

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2023 årgång 35



Svenska presentationer på EHA
Reserapporter från Lugano och EHA

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 dositeringsfasen. 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.

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, Profilera BMC AB
Annonser: Maria Samuelsson, [maria\(a\)profilera.se](mailto:maria(a)profilera.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
Minnesord Claes Malm	10
Kallelse Årsmöte	11
På gång i föreningen	12
Hema hos	14
Rapport diagnosgruppsmöte benign hematologi	15
Uppdaterat vårdprogram	16
Rapport från Svenska Läkaresällskapets fullmäktigemöte	18
Föreningens äldste medlem 100 år	20
Rapporter från Lugano	21
Svenska presentationer på EHA	31
Rapporter från EHA	34
Rapport från MDS möte	49
Avhandlingar	51
Aktuella artiklar	53
Kalendarium	62



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.

KONTRAIKATIONER: 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.

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 sådesvätska 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 trombos händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas nog.

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

Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter nog före och under behandling med användning av sedvanlig cancer-screening 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 uppmäna dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativ eller bullöst hudslag 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 hudslag 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.

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 månadernas 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 nog för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. Fall av hypotyroidism har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid baslinjen och därefter kontinuerligt rekommenderas.

Hälsö- 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.

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 överväga PML som differentialdiagnos 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 hjärnbiospi 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 bekräftas 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 pyrex, 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 produktresumén 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. Produktresumén uppdaterad: 24 april 2023.

Celgene AB, Tel: 08-704 71 00

2204-SE-2300004, aug

Ledare



Vår tidigare nestor vid Hematologiska kliniken Linköping Claes Malm har gått ur tiden. Claes var under alla år som kliniskt verksam i Linköping en vänlig hårt arbetande klippa som alla kunde luta sig mot. Han var dessutom en "old school" hematolog med en utomordentlig morfologisk expertkunskap som gjorde att han under en stor del av sitt yrkesliv besvarade samtliga benmärgar tagna i Östergötland, och blivande hematopatologer utbildades av Claes. Franz Rommel skriver mer om Claes i ett minnesord.

Hoppas annars att alla har fått en välbehövlig sommarvila. Hösten bjuder på Hematologidagarna i Göteborg med ett som vanligt varierat och intressant program. I samband med årsmötet skall nya styrelseledamöter väljas. Valberedningens förslag är ordförande elect: Lovisa Wennström, Göteborg, sekreterare elect: Anna Ravn-Landtblom, Stockholm, och skattmästare elect: Andreas Asklund, Östersund. Formell kallelse annonseras i detta nummer, på hemsidan i god tid, och som e-post till alla medlemmar. När detta skrivs i slutet av juli har 250 anmälningar kommit in så det kommer att finnas plats kvar för dig att anmäla dig!

Senare i höst arrangeras också 65:e ASH mötet i San Diego. Styrelsen har även till detta möte utlyst resestipendier så du kommer i nr 1 2024 kunna ta del av nya data som presenterades på mötet. I detta nummer finner du rapporter från SFH:s stipendiater till Lugano och EHA mötena. Utbildningsvärdet av dessa stipendier synes mycket stort inte bara för de som reser, utan för alla medlemmar som får de senaste rönen serverade i bra format. En kort beskrivning av svenska presentationer ges också. Tyvärr måste jag återigen konstatera att EHA:s hemsida avseende abstracts på kongressen "stinker". Det är i motsats till ASH helt omöjligt att på EHA söka på Sverige som sökord, gav bara två träffar. Går inte heller att söka på städer, universitet mm. Så en ursäkt till er vars presentation jag inte hittade genom att, antagligen inte framgångsrikt, försöka plöja igenom titeln på alla abstract.

En viktig nyhet för alla ST läkare och handledare är att EHA 31/7 publicerat en uppdatering av sitt curriculum. Harmonisering av hematologikunskaper är en del av EHA:s uppdrag. Det första steget i att harmonisera hematologiutbildningen i Europa är att fastställa de erforderliga kunskapsområdena, vart och ett med sin rekommenderade kompetensnivå. För detta ändamål publicerade EHA 2006 det första European Hematology Curriculum. Detta dokument beskriver de olika områden som hematologer förväntas täcka under sin utbildning och uttrycker de lägsta rekommenderade kompetensnivåer som en blivande specialist i hematologi bör uppnå genom en samförståndsbeskrivning av omfattningen av hematologins specialitet. Revisioner skedde 2012 och 2018, och den senaste uppdateringen är således publicerad 2023, Genom att använda EHA:s passport kan varje ST läkare lätt dokumentera och följa sin kompetens. SFH har sedan många år rekommenderat användning av dessa dokument då de är avsevärt mer detaljerade och givande än Socialstyrelsens tämligen löst formulerade målbeskrivning. Ett ifyllt passport underlättar givetvis för den som tänker sig att i framtiden söka arbete i annat europeiskt land.

