dag 15 hade patienter som förblev i CR (n=5) högre nivåer av molekyllärt detekterbara leukemiceller jämfört med de som reciderade (n=8), men vid dag 29 sågs det omvända med återfallspatienter som hade högre nivåer. Vidare hade spädbarn med mycket tidigt återfall (n=3) en högre leukemibörda vid båda tidpunkterna. Patienter med mycket tidigt återfall nådde vanligtvis CR senare och återfallsklonen kunde detekteras vid diagnos hos alla fyra patienterna. Hos 7 patienter, 4 som återföll och 3 som kvarstod i CR, hittades lågfrekventa mutationer och KMT2A-fusionspositiva leukemiska kloner (DNA-nivå) vid remission. Dessutom hade 4 patienter molekyllärt detekterbara kloner vid alla undersökta tidpunkter fram till återfall (6-13 tidpunkter), 2 hade persisterande sjukdom men 2 gick in i CR. Slutligen kunde återfallsklonen detekteras 46-126 dagar före återfall hos 6 patienter. Tidigt återfall hos spädbarn och vid barndoms KMT2A-r ALL karakteriserades av återfallsspecifika TP53, IKZF1, CREBBP, NR3C1, NTC52 eller PRPS2 förändringar. Däremot kommer mycket tidigt återfall av KMT2A-r spädbarn ALL sannolikt från redan existerande kemoresistenta celler med ett fåtal genetiska förändringar vid återfall.

Christina Egnell Gustafsson (Stockholm) har evaluerat 143 barnpatienter som behandlats med totalt 426 högdos-HD-MTX-kurser. Medianåldern vid diagnos var 5,1 år. Var femte patient lades in på sjukhus på grund av mukositis efter den första HD-MTX och 79 % av dem behövde parenteral näring. Infektioner var frekventa; 50 % lades in på slutenvård med infektion efter den första HD-MTX, En signifikant högre risk för återkommande toxicitet efter den första HD-MTX hittades för mukositis, dermatit och fördröjd nefrotoxicitet. Levotoxicitet och akut nefrotoxicitet var inte associerade med en ökad risk för återkommande besvär vid efterföljande HD-MTX-kurser. När riskfaktorer analyserades separat för den första HD-MTX-kuren var mukositis mer frekvent hos patienter med viktnedgång (> 5 %) under induktion. Median BMI-SDS vid diagnos var också lägre hos patienter med mukositis än de utan. Hög MTX-koncentration (MTX >1

µM vid timme 42) vid första HD-MTX var associerad med ett ökat behov av trombocyt- och erytrocyttransfusion. Lätt (42-timmars plasma-MTX $\geq 1,0$ -3,9 µM), måttligt (42-timmars plasma-MTX $\geq 4,0$ -9,9 µM) eller kraftigt försenad (42-timmars plasma-MTX ≥ 10 µM) eliminering sågs hos 38 %, 17,6 %, och 19,9 % efter första, andra och tredje HD-MTX-kurerna.

Tom Erkers (Stockholm) har genomfört djup multiomisk profilering (DNA-panelsekvensering, transkriptom, DNA-metylering och proteom) och funktionell testning av svar på 525 läkemedel i celler från 118 primära AML. Dessutom användes 47 primära AML-patienter som en oberoende valideringskohort, inklusive mätningar med encellsanalyser. Gruppen definierade 11 oberoende axlar av biologisk variabilitet som ansågs återspegla de datadrivna kännetecknen (DDHM) för AML. Varje DDHM var associerad med distinkt AML-biologi, inklusive NPM1-mutation, transkriptionell dysreglering, stamcellsegenskaper, cellcykel, stromasignaler, HOX-signaler och stressrespons. Varje DDHM inkluderade en rankad lista över läkemedel som förklarade biologin som återspeglas i dessa kännetecken. Till exempel DDHM2, som definierade känslighet för Bcl-2 (Venetoclax) och MEK-hämmare, framhävde myeloida celldifferentieringsmönster. Dessutom var DDHM8 starkt associerat med patientprognos, ett högre svar på hypometylerande medel och komplett remission. Detta tillvägagångssätt ger ett nytt kvantitativt och mätbart ramverk för att förstå den biologiska heterogeniteten hos AML och utnyttja densamma för diagnos, prognos och precisionsterapi.

Nona Struyf (Stockholm) har letat efter systematiska förändringar i cellpopulationen inducerade av provhantering. Därför jämfördes först cellulär funktion mellan frusna (n=70) och nyisolerade (n=112) mononukleära benmärgscellprover från patienter med AML med hjälp av ett funktionellt läkemedelstest med 528 kliniskt applicerade och nya läkemedel. Sammanfattningsvis är läkemedelssvar i allmänhet starkt korrelerade mellan färsk och frysta prover för cirka 95 % av de testade läkemedlen. Man bör dock noggrant överväga de specifika läkemedel och cellpopulationer som är av intresse innan man beslutar om provhanteringsmetod.

Hanna Thorsson (Lund) har fokuserat på DUX4-r ALL som representerar en gynnsam subtyp av barn-ALL. Behandlingen är dock förknippad med betydande kort- och långtidsbiverkningar. Genom en ökad förståelse för de cellulära och molekylära egenskaperna hos ALL bör utvecklingen av mer specifika behandlingsalternativ med hög effekt och mindre toxicitet underlättas. DUX4-r-blastcellerna karakteriserades av högt uttryck av distinkta gener, inklusive ANGPT2, MCAM, EGR1, PDG-FRA, NR4A1, AFT3 och PTPRM. Noterbart framhävde GSEA uppreglering av genuppställningar involverade i angiogenes- och kärlutveckling. DUX4-r ALL blastceller är associerade med ett heterogent mognadsblock, transkriptionella egenskaper associerade med angiogenes- och kärlutveckling, och möjligen även högre plasticitet med ett myeloid-biased transkriptionstillstånd.

Amyloidosis

Ulf-Henrik Mellqvist (Borås) har samlat in data på 846 svenska patienter som nyligen diagnostiserats med AL (medianålder 70 år, 41 % kvinnor) och 4227 demografiskt matchade kontroller. Under studieperioden skedde en ökning av incidensen av AL från 10,5 fall per miljon 2011 till 15,1 fall per miljon 2019. Denna trend kan åter spegla en större medvetenhet om AL, och en ökad sannolikhet för att den diagnostiseras och behandlas under de sista åren av denna tidsperiod. Vid initial diagnos hade 48 %, 33 % och 18 % av AL-patienterna tecken på hjärt-, njur- respektive neurologiskt engagemang. 10 % hade en tidigare myelomdiagnos. Jämfört med icke-AL-kontrollerna hade AL-patienter vid diagnos ett signifikant högre medelvärde för Charlson Comorbidity Score (1,7 vs 0,4 %). högre frekvens av hjärtsvikt (30 vs 5 %) och njursvikt (12 mot 2 %). Hos AL-patienter var de estimerade risker för incident hjärt- och njursvikt 5 år efter initial diagnos 38 % respektive 28 %. Median OS för AL-patienter var 4,7 år jämfört med ej uppnådd hos kontroller (HR: 5,8). Jämfört med en median OS på 1,7 år som tidigare rapporterats för svenska patienter som diagnostiserats med AL 1995-2013 representerar överlevnaden i denna studie en meningsfull förbättring.

KML

Gunnar Larfors (Uppsala) har med hjälp av de svenska KML- och läkemedelsregistren identifierat 722 kronisk fas KML-patienter, varav 676 (93,6 %) hade fått TKI-behandling. Det observerades att 302 (45 %) av dessa också hade ordinerats PPI någon gång efter diagnosen KML. Bland patienter som fick dasatinib var den tvååriga kumulativa ordinerade samtida behandlingen med PPI 24 %. Intressant nog var den uppskattade 5-årsöverlevnaden lägre för TKI-behandlade KML-patienter med

kontra utan PPI-medicinering (79 % vs. 94 %). Detta motsvarar en signifikant ökad HR för dödsfall på 3,5 och en HR på 3,1 efter justering för ålder, kön, diagnosår och komorbiditetsindex. Plasmafarmakokinetiken för en ny beredning av dasatinib, XS004, administrerat som ett enda läkemedel eller tillsammans med omeprazol studerades. Varken Cmax eller plasma AUC-värden för XS004 förändrades signifikant av PPI-komedicinering. Detta står i kontrast till tidigare studier som beskriver tydliga minskningar av icke-ASD-formulerad dasatinib plasma AUC efter samtida PPI.

Koagulation

Niklas Boknäs (Linköping) har undersökt trombocyter isolerade från en donatormus märkta med en trombocytmarkör och en kalciumindikator. Dessa injicerades sedan med specifika fluorescerande markörer och vehikel eller olika behandlingar i en mottagarmus som användes för intravital mikroskopi. Laserskador med en exakt definierad storlek och position genererades i mesenteriska vener. 3D-data insamlades med hjälp av en AI-plattform. Aktiviteten hos enskilda trombocyter kvantifierades med hjälp av anpassade mått på rörelse, aktivitet och lokal miljö. Cellerna uppvisar ett brett utbud av aktiviteter (t.ex. rörelser, aktiveringstillstånd, uttryck av aktiveringsmarkörer, trombocyt-fibrininteraktioner) efter rekrytering till en tromb under utveckling. Genom att karakterisera de samlade spatiotemporala egenskaperna för trombbildning visades att dessa aktiviteter är spatiotemporalt organiserade enligt en specifik och reproducerbar topologi. Denna organisation resulterar i en mycket ordnad process av strukturell differentiering som säkerställer snabb övergång till en stabil arkitektur efter en inledande fas av snabb trombexpansion. Hämning av huvudkomponenterna i det intracellulära signalnätverket (t.ex. ADP, tromboxan A2, trombin) resulterade i avvikelser i den spatiotemporala koordinationen av trombocytbeteende. Detta nya analytiska ramverk ger nya insikter i de reglerande mekanismer som stöder hemostatisk funktion.

Lymfom

Joshua Entrop (Stockholm) presenterade på EHA födel-sedata för patienter som tidigare behandlats för Hodgkin. Han har nu gått vidare och studerat NHL patienter. Patienter med indolent lymfom har reproduktionsmönster som liknar den allmänna befolkningen. Patienter med aggressiva lymfom visade minskad reproduktion främst de första åren efter diagnos. Icke desto mindre indikerar studien att patienter med DLBCL inte når reproduktions-nivån för kontroller ens efter 10 år. Fertilitetsrådgivning är därför särskilt viktig för denna patientgrupp.