SFH vill också uppmärksamma vår äldste medlem, Hans Brise, som 100 år gammal fortfarande tar del av föreningens arbete. Jan Westin bidrar med en berättelse om Hans yrkesliv och olika fritidsaktiviteter.

Förutom ovanstående kan du ta del av det som är på gång i föreningen, SLS fullmäktigemöte, nya svenska vetenskapliga artiklar och avhandlingar, rapporter från benigna diagnosgruppen och ett MDS möte, samt en uppdatering av vårdprogrammet för MCL. Jag önskar dig som vanligt en trevlig läsning,

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

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

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

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

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

**3L R/R
DLBCL**

Ta vara på möjligheten att förändra hans framtidsutsikter

Yescarta® (axicabtagenciloleucel) är en **CAR T-cellsterapi** avsedd för vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) efter två eller fler linjer av systemisk terapi.¹ Yescarta har demonstrerat en total överlevnad på 43 % efter 5 år, och är den enda CAR T för närvarande som har så lång uppföljningstid.^{1a}

TOTAL ÖVERLEVNA

**43% VID 5 ÅR FÖR
3L R/R DLBCL¹**

a. I en 60-månadersanalys (mediantid för uppföljning i studie på 63,1 månader) var medianvärdet för total överlevnad 25,8 månader med 42 patienter (43 %) fortfarande vid liv.^{2,3}

Referenser: 1. Yescarta produktresumé, fass.se. 2. Neelapu SS, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). Blood. 2023 Feb 23;blood.2022018893. doi: 10.1182/blood.2022018893. Epub ahead of print. 3. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(1): 31–42.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Yescarta® (axicabtagenciloleucel), 0,4–2 × 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XX70. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. Yescarta-behandling ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Yescarta. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med Yescarta, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Yescarta. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna. Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter infusion, och behandlas på lämpligt sätt. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08-505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 12/2022 Baserad på produktresumé:10/2022.

SE-YES-0073 Date of preparation: April 2023



Hoppas ni har haft bra semesterdagar. Efter en inledning med mycket värme har sommaren 2023 tagit nu ett abrupt slut med regn, åskväder och skyfall. Dags att fylla på vedboden, även om det inte är än höst: "Winter is coming."

Sommaren är varje år samma utmaning: Verksamheter går runt med kanske en tredjedel av läkarna och personalbemanningen utan väsentlig "produktionsreduktion". De redan långdragna utredningarna blir ännu längre och patienttrycket från akuten till hematologiska kliniker försvårar situationen. Apropos långa utredningar. Medierna berättar upprepande gånger hur eländigt läget är just nu i Sverige angående cancerutredningar. Vi dokumenterar visserligen till INCA/BCR och har SVF etablerade. Vi dokumenterar de icke acceptabla utredningstider, men ingenting händer. Ska vi verkligen acceptera att vänta 8 veckor på ett lymfkörtel PAD? 3–5 veckor på ett CT utlåtande?

Ser man det hela med den berömda "helikopterperspektivet", så blir läget ännu värre ju mer man lämnar Universitetssjukhusområdet. Allt fler sjukhus definierar sig som akutsjukhus och dit flödar många resurser. Oftast är det bara ett fåtal hematologer som ska bedriva hematologin på länsdelssjukhus som en icke prioriterad sidoverksamhet. Slutenvårdsplatser avsedda för hematologi finns inte kvar på alla sjukhus. Att ge cytostatika sker inte längre på alla sjukhus inom slutenvård.

Vi har framarbetat nationella vårdprogram för olika hematologiska diagnoser, men vem kontrollerar egentligen om dessa nödvändiga krav uppfylls för att kunna driva hematologi som "vård-i-världsklass"? Har vi möjlighet att kunna använda de läkemedel som rekommenderades enligt vårdprogrammen? Finns kvalificerad personal?

De nya effektiva behandlingarna genererar mer överlevnadstid med oftast god bibehållen livskvalité för patienter, men det kostar. Men vad skulle förbättra läget? Inte minst när vi ser att 50- och 60-talister som snart kommer kräver vara insatser. "Si vis pacem, para bellum". Det är dags att vakna. Vi behöver initiera en direkt dialog med beslutsfattande politiker och sjukhusledningarna. SfHem har t.ex. varit med på ett givande "Cancerhearing 2023" på regeringskansliet i Stockholm i slutet av mars i år. Sådana möten behöver vi även på regions- och sjukvårdsregionsnivå, där vi bl.a. ska framföra de lyckade initiativen på det lokala planet t.ex. Chemo-att-home i Lund som ett lysande exempel.