Mats Jerkeman (Lund) redogjorde för Nordiska lymfomgruppens studie VALERIA som är en Fas Ib-II studie av venetoclax, i kombination med lenalidomid och rituximab. Säkerhet och effekt av denna tripplett har studerats vid R/R MCL, både BTKi behandlade och BTKi-naiva patienter. 59 patienter med en medianålder på 73 år inkluderades. Hematologisk toxicitet var den vanligaste AE; 52/59 (88 %) patienter med G3-4-neutropeni, som kräver G-CSF-stöd, och 21/59 (36 %) patienter med G3-4-trombocytopeni. 8 händelser av G3-4-infektion registrerades (14 %). Utslag förekom hos 21 patienter (36 %), varav 5 var G3. En patient dog av PML efter 2 månaders behandling. Tumörlyssyndrom observerades inte. Vid 6 månader var ORR 63 % (29 CR, 8 PR). Bland de 15 patienter som tidigare exponerats för BTKi, svarade 6 (40 %) efter 6 månader (4 CR, 2 PR). 20 patienter avbröt behandlingen tidigt på grund av PD (n=17; 29 %) eller AE (n=3; 5 %). Vid 24 månader var 49 % av patienterna fria från progression och 59 % var vid liv. 35 patienter (59 %) avbröt behandlingen vid CR och molekylär remission. Molekylärt återfall upptäcktes hos 4/35 (11 %), som då återupptog behandlingen efter 12 till 14 månader.

Thomas Relander (Lund) uppdaterade ”Nordic NLG-T-01” studien som var en stor fas II-studie som utvärderade effekten av etoposid-innehållande kemoterapi varannan vecka, konsoliderad genom autolog transplantation hos nydiagnostiserade patienter med systemiska perifera T-cellslymfom (PTCL). Nu presenterades en långtidsuppföljning enligt klinisk-patologiska parametrar och biologiska egenskaper, i synnerhet rearrangemang av fosfatas 22 med dubbel specificitet (DUSP22-IRF4) och TP63-genen. 160 vuxna PTCL-patienter i åldern 18 till 67 år inkluderades. ALK-positivt anaplastiskt storcelligt lymfom, primär kutant och primär leukemiskt PTCL exkluderades. Långtidsuppföljning bekräftade ett överlägset resultat för kvinnliga patienter och en negativ prognos för förhöjda IPI-parametrar, särskilt ålder (per år) och PS $\geq$ 2. En korrelativ biologisk analys visade ett gynnsam resultat för ALCL-patienter med DUSP22/IRF4 rearrangerade tumörer jämfört med andra histologiska subtyper, inklusive trippelnegativ ALCL.

Kristina Sonnevi (Stockholm) beskriver ett mer effektivt sätt att administrera rituximab. Nittio-nio patienter fick totalt 190 doser av snabb 30 minuters infusion av rituximab. Under studieperioden fick endast 3 patienter en infusionsreaktion under eller efter infusionen på 30 minuter. Slutsatsen blir att rituximab givet som en 30-minuters IV-infusion är genomförbart och säkert för patienter med lymfom som tidigare har tolererat en 90 minuters infusion. Detta är ett effektivt sätt att optimera

arbetsflödet i öppenvården och att ge en kostnadseffektiv behandling till lymfompatienter, ack så viktigt i dessa tider.

Tove Wästerlid (Stockholm) har analyserat en kohort av patienter med follikulärt lymfom (n=1 772). Medianåldern vid diagnos var 65 (18-98) år och medianuppföljningstiden var 6,7 (0,003-13,9) år. Totalt handlades 412 patienter (23 %) med ”watch-and-wait” under hela uppföljningen. Bland patienter med stadium I eller begränsad sjukdom i stadium II som behandlades kurativt med RT vid diagnos (n=304) behövde 60 % (n=181) aldrig ytterligare behandling. Bland patienter som påbörjade någon första linjens systemisk behandling krävde 39 % en andra linje och 18 % en tredje linje under en medianuppföljning på cirka 7 år. Vidare minskade tiden till nästa behandling med ökande antal behandlingslinjer och antalet behandlingslinjer var associerat med dramatiskt sämre överlevnad. Arbetet drar slutsatsen att patienter som kräver flera behandlingslinjer ($\geq$ 3) utgör en grupp med ett stort kliniskt otillfredsställt behov, och metoder för att identifiera dessa patienter i ett tidigt skede är motiverade.

MDS

Maria Creignou (Stockholm) har samlat en kohort av 688 svenska pat med MDS. Medianåldern vid diagnos var 74 år. Förhållandet mellan man och kvinna i kohorten var 1,4. Vid diagnos var 63 % av patienterna transfusionsfria (TF). Av 646 patienter som kunde utvärderas med IPSS-M-score vid diagnos hade 54 % LR. Mediantid för förekomst av förändring av transfusionsbehov var 1,0 år. Baserat på detta fynd analyserades om transfusionsstatus vid 8 mån påverkade prognosen. Gruppen observerade att det fanns en signifikant skillnad i OS mellan TF-patienter jämfört med transfusionsberoende (TD) patienter vid 8 mån och över IPSS-M-kategorier. LR patienter som var TD vid 8 mån hade en median OS på 3,2 år mot 6,9 år för LR patienter som var TF. På liknande sätt var median-OS 0,8 år för HR-patienter som var TD, medan den var 2,4 år för TF HR patienter vid 8-månadersanalysen. Intressant nog skilde sig OS för LR-patineter som var TD inte signifikant från HR-patienter som var TF vid 8 månader. Totalt sett hade TD patienter vid 8 månader fler genmutationer jämfört med TF patienter i multivariatanalys. Således påverkar transfusionsbehov vid 8 månader signifikant OS (HR=2,4), oberoende av diagnostisk IPSS-M score, ålder, kön och typ av MDS (de novo eller teraporelaterad).

Pedro Luis Moura (Stockholm) rapporterade en 12-årig klinisk och molekylär uppföljning av ett unikt dubbelt SF3B1muterat MDS-RS-fall som visar ett dynamiskt

tillstånd av klonal konkurrens mellan två kloner som propageras av en N626D- och K666N-mutation. Efter en initial snabb expansion av N626D-klonen jämfört med den relativt stabila K666N-klonen under den initiala uppföljningsperioden på ~2 år, expanderade K666N-klonen spontant på bekostnad av N626D-klonen för att så småningom dominera benmärgen, vilket ledde till en fullständig inversion av klonal prevalens. Kliniskt åtföljdes dessa aktiva förändringar av hög klonal involvering i benmärgen av stabil subklinisk anemi (median 12,5 g/L), och en fortsatt minskning av ringsideroblast-fenotypen över tid (från 42 till 8 % RS) i frånvaro av någon behandling. Med hjälp av WGS av encellshärledda kolonier fastställdes att förvärvet av antingen N626D- eller K666N-mutationen hade föregått diagnosen MDS-RS med minst 20 år. Dessutom var båda mutationerna associerade med en ökad mutationshastighet jämfört med vildtypkolonier, och de två klonerna presenterade distinkta mönster av ytterligare kodande mutationer som potentiella meddrivare av expansion. Här identifieradse den K666N-specifika förlusten av uttryck av tumörsuppressorererna HOXA5, RGCC och NEURL1 som potentiella sammansatta faktorer till den kända högre risken bakom SF3B1K666N-mutationer.

MPN

Sandro Bräunig (Lund) har rekapitulerat benmärgs (BM)-arkitektur genom att producera omfattande 3D-modeller av endosteala och perivaskulära BM-nischer. MPN-BM uppvisade avsevärda skillnader mellan de olika MPN-typerna, särskilt beträffande megakaryocyt (MK) morfologi och distribution, såväl som CD271-färgningsdensitet och CD271+ cellantal. Medan ET och pre-PMF var jämförbara med deras parade normala kontroller, fann gruppen att PMF och speciellt PV-prover visade avsevärt ökat antal och densiteter av CD271+-celler. I PMF bildade de genererade MSC-objekten en tjock fibrillär struktur som påminner om klassisk fibrosfärgning som var särskilt tät nära kärl, benytor och MKs. Mätningar av de rumsliga förhållandena mellan MK och hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) till kärl respektive benstrukturer avslöjade de mest uttalade skillnaderna vid PV, med medianavstånden för PV-MK till kärl som var signifikant lägre än i kontroller (PV 7,62 µm vs 8,20 µm kontroll). Medianavståndet i PV för HSPC:er till kärl (2,88 µm) och ben (52,23 µm) var också mindre än i kontrollerna (46,31 µm respektive 236,7 µm). Sammanfattningsvis rapporteras en ny sekventiell färgnings- och blekningsteknik för flerfärgsanalys av normal och sjuk BM. Den tredimensionella rekonstruktionstekniken ger en plattform för en djupare undersökning av BM patofysiologi

Anna Ravn Landtblom (Stockhom) har identifierat 1141 kvinnor med MPN med en medelålder på 34 år vid MPN-diagnos och 4564 kontroller. Jämfört med förlösningssmönster hos kontroller hade MPN-patienter 28 % lägre frekvens av att föda ett levande barn, riskkvoten var 0,72. Av kvinnorna som uppnår 45 års ålder under studieperioden, fick 17 % av MPN-patienterna aldrig barn (före eller efter MPN-diagnos), motsvarande antal bland kontrollerna var 13 %. Det genomsnittliga totala antalet barn per kvinna av dem som uppnådde 45 års ålder under studieperioden var 1,8 i MPN-kohorten och 2,0 i populationskontroller. En dödfödsel sågs bland hos MPN-patienterna och 6 hos kontrollerna. Denna stora populationsbaserade kohortstudie visar alltså en signifikant lägre möjlighet för en levande förlösning hos kvinnor med MPN jämfört med befolkningskontroller. Orsaker till detta kan vara relaterade till minskad möjlighet att skaffa barn, där svårigheter att bli gravid, bibehålla graviditeten och obstetriska komplikationer kan spela roll, samt vara relaterade till det komplexa och högst personliga beslutet att skaffa barn.

Myelom

Tommy Etekal (Umeå) har utfört en mycket viktig och stor genomgång av publicerade behandlingsstudier vid myelom. Användning av surrogatändpunkter såsom progressionsfri överlevnad (PFS) och tid-till-händelse (TTE) är vanligt i kliniska prövningar vid MM. Denna systematiska översikt karakteriserar alla publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCT) vid MM med PFS eller andra TTE-slutpunkter mellan 2005 och 2019 och bedömer styrkan av PFS som surrogatmarkör för total överlevnad (OS). Sambandet mellan OS hazard ratios (HRs) och PFS HRs utvärderades. 88 RCT identifierades varav 67 (76 %) använde PFS som primär/co-primär variabel. Endast en studie visade om progressionen var biokemisk eller klinisk. Av variansen i OS berodde 39 % på varians i PFS. Korrelationen mellan PFS och OS var svag (0,62, 95 % konfidensintervall 0,38-0,78). Vid nydiagnostiserat MM berodde 43 % av variansen i OS på förändringar i PFS. Korrelationen mellan PFS och OS var svag (0,65, 95 % KI 0,30-0,84). Vid återfall/refraktär MM berodde 58 % av variansen i OS på förändringar i PFS. Korrelationen mellan PFS och OS var medelhög (0,76, 95 % KI 0,42-0,91). Studien visar således att PFS och progressionsegenskaper karakteriseras dåligt i MM-studier och att PFS är en dålig surrogatmarkör för OS. Studien är publicerad i Br J Haematol 10 dec 2022.

Robert Palmason (Lund) arbetar i iStopMM studien som är en pågående rikstäckande screeningstudie för multipelt myelom prekursorer på Island. Totalt 75422

islänningar ≥ 40 år (51 % av befolkningen) har screenats för M-protein. iStopMM MGUS-kohorten omfattar 3358 individer. Av dessa genomgick 2037 årliga uppföljningstest. 198 individer (9,8 %) identifierades ha övergående M-protein. I den övergående M-proteinkohorten observerades en ökad förekomst av infektioner, autoimmuna tillstånd, cancer och obstruktiv lungsjukdom. Ökad användning av kortikosteroider, immunsuppressiva läkemedel, azitromycin och diuretika noterades. Med en mer känslig masspektrometri (MS) var andelen övergående M-proteiner endast 2,6 %. Således är de flesta individer med övergående M-proteiner baserade på proteinelfores falskt negativa om man använder MS som riktmärke.

Robert har också studerat 114 SARS-CoV-2-vaccinerade MGUS-individer. Deltagarna hade 694 serumprover tillgängliga med en median på 3 per person. Alla hade minst en M-proteinmätning efter att ha fått minst en dos vaccin. Medianåldern vid första vaccinationen var 71 år. Medianuppföljningen var 2,3 år och 98,9 % av individerna hade fått minst två doser SARS-CoV-2-vaccin. Det vanligaste vaccinet (första dosen) var BNT162b2 (Pfizer) 54,4 %, följt av ChAdOx1 (Astra Zeneca) 38,0 %, mrna-1273 (Moderna) 5,7 % och AD26. COV2.S (Janssen) 1,9 %. Jämförelse av M-proteinnivåer före och efter vaccination visade en 1,9 % ökning av M-proteinkoncentrationen hos män och 0,3 % hos kvinnor. Det fanns emellertid ingen skillnad i hastigheten för M-proteinökning efter vaccination jämfört med den som observerades före vaccination. Detta gällde för både män och kvinnor. Efter justering för ålder, kön och kalenderår observerades ingen skillnad i M-proteinkoncentration när man jämförde ökningen före och efter vaccination.

Transplantation

Rui He (Stockholm) har använt en klassisk murin GvHD-modell med komplett MHC-felmatchad allo-HCT (C57Bl/6 till Balb/c) i syfte att utvärderades effekten av N-acetylcysteinamid (NACA) på förekomsten och svårighetsgraden av akut GvHD. Den nuvarande undersökningen visade att NACA, snarare än NAC, har en profylaktisk effekt i akut GvHD-musmodell. Den skyddande effekten förmedlas av antioxidation, anti-inflammation och nedreglering av T-cells allosvar utan att förändra implantatet och dess process. NACA-behandling har avsevärt förbättrat överlevnaden, sänkt svårighetsgraden och förkortat återhämtningstiden. Den kunde dock inte helt eliminera förekomsten av akut GvHD. De uppmuntrande nuvarande resultaten i kombination med de kliniskt rapporterade resultaten

av användningen av NACA kan öppna dörren för en ny profylaktisk behandling av GvHD.

Varia - olika cellstudier

Caroline Leijonhuvud (Stockholm) har studerat NK-celler vars svarsbenägenhet mot maligna celler som saknar själv-HLA klass I (HLA-I) uttryck kontrolleras av NK-cellsutbildning styrd av interaktionen mellan utvalda hämmande NK-cellreceptorer och deras besläktade HLA-I-ligander. Det är dock fortfarande oklart i vilken utsträckning utbildning påverkar förmågan hos NK-celler att utföra antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC). Sammanfattningsvis visar detta arbete att ADCC-kapaciteten hos en NK-cell är mer reglerad av restriktiva utbildningsmekanismer som ges av aktiverande eller utvalda hämmande KIR hos individer som bär den besläktade KIR-liganden än den hos hämmande KIR som ger högre utbildningspotential. Därför fastställer denna studie att NK-cellsutbildning inte förbättrar ADCC-kapaciteten hos en NK-cell i sig samtidigt som den ger nya insikter om att även hämmande KIR kan dämpa ADCC-potentialen även när målcellen saknar sin ligand.

Kim Ahn Giang (Stockholm) beskriver utvecklingen och karakteriseringen av de hittills minsta NK-cells-omdirigerande hBCMA x CD16-dubbla engagerarna för potentiell behandling av multipelt myelom baserat på kombinationer av 7 kDa ” non-immunoglobulin affibody affinity proteins”. En bivalent konstruktion baserad på varianten med den högsta monovalenta affiniteten, betecknad A10, visade subnanomolär uppenbar affinitet (aviditet) för båda CD16a-allotyperna. Bindningsepitopen av A10 visades inte överlappa Fc (gångjärns)-bindningsaktiviteten för CD16a. För konstruktionen av hBCMA x CD16 dubbla engagerare, fusionerades olika CD16a-bindande affikroppskonstruktioner innehållande en eller två CD16a-bindande affikroppar genetiskt till en högaffinitet (KD av ca. 7 nM) hBCMA-specifik affikropp, eller en nollvariant därav. Dessa 15-23 kDa dual engager-konstruktioner visade samtidig hBCMA- och CD16a-bindningsförmåga och kunde effektivt inducera synapsbildning, aktivera vilande primära NK-celler och utlösa specifik lys av en panel av hBCMA-positiva multipelt myelomcellinjer. En ny klass av mångsidiga och unikt små NK-cell-engagerare med potenta och specifika bindningsegenskaper och funktionella profiler kan ha sett dagens ljus.

Hongzhe Li (Lund) arbetar med sex olika stromala celltyper: multipotenta stromala stamceller (MSSC), adipo-primade progenitorer, balanserade progenitorer, pre-osteoblaster, osteokondrogena progenitorer (OCs) och pre-fibroblaster. In-situ-färgning med humana BM-

biopsier visade att CD271/CD81 dubbelpositiva celler (dvs MSSCs och adipo-primade stamceller) var lokaliserade i BM stromala regioner medan CD271/NCAM1 dubbelpositiva celler (dvs OCs) uteslutande var lokaliserade endostealt. Dessa resultat visade således distinkta anatomiska lokaliseringar av MSSCs och OCs, vilket bekräftar och utökar gruppens tidigare fynd om olika lokaliserade hematopoetiska nischceller. Slutligen visade cell-cellkommunikationsanalys att alla stromala kluster visade potential att interagera med ett brett spektrum av hematopoetiska celler inklusive hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC). MSSC kommunicerar med hematopoetiska celler huvudsakligen genom CXCL12-, VCAM1-, FN- och MDK-involverande vägar medan OC interagerar med hematopoetiska celler huvudsakligen via SPP1-medierade vägar. Dessa fynd förfinar den nuvarande synen på hematopoetisk nischorganisation.

Chenyan Wu (Stockholm) har utfört en multi-omics-studie av benmärgsprogenitorer från patienter med systemisk mastocytos (SM), och kombinerade encells transkriptom data med oligokonjugerade ytantikroppar. Både transkriptom- och oligomärkta antikropsdata för CD25 (IL2RA) identifierade avvikande mastceller och en kvarvarande population av fenotypiskt normala mastceller hos SM-patienter. Jämförande analys mellan dessa två populationer avslöjade en rad nya markörer som kunde ge insikter i att förstå patogena mekanismer och erbjuda möjliga nya terapeutiska mål. Mutationsprofilen för varje cell i det hematopoetiska landskapet kan fångas genom att integrera långläst sekvensering och transkriptomdata. Detta kan tillåta att utforska mekanismen för KIT-mutation i utvecklingen av neoplastiska mastceller

Jan Samuelsson, Linköping



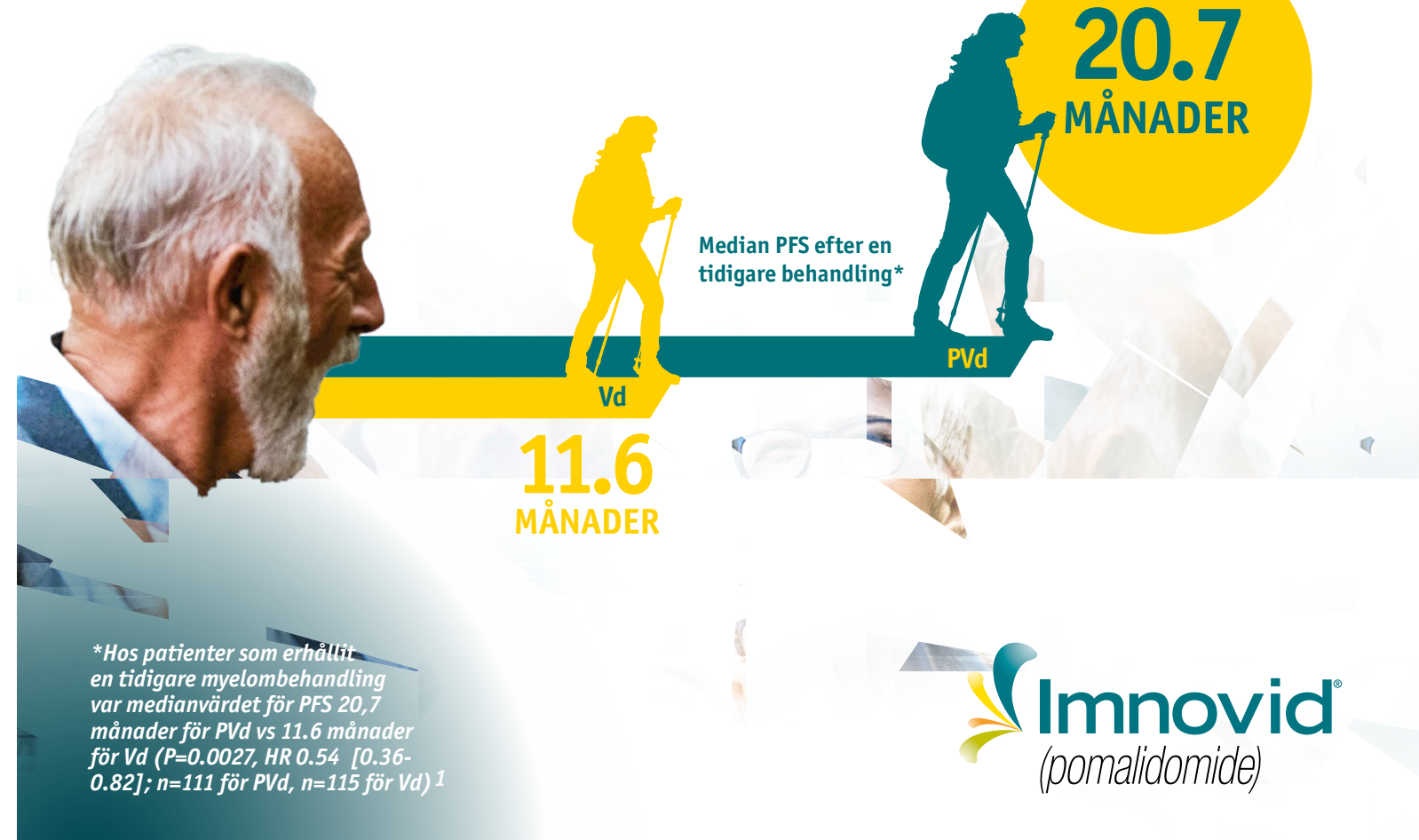
Årets utbildningsinsats

Utbildning kräver goda utbildare! Som ett led i att främja god utbildning vill SFH lyfta goda förebilder inom detta område. Årets utbildningsinsats delas ut till en person som under föregående år gjort en fin insats för utbildning av blivande hematologer eller fortbildning av specialistkollegor. Exempelvis kan det handla om utformningen av ST-program, anordnande av lokala eller nationella kurser, goda handledarinsatser eller andra initiativ inom utbildning.

Prissumman är 20 000 SEK att användas för egen fortbildning. Ansökan görs på en A4-sida. En nominerad person måste vara informerad. Priset kommer att delas ut under fortbildningsdagarna. Vinnaren skall inom ett år rapportera om de erfarenheter som priset medfört. Rapporten publiceras i OHE.

Sänd ansökan eller nominering via e-mail senast 30 juni till st@sfhem.se. ST-utskottet och styrelsen kommer tillsammans att utse vinnaren.

Vad ger du dina patienter efter Revlimid?



▼ DETTA LÄKEMEDEL ÄR FÖREMÅL FÖR UTÖKAD ÖVERVAKNING

Imnovid® (pomalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Övriga immunsuppressiva medel.

Behandlingen måste inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

INDIKATION: Innovid i kombination med bortezomib och dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim, inkluderande lenalidomid. Innovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

KONTRAINDIKATIONER: Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män.

Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Komplet blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad.

Patienter som får pomalidomid antingen i kombination med bortezomib och dexametason eller i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga.

Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancerscreening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling.

Allergiska reaktioner, angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra hudreaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativ eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem och anafylaktisk reaktion.

Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats, att beakta vid bilkörning och andra situationer där yrsel och förvirring kan vara ett problem.

1) Innovid Produktesumé 2021, www.fass.se

Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumonit har observerats. Noggrann utvärdering av patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom ska ske för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Avbryt behandlingen under utredning av dessa symptom.

Leverstörningar har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månaderna behandling och därefter när det är kliniskt indicerat.

Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infekterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Försiktighet ska iaktas och patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. Fall av hypotyreoidism har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid baslinjen och därefter kontinuerligt rekommenderas.

Hälsa- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln. För information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati, inräknat fall med dödlig utgång, har rapporterats med pomalidomid. PML rapporterades från flera månader och upp till flera år efter påbörjad behandling med pomalidomid. Fallen har vanligen rapporterats hos patienter som samtidigt tar dexametason eller som tidigare behandlats med annan immunsuppressiv kemoterapi. Läkaren ska kontrollera patienten med jämna mellanrum och övervaka PML som differentdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller med kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen, eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan och analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. Ett negativt JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas.

Om PML misstänks måste fortsatt behandling skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräfts måste pomalidomid sättas ut permanent.

INTERAKTIONER: Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid, ska pomalidomiddosen sänkas med 50 %.

BIVERKNINGAR: Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade pyrexia, nedre luftvägsinfektion, lungemboli, influensa och akut njurskada. Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomide i kombination med dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni och VTE-biverkningar. Se produktesumén för fler biverkningar.

FÖRPACKNINGAR: Blistersförpackning innehållande 14 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktesumén uppdaterad: 09 december 2021.

Celgene AB, Tel: 08-704 71 00

Presentation av ST-utskottet

ST-utskottet fungerar som styrelsens förlängda arm i frågor som rör specialistutbildningen i hematologi. Vi ses digitalt några gånger om året och fysiskt i samband med fortbildningsdagarna.

Ordförande i ST-utskottet tillika ST-representant i styrelsen är **Daniel Moreno Berggren** som är ST-läkare på Akademiska (se presentation i föregående nummer). Övriga ledamöter presenterar sig så här:

Ingigerdur Sverrisdóttir: Jag är en ST läkare i hematologi och internmedicin vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Jag är från Reykjavik, Island och jobbade tidigare som läkare på Landspítalinn, Islands Universitets-sjukhus, innan jag och min familj flyttade till Göteborg 2019. Jag har varit intresserad av hematologi sedan jag var läkarkandidat och gjorde studentarbete om myelom. Jag älskar att vandra ut i naturen, och försöker att ta åtminstone en tur varje sommar på Island med min familj.

Helene Henriksson: Jag är ST-läkare i hematologi på Sunderby sjukhus, Luleå, nu ungefär halvvägs in på

ST:n. Det var också här, på medicinkliniken, som jag hade mitt första underläkar-vikariat och fick upp ögonen för just hematologin. I början var det framförallt fina kollegor och fantastiska patienter som väckte mitt intresse, men där spänningen för själva ämnet och specialiteten vuxit allt eftersom, och gjorde att jag sedan återvände hit för min ST.

Jag bor i en by strax utanför Luleå tillsammans med sambo och två barn på 4 och 6 år. Den här tiden på året blir det en hel del skidåkning både på längden och utförs (om än kanske hellre än bra).

Det känns jätteroligt att vara med i ST-utskottet och ha möjlighet att bolla idéer med och inspireras av andra ST-läkare runt om i Sverige.



Daniel Moreno Berggren, Ingigerdur Sverrisdóttir, Helene Henriksson

Kristina Kihlberg: Jag är ST-läkare inom hematologi på Skånes universitetssjukhus i Malmö/Lund. Efter läkarutbildningen i Lund och AT i Kristianstad påbörjade jag en ST i internmedicin i Malmö som 2016 utökades till att även inkludera hematologi. I september 2019 blev jag färdig specialist i internmedicin och arbetar häfter på hematologen i Lund samt koagulationscentrum i Malmö. Utöver mitt kliniska arbete bedriver jag forskning och planerar att disputera inom klinisk koagulationsmedicin i maj 2023. Mitt forskningsområde är hemofili B där jag tittar på olika aspekter av sjukdomen, däribland diagnostiska svårigheter samt behandlingsutfall och antikroppsutveckling.



Emil Jaddini: Jag är specialist i internmedicin och nybliven ST i hematologi. Jag är född i Warszawa, bodde där i 10 år innan min familj flyttade till Sverige. Tog examen 2013 varefter jag började arbeta på Kungälvssjukhus, strax norr om Göteborg där jag stormtrivdes och fortsatte med AT och ST. Första gången jag kom i kontakt med hematologin var när en nära anhörig insjuknade, under universitetsstudierna fick jag även delta i ett projekt som tittade närmare på smärta vid benmärgsbiopsier vars artikel publicerades i Annals of Hematology. På Kungälvssjukhus fick jag förmånen att arbeta med flera duktiga hematologer bl.a. Valdemar Erling som introducerade "andra rondan" och "narrativ medicin" samt vikten av att se hela människan och lyssna på hans berättelse.

Fritiden ägnar jag åt löpning, beachvolleyboll och motorcykelåkning. Pedagogik och handledning har alltid varit ett intressant och viktigt ämne för mig, därav när jag tillfrågades om jag var intresserad av att vara med i ST-utskottet tackade jag ja till.

Cecilia Karlström: Specialist i hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset sedan 2020, tidigare ordförande för ST utskottet. Specialintresse för trombocyter. Man, två barn och två katter. Gillar att träna, baka (speciellt tårter) och ordspele.

Hör gärna av dig någon av ledamöterna i ST-utskottet om du har funderingar, kommentarer eller förslag på frågor som utskottet ska driva! Ingen fråga är för stor eller för liten och vi vill gärna få så mycket input som möjligt från alla ST-kollegor. Vi finns till för ST-läkarna och hoppas kunna fortsätta bidra till en bra ST-utbildning runt om i landet!



Frivilliga specialisttentamen 2023

Du som är i slutet av din ST eller just fått ditt specialistbevis av Socialstyrelsen – ta chansen att testa dina kunskaper med tentamen i maj och munta i anslutning till fortbildningsdagarna. Du får efter godkänd examen dessutom ett stipendium att använda till fortbildning.

När? Valfri dag 8-12 maj, är man fler från samma ort som skriver behöver man skriva samma dag.

Var/hur? Man skriver på hemorten med en förutbestämd tentavakt. Skrivtiden är 6 timmar.

Anmälan: Maila sttenta@gmail.com. Ange ditt namn, vilket datum du vill skriva och ort/plats, om du skriver samtidigt som någon annan samt namn och adress till din tentavakt. Sista dag för anmälan är 6/4.

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) 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 tyrosinkinas (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



Nordic Marketing Company • Astraallén Karlebyhus • 151 85 Södertälje, Sweden • Telefon 08-553 260 00 • www.astrazeneca.se



SE-10454-03-2022-ONC

Rapport från Hematopatologisk kurs i benmärgsdiagnostik: Myeloiska neoplasier

En grå januaridag samlades ett gäng ST-läkare i hematologi för "Hematopatologisk kurs i benmärgsdiagnostik: Myeloiska neoplasier". Ofta är ST-kurserna belägna på vackra platser eller anrika hotell. Denna gång var kursen lokaliserad till Karolinska universitetssjukhuset Huddinge, en funktionalistisk betongkoloss stor som Gamla Stan utslängd på en åker. Personligen uppskattar jag verkligen arkitekturens enhetlighet, de raka, långa korridorerna och den brutalt råa betongen. Promenaden från Flemingsbergs station gör att man känner sig som i en futuristisk 70-talsfilm, fantastiskt! De som inte dagspendlade bodde centralt i Stockholm med trevliga middagar i City och som vanligt fanns bra möjligheter att lära känna kollegor från runt om i landet.

Kursen ledd av Monika Klimkowska och Leonie Saft, båda hematopatologer på Karolinska Universitetssjukhuset, var i högsta grad en "crash course" - på bara två dagar skulle diagnostiken av de många myeloida sjukdomarna hinnas med. Föreläsningar varvades med fallpresentationer och mikroskopering. Mängder av vackra bilder av benmärg, kromosomer och flödescytometriresultat visades upp. Något som återkom under kursen var det faktum att det inom klassificering numera finns två konkurrerande klassifikationer, ICC vs. WHO. Blood vs. Leukemia. Gamla gardet vs. nykomlingarna. Men som Eva Hellström-Lindberg uttryckte det: "Nya klassifikationerna är viktigare för doktorerna än för patienterna."

Kursen inleddes med en genomgång av normal och reaktiv benmärg vilket följdes av att Gisela Barbany gav en introduktion till cytogenetik och next-generation sequencing. Anja Porwits delade med sig av sin expertkunskap om flödescytometri och AML-diagnostik, en riktig odysse av CD-antigenuttryck. Flödescytometri är en fantastisk teknik där man i ett prov snabbt får mycket information. Anja lyfte fram värdet av en integrerad diagnostik med olika diagnostiska tekniker där patologer och genetiker samarbetar med kliniker för en samlad diagnostik och klassificering.

Nästa diagnos på schemat var MDS. Vi fick en snabb sammanställning av diagnostik och behandling av Eva Hellström-Lindberg. Eva beskrev utredningen vid misstänkt MDS, de många differentialdiagnoserna och det nya prognostiska systemet IPSS-M. IPSS-M inkluderar mutationsdata och ger en förbättrad prognostisering jämfört med IPSS-R. Också Eva betonade vikten av

multiprofessionella diagnostiska bedömningar. Från patologins sida gav Birgitta Sander en utmärkt presentation av dysplasier och det numera väldigt snåriga ämnet klassificering av MDS.

Monika Klimkowska gick igenom MDS/MPN, ovanliga diagnoser där diagnostiken kan vara svår. Värdet av perifer flödescytometri för att utreda monocytos lyftes fram. Mer än 94% CD14 positiva och CD16 negativa monocyter talar för KMML och mot reaktiv monocytos. Nästa diagnosgrupp på schemat var MPN. Leonie Saft beskrev diagnoskriterier grundligt och visade på skillnaderna mellan PCV, ET och prefibrotisk PMF.

Sista dagen fick många av oss erfara Stockholms kollektivtrafiks brister, ett trasigt ställverk ledde till ett stopp i tågtrafiken, men efter en trång bussresa var kursen på banan igen och Leonie gick igenom diagnostiken vid eosinofili med fokus på rariteterna myeloiska/lymfatiska neoplasier med eosinofili och tyrosinkinas-genfusioner. Intressanta diagnoser med mycket varierande klinik och komplicerad diagnostik som kan presentera sig som allt från lymfoblastlymfom till en MDS/MPN. Man behöver ofta utreda dessa patienter rigoröst (You can't treat what you don't detect) men glädjande nog kan många patienter svara på tyrosinkinashämmare.

Sammanfattningsvis var det här en fullspäckad kurs som lyfte fram nyheterna inom diagnostik och klassificering och satte fingret på vikten av att arbeta multidisciplinärt.

Daniel Moreno Berggren
ST-läkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Årets hematologi-sjuksköterska



I 36 år har Katarina Mörk vårdat patienter som drabbats av blodcancer på sjukhuset i Lidköping. Nu har hon utsetts till Årets hematologisjuksköterska 2022.

Priset Årets hematologisjuksköterska tilldelades Katarina Mörk i samband med de årliga Fortbildningsdagarna i Visby. Utmärkelsen delas ut till en kliniskt verksam sjuksköterska, som gjort en särskilt värdefull insats för patienterna, de närstående och/eller avdelnings-/mottagnings-arbetet. Bakom utmärkelsen Årets hematologisjuksköterska står nätverket Hematologisjuksköterskor i Sverige, HEMSIS, och Blodcancerfonden.

Katarina Mörk nominerades av sin närmaste chef som skriver: Katarina är en förebild för alla våra sjuksköterskor på hematologen i Lidköping. Hon är en klok medarbetare, en arbetskamrat som hittar lösningar, stora och små, i det dagliga arbetet. Katarina har alltid patienten i fokus och är mycket engagerad i patienten och dess närstående.

Katarina tog sin sjuksköterskelegitimation 1985 och var med och startade Hematologens vårdavdelning, Skaraborgs Sjukhus Lidköping. Jag blev intresserad av hematologi direkt när jag blev klar sjuksköterska och började jobba på avd 6, Skaraborgs Sjukhus Lidköping. Där jobbade en hematologläkare som heter Martin Hjort. Det var han som väckte mitt intresse för hematologi.

I slutet av 90-talet började Katarina jobba på hematologimottagningen.

På vår mottagning jobbar 4 stycken sjuksköterskor och 2 stycken undersköterskor. Jag arbetar enbart på mottagningen de andra växlar mellan avdelning och mottagning.

Vi är 2 eller 3 sjuksköterskor och 1 undersköterska i tjänst samtidigt. Eftersom jag enbart arbetar på mottagningen så har jag en koordinators funktion. Jag är dessutom SVF-koordinator och försöker se till att ledtiderna följs. Vi utreder och vårdar alla patienter med Myelom och Lymfom i vårt upptagningsområde och ger behandlingar t.ex. cytostatika, antikroppar, blodtransfusioner, m.m. Vissa läkarbesök har man styrt över till att bli sjuksköterskebesök på vår nya sjuksköterskemottagning, det fungerar fantastiskt bra och är mycket uppskattat av patienterna.

Jag tycker om att hjälpa andra människor, har stor empati och så har jag känt sen jag var liten. Brinner för mitt jobb. Det är fantastiskt att se patienterna komma till oss när dom inte mår så bra, sen startar man behandlingen och oftast piggnar dom på sig. De patienter som det går sämre för vårdar vi ända till livets slutskede. Vissa patienter har vi vårdat i 10 år kanske mer, där är vi noga med att hjälpa till ända in i slutskedet oavsett om de väljer att vårdas i hemmet, hospice eller på vår vårdavdelning.

Förutom äran och ett diplom ingår en prissumma på 10 000 kronor från Blodcancerfonden, som ska användas till fortbildning.

Jag har blivit uppmärksammas på min arbetsplats med tårta, blommor och många grattis kommentarer. Även privat har jag blivit uppmärksammas. Det har varit fantastiskt roligt, säger Katriona Mörk.

VENCLYXTO® (venetoklax)

VENCLYXTO
- REKOMMENDERAD
I ALLA LINJER VID KLL¹

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 kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom vid insättning och under dosititreringsfasen. 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 20 oktober 2022. 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.

SE-VNCLL-200030v5.0 2023

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

 **VENCLYXTO**
venetoklax tabletter



SFH's aktuella stipendier

Det finns för verksamhetsåret 2023 flera stipendier utlysta. Du ska vara medlem i SFH och utnyttja stipendiet inom 1 år. Välkommen med din ansökan!

Resestipendier ASH Dec, 2023

Motsvarande utlyses tio stipendier (fem ST/fem mentorer) för deltagande på ASH 2023 för gemensamt boende samt kongressavgift.

Mentor och ST-läkare/nyfärdig specialist kommer tillsammans att bevaka något ämnesområde och skriva om detta i OHE. **Sista ansökningsdag för år ASH 30/4**

Resestipendier för fortbildning och forskningskongresser

SFH utlyser fem resestipendier för fortbildning à 20.000 sek. Stipendierna vänder sig till specialistläkare som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt.

SFH utlyser fem resestipendier för forskningskongress à 20.000 sek. Stipendierna vänder sig till forskningsaktiva läkare (även ST) som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras.

Auskultationsstipendium SFH utlyser fem auskultationsstipendier à 20 000kr till resa och boende i eller utanför Sverige. I ansökan ska framgå vart du önskar resa och göra. samt motivera varför.

Startbidrag forskningstid

Startbidraget kan sökas av dig som ska börja planera för hematologisk forskning. Bidraget motsvarar ca två veckors arbetstid som kliniken fakturerar, dock max 50 000 kr. Stipendiet kan inte sökas om du är antagen till en forskarutbildning eller redan har beviljade anslag för mer än två veckor för detta projekt.

Ansökan ska innehålla uppgifter om

- 1) Preliminär projekttitel
- 2) Namn på handledare
- 3) Beskriva vad det tänkta projektet handlar om

Mer information om stipendierna samt övriga stipendier som finns att söka hittar du på hemsidan under Utbildning. Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) som publiceras i OHE. Ansökningsblanketten är gemensam och skickas till sekreterare@sfhem.se

Välkommen till Swedish Myeloma Forum 2023

På Grand Hotel i Lund, eller digitalt.
Torsdagen den 22:a mars, kl 15.30 – 18.00

Våra föreläsare:



**Maria Victoria
Máteos**
MD, PhD

Årets tema:

Återfallsbehandling
och högriskmyelom



Hareth Nahi
MD, PhD

Internationella myelomexperter
kommer till Sverige och diskuterar
aktuella frågeställningar inom
multipelt myelom.

Läs mer och
anmäl dig här!



Kronisk lymfatisk leukemi – möjligheter att lära mer under 2023!

Introduktionen av behandling med BTK-hämmare 2015 följt av bcl2-hämmare 2017 har lett till stora förändringar av hur vi behandlar KLL idag. Vi har snabbt rört oss bort från användningen av kemoimmunoterapi mot användandet av olika kombinationer av målriktade behandlingar och antikroppar, och utvecklingen fortsätter i högt tempo.

I närtid kan ses möjligheter till införande av tredje generationens BTK-hämmare, CAR-T behandlingar, bispecifika antikroppar, MRD-styrda behandlingar, "BTK-degraders" m.m.

Utvecklingen går fort och vi ställs inför en mängd nya och svåra frågor:

- Hur välja "rätt" primär- och recidivbehandling?
- Vilken CD20-antikropp ska jag välja?
- Vilken BTK-hämmare är att föredra?
- Är tidsbegränsad behandling med BTK-hämmare ett framtida alternativ?
- Ska vi använda MRD-analys i klinisk rutin – och i så fall hur?
- Hur hantera kardiovaskulär risk och blödningsrisk vid behandling med BTK-hämmare?
- Tumörlyssyndrom. Hur hantera risken vid behandling med venetoclax och obinutuzumab?
- Vad ge för råd om vaccinationer och hantering av Covid-19?
- Har allogen stamcellstransplantation fortfarande en plats vid KLL?

Vill du veta mer och få möjlighet att diskutera dessa frågor så erbjuds ett flertal tillfällen under 2023.

Vi i svenska KLL-gruppen kan rekommendera:

- Svenska KLL gruppens vårmöte i Stockholm 17 april. Inbjuden föreläsare är dr. Othman Al-Sawaf från den tyska KLL-gruppen (GCLLSG). Han är internationell huvudprövare för CLL17-studien (ibrutinib kontinuerligt vs. venetoclax+ibrutinib i 15 månader vs. venetoclax+obinutuzumab i 12 månader) vars mål är att sätta standarden för primärbehandling av KLL
- Educational meeting - Nordic CLL study group (NCLLSG) i Köpenhamn 24-25 april. Ett möte inriktat på diskussioner och work-shops innefattande bl.a. pågående och planerade studier inom NCLLSG, aktuella riktlinjer i de nordiska länderna m.m.
- IwCLL-mötet i Boston, USA 6-9 oktober. Möte som hålls vartannat år och som är helt inriktat på KLL, både vad gäller praktiska kliniska frågeställningar och forskning i frontlinen. En högtidsstund för alla intresserade av KLL.

Är du intresserad så kommer mer detaljerad information om de svenska och nordiska mötena att komma via mail-utskick och annonseras på SFHEMs hemsida. Boka gärna in datumen redan nu. Anmälan till IwCLL är redan öppen via hemsidan (<https://iwcll2023.org/>).

Vi ses!

För svenska KLL-gruppen,
Mattias Mattsson, ordförande



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 benmärgsretikulin. 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.

PP-14935 MARS 2022

Hematologidagarna i Göteborg 2023



Ja ni läste rätt. Man måste förnya sig ibland. Fortbildningsdagarna byter helt enkelt namn till Hematologidagarna! Planeringen är i full gång och vi ser så mycket fram emot att välkomna er hit till västkusten, 4-6/10.

Hotell Post ligger precis vid Centralstationen, således helt perfekt att komma med tåg. Programmet är under utformning, vi kommer att fortsätta med gemensamt möte med sjuksköterskorna. Programmen kommer dock att vara aningen mer uppdelade i år, enligt önskemål från både läkare och sjuksköterskor.

Vi har tillsammans med styrelsen bestämt oss för att börja mötet redan vid lunchtid på onsdagen med ett läkarmöte. Vi hoppas på en interaktiv stund kombinerat med lunch och mingel. Exakt agenda för denna programpunkt kommer senare.

Programmet kommer i övrigt att innehålla punkter som: "Nytt vårdprogram MDS" och "ITP beyond kortison". Vi får även lära oss om "Myelombehandling 2023, när ska patienten ha BiTE el CAR-T?", "Aplastisk anemi" och "Infektionsrisk och profylax vid användning av nya terapier och läkemedel". Vi kommer fokusera på "Den kritisk sjuka hematologpatienten, kontroverser och samarbete med IVA" och få en inblick i "Narrativ medicin". Den internationella gästföreläsaren, to be announced, kommer att föreläsa om "Smoldering myeloma: State-of-the-art".

Meet-the-expert är alltid uppskattat och i år kommer man kunna fokusera på "Utmaningar inom diagnostik", "Komplikationer efter stamcellstransplantation" eller "När kan man avsluta utredningen av högt Hb?"

Den lokala festgruppen kokar av idéer och jag tror inte ni kommer bli besvikna på underhållningen. Ta med dansskorna! Och badkläder, det finns en uppvärmd pool på hotelltaget.

Glöm inte att skicka in fall och abstracts! Får man sitt fall eller abstract accepterat ingår resa, konferensavgift och en hotellnatt. Kom ihåg att fallen ska anknyta till något ämne som presenteras.

Vi kommer att köra en postersession där man mycket kort och koncist får presentera sina huvudfynd. Det är helt ok att skicka postrar som presenterats på internationella möten tidigare. Alla fall och abstracts mailas till maria@profilera.se senast 30/6.

Nominera också till årets hematologiska avhandling! Alla avhandlingar som försvarats mellan 1 juli 2022 och 30 juni 2023 kan nomineras. Kom ihåg att det också är en ära att tillhöra de nominerade "and the nominees are...". Maila avhandlingen som pdf med motivering till richard.rosenquist@ki.se senast 30/6.

Så skriv nu in 4-6/10 i höstens kalender och schema-önskemål! Boka helst i tid så kan vi få hela hotellet för oss själva. Anmälan öppnar i april, gå in på sfhem.se. Och till alla chefer och schemaläggare runt om i landet: Prioritera detta. Dra ned verksamheten så att så många som möjligt kan få möjlighet att åka. Vi kommer inte erbjuda digitalt deltagande, vi vill att ni kommer!

Jag hoppas vi ses. Varmt välkomna!

Sigrun Einarsdottir, lokalt ansvarig
för hela fortbildningsutskottet

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Ingrid Jakobsen (Linköping) har drivit en pilotstudie där behandlingsinducerade uttrycksmönster i en liten kohort av AML-patienter undersöktes genom att analysera differentiellt genuttryck (DGE) under de första 2 dagarna av induktionskemoterapi. Blodprover togs från tio AML-patienter före behandlingsstart och under de första två dagarna av behandlingen (dag 1; cirka 24 timmar respektive dag 2; cirka 48 timmar efter behandlingsstart). RNA extraherades

för efterföljande RNA-sekvensering. En slutlig kohort på åtta patienter med data från alla tre tidpunkter erhöles. DGE-analys visade aktivering av vägar med gener direkt eller indirekt associerade med NF-KB-signaler. Signifikant aktivering av NF-KB-vägen sågs hos 50 % av patienterna 2 dagar efter behandlingsstart, medan effekter på iNOS-vägen kunde identifieras redan efter 1 dag. NonCR-patienter visade aktivering av vägar associerade med cellcy-

kelprogression, onkogenes och anti-apoptotiskt beteende, inklusive STAT3-vägen och "salvage"vägar för pyrimidinribonukleotider. Noterbart kunde en signifikant induktion av cytidindeaminas, ett enzym som ansvarar för deamineringen av Ara-C, observeras mellan baslinjen och dag 2 hos NonCR-patienter men inte hos patienter som uppnår CR (Early changes in gene expression profiles in AML patients during induction chemotherapy, BMC Genomics 2022;23:752).

Gunnar Juliusson (Lund) har deltagit i ett internationellt samarbete rörande MRD som alltmer används för att vägleda konsolideringsbehandling mot en icke-allogen SCT behandling för MRD-negativa patienter i intermediär-riskgruppen enligt ELN-2017. För närvarande används mätning av MFC-MRD i benmärg för kliniskt beslutsfattande efter 2 cykler av induktionskemoterapi. Men mätning efter 1 cykel har också visat sig ha prognostiskt värde, så den optimala tidpunkten förblir en omdebatterad fråga. Gruppen bedömde det oberoende prognostiska värdet av MRD-resultat vid endera tidpunkten och

överensstämelse mellan dessa för 273 AML-patienter som behandlades inom och enligt 4 HOVON-SAKK studier. Kumulativ incidens av återfall, händelsefri överlevnad och total överlevnad var signifikant bättre för MRD-negativa patienter ($\leq 0,1\%$) jämfört med MRD-positiva patienter efter cykel 1 och cykel 2 ($p \leq 0,002$, för alla jämförelser). Totalt 196 patienter (71,8 %) var MRD-negativa efter cykel 1, av vilka de allra flesta förblev negativa efter cykel 2 (180 patienter; 91,8 %). Däremot, av de 77 MRD-positiva patienterna efter cykel 1, förblev endast 41 patienter (53,2 %) positiva. En kostnadsminskning

på 571751 € per 100 patienter skulle kunna uppnås genom att initiera donatorsökningen baserat på MRD-resultatet efter cykel 1. Detta motsvarar en kostnadsminskning på 50,7 % jämfört med den nuvarande vårdstrategin där donatorsökningen inleds för alla patienter. Dessa resultat visar att MRD efter cykel 1 har prognostiskt värde och är mycket överensstämmande med MRD-status efter cykel 2 (Tettero JM et al. Concordance in measurable residual disease result after first and second induction cycle in acute myeloid leukemia: An outcome- and cost-analysis, Front Oncol 2022;12:999822).

Sofia von Pallfy (Lund) har fortsatt sina studier av *NPM1*, den vanligaste genetiska förändringen vid AML som återfinns hos cirka 30 % av fallen. Även om mutationer i denna gen anses vara gynnsamma enligt gällande riskstratifieringsriktlinjer, kommer en stor del av patienterna att drabbas av återfall, vilket visar på ett behovet av nya behandlingsalternativ. Identifikation av cellyteproteiner specifikt uttryckta på *NPM1*-muterade AML-celler skulle kunna möjliggöra en potentiell målinriktning med antikroppsbaseade terapier. En arrayad flödescytometri-baserad screening utfördes riktad mot 362 cellytemarkörer. Genom att jämföra

cellytuttrycket på *NPM1*-muterade AML-celler med primitiva (CD34+ CD38-) normala benmärgsceller, identifierades komplementreceptorn C3AR som specifikt uttrycks vid *NPM1*-muterad AML. Genom flödescytometri och encells-RNA-sekvensering visades vidare att normala hematopoetiska stam- och progenitorceller saknar detekterbar C3AR-gen och proteinuttryck, vilket gör den särskilt lämplig som mål för antikroppsterapi. C3AR i kombination med GPR56 skiljer de leukemiska stamcellerna (LSC) vid *NPM1*-muterad AML från normala hematopoetiska stamceller, vilket definierar LSC-populationen, vilket

också visades genom transplantation till immunbristmöss. Mekanistiskt leder stimulering av C3AR-uttryckande celler med C3a, liganden av C3AR, till aktivering av ERK1/2 och ökad överlevnad av AML-celler, vilket tyder på att detta är en viktig signalaxel i denna subtyp av AML. Slutligen visades att antikroppar riktade mot C3AR effektivt framkallar NK-cellmedierad död av primära AML-celler ex vivo, vilket framhäver C3AR som ett terapeutiskt kandidatmål vid *NPM1*-muterad AML (The complement receptor C3AR constitutes a novel therapeutic target in *NPM1*-mutated AML, Blood advances 2022; Nov 16e-pub ahead of print).

observerades utbredda cancer-specifika förändringar i biofluidiska GAGomes rekapitulerade i en cancerprogressionsmodell in vivo. Vidare utvecklades tre maskininlärningsmodeller baserade på urin (Nurin = 220 cancer vs. 360 friska) och plasma (Nplasma = 517 vs. 425) GAGomes som kan upptäcka vilken cancer som helst med en yta under ROC kurva på 0,83-0,93 med uppåt till 62 % känslighet för

sjukdomsstadium I vid 95 % specificitet. Oupptäckta patienter hade en 39 till 50 % lägre risk för dödsfall. GAGomes förutspådde den förmodade cancerlokalen med 89 % noggrannhet. I en valideringsstudie på en screeningliknande population som kräver ≥ 99 % specificitet, förutspådde kombinerade GAGomes alla cancertyper med dålig prognos inom 18 månader med 43 % sensitivitet (21 % i stadium I;

N = 121 och 49 fall). Sammantaget verkade GAGomes vara kraftfulla metaboliska biomarkörer, vilket potentiellt fördubblade antalet stadium I-cancer som kan detekteras med genomiska biomarkörer. De vanligaste upptäckta cancertyperna var NHL, colorectal cancer och NHL (Noninvasive detection of any-stage cancer using free glycosaminoglycans, Proc Natl Acad Sci U S A 2022;119:e2115328119).

Covid

Ola Blennow (Stockholm) har medverkat i ett internationellt samarbete där vuxna patienter med hematologisk malignitet (HM) studerades, som fått ≥ 1 dos anti-SARS-CoV-2-vaccin och därefter drabbats av genombrottsinfektion med COVID-19 mellan januari 2021 och mars 2022. Totalt inkluderades 1548 fall, främst lymfoida maligniteter (1181 fall, 76 %). Efter viral sekvensering i 753 fall (49 %) var Omicron-varianten utbredd (n=517, 68,7 %). De flesta av patienterna fick ≤ 2 vaccindoser före COVID-19 (1419, 91 %), mestadels mRNA-baserade (1377, 89 %). Totalt erhöill 906 patienter (59 %)

COVID-19-specifik behandling. Efter 30 dagars uppföljning av Covid-19-diagnosen dog 143 patienter (9 %). Dödligheten hos patienter med Omicron-varianten var 7,9 %, jämförbar med andra varianter, med en signifikant lägre 30-dagarsdödlighet än under prevaccintiden (31 %). I den univariata analysen var äldre ålder ($p < 0,001$), aktiv HM ($p < 0,001$) och svår och kritisk covid-19 ($p = 0,007$ respektive $p < 0,001$) associerade med dödlighet. Omvänt hade patienter som fick monoklonala antikroppar, även för svår eller kritisk covid-19, en lägre dödlighet ($p < 0,001$). I multivari-

atanalys korrelerade äldre ålder, aktiv sjukdom, kritisk covid-19 och 2-3 komorbiditeter med en högre dödlighet, medan administrering av monoklonal antikropp, ensam ($p < 0,001$) eller i kombination med antivirala medel ($p = 0,009$), var skyddande. Även om dödligheten är betydligt lägre än under prevaccinationstiden, är genombrott COVID-19 vid HM fortfarande förknippat med betydande dödlighet (Pagano L et al Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. Blood 2022, Dec 29 online).

Diagnostik

Sinisa Bratulic (Göteborg) arbetar med flytande biopsier baserade på genomiska biomarkörer som noninvasivt kan diagnostisera cancer. Valideringsstudier har dock rapporterat ~10 % känslighet för

att upptäcka cancer i stadium I i en screeningpopulation och specifika typer, såsom hjärn- eller genitourinära tumörer, förblir oupptäckbara. I denna studie undersöktes urin- och plasmafria

glykosaminoglykanprofiler (GAGomes) som biomarkörer för tumörmetabolism för tidig upptäckt av 14 cancertyper med hjälp av 2064 prover från 1260 cancerpatienter eller friska försökspersoner. Det

Richard Lindahl (Malmö) har intresserat sig för förvärvad hemofili A (AHA), en sällsynt blödningsjukdom som orsakas av förvärvade antikroppar mot koagulationsfaktor VIII. I de nordiska länderna har behandling och utfall inte studerats på senare tid. För att samla in retrospektiva data om patienter som diagnostiserats med AHA i de nordiska länderna mellan 2006 och 2018 och jämföra demografiska data och kliniska utfall

med tidigare publicerade rapporter, samlades data in på sex hemofilicenter: tre svenska, ett finskt, ett danskt och ett estniskt. Studien omfattade 181 patienter. Medianåldern vid diagnos var 76 (intervall 5-99 år), med jämn könsfördelning. Typ och svårighetsgrad av blödningsvar jämförbara med den stora studien European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). Blödningsbehandlades primärt med aktiverat

protrombinkomplekxkoncentrat (aPCC) med hög framgångsfrekvens (91 %). Som immunsuppressiv terapi användes kortikosteroid monoterapi oftast och detta kan vara orsaken till den totalt sett lägre kliniska remissionsfrekvensen jämfört med EACH2-studien (57 mot 72 %, Acquired Haemophilia A in four north European countries: survey of 181 patients, Br J Haematol 2022 Dec 21 Online ahead of print).

Björn Lundin (Lund) har använt MRT, som kan upptäcka små förändringar i leder och därför kan ge en indikation på risk för att utveckla artropati, för att utvärdera resultatet av den svenska 'högdosregimen' för profylaktisk behandling av blödersjuka. MRT-fyndet korrelerades till ålder, blödnings, ledscore och fysisk aktivitet. Studieguppen bestod av 48 svenska manliga patienter, medelålder 25 år (intervall 12-33 år), med svår eller måttlig hemofili A eller B. Data om Hemophilia Joint Health Score (HJHS)

fanns tillgängliga och fysisk aktivitet utvärderades med ett självrapporterat frågeformulär. MRT-score registrerades i 188 leder. Tjugo av 48 patienter hade en poäng på ≥ 1 (intervall 1-13) i 31 leder varav 3/31 poäng var i knä och 28/31 i anklarna. Ingen korrelation hittades mellan antalet registrerade blödnings och MRT-poäng eller mellan HJHS och MRT-poäng. Det fanns ingen korrelation mellan den fysiska aktiviteten och antalet ledblödnings i sig, men en trend (OR 3,0) att de mest fysiskt aktiva (19/48; 39,6 %) oftare hade en MRT-poäng

på ≥ 1 med en övervikt för höger fotled. Den svenska profylaktiska modellen ger skydd mot ledartropati vid hemofili men kommer fortfarande inte att förhindra osteokondrala förändringar hos vissa patienter i ung ålder. MRT av anklarna kan signalera risk för framtida artropati och indikera behov av att modifiera den profylaktiska regimen (Haemophilia A and B - evaluation of the Swedish prophylactic regimen by magnetic resonance imaging, Haemophilia 2022 Dec 5, Online ahead of print).

Alexander Åkesson (Malmö) har utvärderat det faktum att ökad trombocytdestruktion är central i patogenesen av immun trombocytopeni, men en försämrad trombocytproduktion är också relevant och dess betydelse är den logiska grunden för behandling med trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA). Tidigare studier har associerat ökad komplementaktivering med ökad sjukdomsgrad. Dessutom har behandlingsresistens visat sig försvinna genom administrering av komplementinriktade terapier i en undergrupp av patienter. Sambandet mellan komplementaktivering och trombocytsvaret på

TPO-RA-behandling har dock inte tidigare undersökts. I denna studie togs blodprover från patienter med immuntrombocytopeni (n = 15) prospektivt före och två, sex och 12 veckor efter påbörjad TPO-RA-behandling. Plasmanivåer av komplementnedbrytningsprodukten C4d och lösliga terminala komplementkomplex bedömdes. Patienter med signifikant förhöjda baslinjenivåer av terminala komplementkomplex uppvisade oftare ett otillräckligt trombocyt svar (p = 0,04). Endast dessa patienter gavs ytterligare terapi med intravenöst immunglobulin (p = 0,02) och de svarade inte med en signifikant

ökning av antalet blodplättar under studietiden. C4d visade en signifikant (p = 0,01) förmåga att särskilja prover med signifikant terminal komplementaktivering, vilket antyder engagemang av den klassiska komplementvägen. Sammanfattningsvis var förhöjda nivåer av komplementbiomarkörer associerade med ett sämre TPO-RA-behandlingssvar. Större studier behövs för att bekräfta dessa resultat (Complement activation negatively affects the platelet response to thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia: a prospective cohort study, Platelets 2022;34:2159019).

med avancerat stadium hade färre NK-celler dessutom med en funktionellt nedsatt fenotyp. Skillnader i immunprofilen observerades hos patienter med hög tumörbörda respektive med höggradig inflammation. De flesta av dessa av-

vikelser försvann efter förstahandsbehandling. Patienter som fick strålbehandling mot mediastinum hade lågt antal T-celler under en längre period. Fynden tyder på att immunmodulering av lymfocyter i TME av cHL kan påverka immunbio-

markörer i PB (Immune Biomarkers in the Peripheral Blood and Tumor Microenvironment of Classical Hodgkin Lymphoma Patients in Relation to Tumor Burden and Response to Treatment, Hemasphere 2022;e794).

Cecilia Radkiewicz (Stockholm) har analyserat det välkända faktum att det manliga könet är förknippat med ökad risk för, såväl som sämre överlevnad av, de flesta cancerformer. Ett liknande mönster har beskrivits vid lymfom men har ännu inte utvärderats helt. I denna rikstäckande befolkningsbaserade kohortstudie användes Svenska lymfomregistret för att undersöka könsskillnader i subtypincidens av lymfom och överdödlighet hos vuxna (ålder 18-99) diagnostiserade

2000-2019. Incidensratio mellan män och kvinnor (IRR) och överdödlighetskvoter (EMR) justerade för ålder och kalenderår förutspåddes. 36795 lymfomfall identifierades, 20738 (56,4 %) hos män och 16057 (43,6 %) hos kvinnor. Män löpte signifikant högre risk för 14 av 16 lymfomsubtyper med IRR från 1,15 (95 % CI 1,09-1,22) vid follikulärt lymfom till 5,95 (95 % CI 4,89-7,24) vid hårcellsleukemi. EMR > 1 sågs vid 13 av 16 lymfomsubtyper, vilket tyder på högre mortalitet

hos män, även om endast statistiskt signifikant för klassiskt Hodgkin-lymfom 1,26 (95 % CI 1,04-1,54), aggressivt lymfom ej specificerat på annat sätt 1,29 (95 % CI 1,08-1,55) och småcelligt lymfocytärt lymfom 1,52 (95 % CI 1,11-2,07). En motsvarande analys med data från det danska lymfomregistret utfördes med jämförbara resultat (Sex differences in lymphoma incidence and mortality by subtype: A population-based study, Am J Hematol 2023;98:23-30).

KLL/Lymfom

Karin Ekström Smedby (Stockholm) och **Bengt Glimelius** (Uppsala) har medverkat i en muticenterundersökning av den förhöjda lymfomrisken hos släktingar med vanliga non-Hodgkin lymfom (NHL) subtyper, vilket tyder på delad genetisk känslighet mellan subtyper. För att utvärdera omfattningen av ömsesidig ärftlighet bland NHL-subtyper och upptäcka nya loci som delas mellan subtyper, analyserades data från åtta associationsstudier inom InterLymph Consortium, inklu-

derande 10629 fall och 9505 kontroller. Studien upptäckte 17 signifikanta loci (p < 5×10⁻⁸) för undergrupper av NHL-subtyper, inklusive ett nytt locus vid 10q23.33 (HHEX) (p = 3.27×10⁻⁹). De flesta undergruppsassociationer drevs primärt av endast en undertyp. Genetiska korrelationer mellan par av subtyper varierade stort från 0,20 till 0,86, vilket tyder på betydande heterogenitet i omfattningen av delad ärftlighet mellan subtyper. Riskpoänganalyser av etablerade loci för olika lymfoida maligniteter

identifierade starka associationer med vissa NHL-subtyper (p < 5×10⁻⁸), men svaga eller nollassociationer med andra. Även om dessa analyser tyder på delvis delad ärftlighet och biologiska vägar, avslöjar de dessutom en betydande heterogenitet mellan NHL-subtyper där var och en har sin egen distinkta genetiska germline arkitektur (Berndt SI et al. Distinct germline genetic susceptibility profiles identified for common non-Hodgkin lymphoma subtypes, Leukemia 2022;36:2835-2844).

Thomas Relander (Lund), **Mats Jerkeman** (Lund) och **Fredrik Ellin** (Kalmar) är svenska medförfattare till en rapport från nordiska lymfomgruppen. Denna studie rapporterar utfall och prognostiska faktorer vid nodalt PTCL i begränsat stadium i en binationell populationsbaserad miljö. Patienter identifierades från de danska och svenska lymfomregistren. Vuxna diagnostiserade med nodalt PTCL med begränsat stadium (stadium I-II) som behandlades med CHOP(liknande) terapi ±radioterapi mellan 2000 och 2014 inkluderades. Totalt 239 patienter med en medianålder på 62 år inkluderades; 67 % fick 6-8 cykler av CHOP(liknande) behandling och

22 % fick 3-4 cykler, varav 59 % även fick strålbehandling. Konso- lidering med autolog SCT gavs till 16 % av alla patienter. Medianuppföljningen var 127 månader med 5-års total överlevnad (OS) på 58 % (95 % KI: 53-65) och progressionsfri överlevnad (PFS) på 53 % (95 % KI: 47-59). I multivariatanalys var ålder ≥ 60 år och B-symtom ogynnsamma och ALK+ anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom var gynnsamt för överlevnadsresultat. Det sågs ingen skillnad i behandlings-specifikt resultat (3-4 cykler kontra 6-8 cykler av CHOP(liknande) ± strålbehandling). Lågriskpatienter (ålder < 60 år utan B-symtom) hade en 5-års OS på 77 % (95 % KI

67-89 %). I den aktuella studien av nodalt PTCL i begränsat stadium var överlevnaden efter kurativ intention kemoterapi +/- strålbehandling alltså sämre än för diffust storcelligt B-cellslymfom i begränsat stadium, men en undergrupp av unga patienter utan B-symtom hade mycket goda resultat. Behandlingsresultat efter 3-4 cykler jämfört med 6-8 cykler av CHOP(liknande) behandling var jämförbara (Outcome of limited-stage peripheral T-Cell lymphoma after CHOP(-like) therapy: A population based study of 239 patients from the Nordic lymphoma epidemiology group, Am J Hematol 2023 Jan 1 Online ahead of print).

Tom Mulder (Stockholm) har studerat det faktum att vid klassiskt Hodgkin-lymfom (cHL) representerar de maligna cellerna endast en liten del av tumören. Ändå skapar de en lymfocytdominerad tumörmikromiljö (TME) som stödjer deras överlevnad och tillväxt. De systemiska effekterna av denna lokala immunmodulering är inte helt klarlagda. Den aktuella studien

syftade till att karakterisera cirkulerande lymfocyter och plasmaproteiner i relation till kliniska parametrar och behandlingseffekt. Prover från perifert blod (PB) erhöles från 48 på varandra följande patienter vid diagnos och vid 2 tidpunkter efter framgångsrik primärbehandling. En-cellssuspensioner framställdes från lymfkörtelbiopsier (LN) erhållna för rutindiagnostiska ändamål. Tjugο

friska individer inkluderades som kontroller. Frekvenserna av T- och B-celler korrelerade positivt mellan LN och PB. Jämfört med kontroller hade cHL-patienter högre frekvenser av prolifererande T-celler såväl som högre uttryck av programmerad död (PD)-1 och cytotoxiskt T-lymfocytantigen (CTLA)-4 i cirkulerande T-celler och lägre naiva T-cellsfrekvenser. Patienter

immunbrister (IEI) som har en högre risk att utveckla cancer, särskilt

lymfom. De molekylära grunderna för IEI-relaterat lymfom är dock

komplexa. I detta arbete analyserades lymfom genom härrörande från 23 IEI-patienter. Sjukdomsorsakande eller associerade germline mutationer identifierades hos 14 av 23 patienter. Dessa mutationer involverade ATM, BACH2, BLM, CD70, G6PD, NBN, PIK3CD, PTEN och TNFRSF13B. 8 gener muterades på en signifikant högre

nivå i IEI-associerade diffusa stora B-cellslymfom (DLBCLs) än i icke-IEI DLBCLs, såsom BRCA2, NCOR1, KLF2, FAS, CCND3 och BRWD3. Den senare, BRWD3, är dessutom företrädesvis muterad i tumörer i en undergrupp av patienter med aktiverat fosfoinositid 3-kinas δ -syndrom. Fem genomiska mutationssignaturer upptäcktes, inklusive

2 DNA-reparationsbristrelaterade signaturer, i IEI-associerade lymfom och ett slående stort antal inter- och intrakromosomala strukturella varianter i tumör genomet hos en Bloom-syndrompatient (Genomic characterization of lymphomas in patients with inborn errors of immunity, Blood Adv 2022;6:5403-5414).

Anders Österborg (Stockholm) var nationell huvudprövare i ALPINE studien som randomiserade patienter med recidiverande eller refraktär KLL eller SLL som hade fått minst en tidigare behandling till terapi med zanubrutinib eller ibrutinib tills sjukdomsprogression eller oacceptabla toxiska effekter inträffade. I denna slutliga analys utvärderades progressionsfri överlevnad (PFS). Vid en medianuppföljning på 29,6 månader befanns zanubrutinib vara överlägsen ibrutinib med avseende på PFS bland 652 patienter (hazard ratio för sjukdomsprogression eller

död, 0,65; 95 % KI 0,49 till 0,86; $P=0,002$), enligt bedömningen av behandlande läkare; resultaten liknade de som bedömts av en oberoende granskningskommitté. Vid 24 månader var den av prövaren bedömda PFS 78,4 % i zanubrutinib-gruppen och 65,9 % i ibrutinib-gruppen. Bland patienter med en 17p deletion, en TP53-mutation, eller båda, hade de som fick zanubrutinib längre PFS än de som fick ibrutinib (riskkvot för sjukdomsprogression eller död, 0,53; 95 % KI, 0,31 till 0,88); progressionsfri överlevnad över

andra stora undergrupper gynnade konsekvent zanubrutinib. Andelen patienter med ORR var högre i zanubrutinibgruppen än i ibrutinibgruppen. Säkerhetsprofilen för zanubrutinib var bättre än för ibrutinib, med färre biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts och färre hjärthändelser, inklusive färre hjärthändelser som ledde till att behandlingen avbröts eller att patienten avled (Brown JR et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, N Engl J Med 2022, Dec 13).

MDS

Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) har medverkat i EU-MDS som prospektivt samlat in data om patienter med LR-MDS i det europeiska MDS-registret från 2008 till 2019. Kliniska, laboratorie- och dödsorsaksdata (CoD) erhöles. För att undersöka MDS-specifik överlevnad uppskattades relativ överlevnad (RS) med hjälp av nationella livstabeller. Av 2396 utvärderade försökspersoner dog 900, median OS var 4,7 år under

en medianuppföljning av 3,5 år. De vanligaste CoDs var AML/MDS (20,1 %), infektion (17,8 %) och hjärt-kärlsjukdom (9,8 %). Patienter med isolerad del(5q) med behov av transfusion av röda blodkroppar under sjukdomsförloppet hade en högre risk för dödlig hjärt-kärlsjukdom. 5-års OS var 47,3 % och 5-års RS var 59,6 %, vilket tyder på att de flesta patienter dog på grund av deras underliggande MDS. Äldre patienter (i åldern >80

år) och patienter med lägst risk var mer benägna att dö av konkurrerande orsaker. Denna studie visar att MDS och dess relaterade komplikationer spelar en avgörande roll för förloppet hos patienter med LR-MDS (Madry K et al. Cause of death and excess mortality in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS): A report from the European MDS registry, Br J Haematol, 2022 Nov 6, Online ahead of print).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) har deltagit i en undersökning som genomfördes 2020 av arbetsgruppen för infektionssjukdomar inom EBMT där hanteringen av infektion med cytomegalovirus (CMV) utvärderades. Etthundraåttio av 579 EBMT-centra (31 %) svarade. CMV-övervakning med kvantitativ PCR för CMV-DNAemi användes av 97 % av centra medan övervakningstiden varierade beroende på patientens immunåterhämtning och den pågående immunsuppressiva behandlingen. CMV-profylax för högriskpatienter användes vid 101 (56 %) av centra: letermovir i 62

centra (61 %), aciklovir/valaciklovir i 19 centra (19 %), ganciklovir/valganciklovir i 17 centra (17 %), foscarnet i 3 (3 %). Den mest använda triggern för förebyggande behandling var ett tröskelvärde på $>10^3$ kopior/ml eller $>10^3$ IE/ml. Ganciklovir/valganciklovir bekräftades som den föredragna förstahandsbehandlingen både för förebyggande och CMV-sjukdoms-terapi. CMV-cytotoxiska T-celler användes huvudsakligen vid återfall/refraktär CMV-sjukdom. Fyrtioåtta centra rapporterade CMV-refraktär/resistent infektion på grund av muterad CMV-stam. Denna undersökning visade att letermovirprofylax

används av mer än hälften av centra som använder en profylaxmetod för CMV-infektion. Hur letermovirprofylax kommer att modifiera andra viktiga grundpelare i den dagliga CMV-hanteringen, såsom frekvensen av CMV-DNAemia-övervakning och förebyggande behandling, är fortfarande en fråga för utredning (Cesaro S et al. New trends in the management of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a survey of the Infectious Diseases Working Party of EBMT, Bone Marrow Transplant 2022 Nov 17;1-6, Online ahead of print)

Per har också varit en av EBMT utvald deltagare i en expertpanel med uppgift att nå konsensus om diagnostiska och prognostiska kriterier för transplantationsassocierad trombotisk microangiopati (TA-TMA). Panelen granskade litteraturen, genererade konsensusuttalanden om diagnostiska och prognostiska egenskaper hos TA-TMA med hjälp av Delphi-metoden och identifierade framtida undersökningsinriktningar. Konsensus nåddes om fyra nyckelbegrepp: (1) TA-TMA kan diagnostiseras med hjälp av kliniska och laboratoriekriterier eller vävnadsbiopsi av njure eller gastrointestinal vävnad; dock krävs inte biopsi; (2) konsensusdiagnostiska kriterier föreslås genom att använda de modifierade Jodele-kriterierna med ytterligare definitioner av anemi och trombocytopeni; TA-TMA diagnostiseras när ≥ 4 av följande 7 kännetecken inträffar två gånger inom 14 dagar: anemi, definierad som misslyckande att

uppnå transfusionsoberoende trots neutrofiltake; hemoglobinminskning med ≥ 1 g/dL eller nytillkommet transfusionsberoende; trombocytopeni, definierat som misslyckande att uppnå trombocyttake, högre transfusionsbehov än förväntat, refraktär mot trombocyttransfusioner eller ≥ 50 % minskning av baslinjeantalet trombocyter efter fullständigt trombocyttake; laktatdehydrogenas (LDH) som överskrider den övre normalgränsen (ULN); schistocyter; hypertoni; lösligt C5b-9 (sC5b-9) som överskrider ULN; och proteinuri (≥ 1 mg/mg urinprotein-till-kreatininförhållande [UPCR]); (3) patienter med någon av följande egenskaper löper ökad risk för icke-relapsmortalitet och bör stratifieras som högrisk TA-TMA: förhöjd sC5b-9, LDH ≥ 2 gånger ULN, UPCR ≥ 1 mg/mg, multiorgandysfunktion, samtidig grad II-IV akut GVHD eller infektion (bakteriell eller viral); och (4) alla

allogena och pediatrika autologa HCT-mottagare med neuroblastom bör screenas varje vecka för TA-TMA under de första 100 dagarna efter HCT, patienter som diagnostiserats med TA-TMA bör riskstratifieras och patienter med högrisksjukdom bör erbjudas deltagande i en klinisk prövning för TA-TMA-inriktad terapi om tillgänglig (Schoettler et al. Harmonizing Definitions for Diagnostic Criteria and Prognostic Assessment of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Transplant Cell Ther 2022 Nov 25;S2666-6367, Online ahead of print).

Red.

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, benmargssuppression 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 nydiagnostiserad 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.

PP-BOS-SWE-0151, Apr-2022

 **Bosulif®**
bosutinib tabletter



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