Nu ser vi fram emot Hematologidagarna i Göteborg med spännande föreläsningar i ett givande miljö. Önskan om klimatvänliga resor till kongresser finns och vi fortsätter uppmuntra till tågburna resor till Göteborg.

Franz Rommel
Ordförande



sanofi



VILKEN DIAGNOS HAR VI?

Spela och upptäck
de avgörande observationerna
för att ge rätt diagnos.

Skanna QR-koden
eller gå till **www.
go-doctor.eu/SE**



MAT-SE-2300149 (v1.0) 03/2023



Claes Malm

1945-06-20 - 2023-07-11

Som representant för hans arbetskamrater på hematologiska kliniken i Linköping, där han har tillbringat de flesta år av sitt yrkesliv, vill jag berätta för er vem vi förlorade. Vem var han egentligen, mannen vilken vi har tillbringat flera år, ibland decennier med, med ett gemensamt syfte; att hjälpa människor som har drabbats av allvarliga hematologiska sjukdomar.

Vem var Claes? Han var grubblande, stoisk, orubblig, plikttrogen. Med oändligt tålamod, nästan aldrig upprörd. Spiritus rector, en ledande och inspirerande lärare för alla hematologer som arbetade eller gick sin utbildning i Linköping. Alltid beredd att utbilda och ge råd. Han var väl känd i hela Sydöstra Sjukvårdsregionen - Östergötland, Jönköping och Kalmar län - och i de svenska/nordiska arbetsgrupperna för kronisk myeloisk leukemi, myeloproliferativa neoplasmer och stamcellstransplantation som han aktivt medverkade i. Detta resulterade i ett flertal publicerade vetenskapliga artiklar.

Claes var otroligt påläst. Han var inte en sådan kollega som alltid framförde sin egen åsikt utan snarare lite tystlåten. Men de gånger det behövdes i avgörande, svåra, patientdiskussioner tog han milt till orda och berättade klart och koncist för oss alla andra vad som var den bästa och korrekta vägen att gå. Presenterade man ett utrednings- och behandlingsförslag för honom och han instämde, så fick man ett milt leende. Han präglar oss än idag med sina principer:

- Fatta aldrig ett allvarligt beslut om en patient om du inte har träffat denne.
- Vet vi vad patienten vill?

Hans ostillbara och omätliga vetgirighet gick långt över medicinens gränser. Hans ögon strålade ännu mer när han kunde berätta om sina rosor i Falsterbo, sina segelturer på Åsunden eller tvärs över till Skottland tillsammans med sina nära. Och om vädret var bra, sin motorcykeltur från Norrköping till Linköping.

Många vill bli läkare idag, men inte alla vill vara läkare. Claes var en läkare.

Han kom tidigt till Linköping och gick inte hem när arbetspasset var slut. Han gick hem när han var klar med sitt arbete. Och för att förstå hur han älskade sitt yrke vill jag berätta en anekdot. När han var 70 frågade jag, om han inte vill minska lite på sin arbetstid och ta åtminstone fredagarna ledig. "Jo, det kan jag tänka mig". Sen kom han trots detta på fredagarna till sin expedition, men han bytte inte längre om till yrkeskläder. Och inte ens 2 veckor senare kom han strålande som en gosse till mig med glädje i ansiktet. "Franz, har du sett? Östgötatrafiken har nu satt in en buss kl. 19:30 så att vi inte behöva stressa till bussen."

I mars 2020 slutade Claes, 74 år gammal, att åka 2 till 3 gånger per vecka till oss, vilket framför allt orsakades av Covidpandemin.

Claes gjorde aldrig mycket väsen av sig själv. Han ställde upp när man behövde honom. Vi saknar honom.

Franz Rommel för kollegorna,
Hematologiska kliniken,
Universitetssjukhuset Linköping

Kallelse till årsmöte i SFH

torsdagen den 5/10 2023 kl 14.00
Posthotellet, Drottningporten, Göteborg

§1 Val av ordförande och sekreterare för mötet

§2 Val av justeringspersoner (2 st)

§3 Styrelsens verksamhetsberättelse

§4 Ekonomiskt bokslut

§5 Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet

§6 Val av styrelseledamöter, se valberedningens förslag

§7 Val av revisorer, se valberedningens förslag

§8 Val av valberedning

§9 Val av ledamöter till Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling

§10 Årsavgiftens storlek

§11 Nästa årsmöte

§12 Övriga frågor

Varmt välkomna önskar styrelsen!

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

Ordförande elect: Lovisa Vennström, Göteborg (mandatperiod 1+2+1* år)

Sekreterare elect: Anna Ravn-Landtblom, Stockholm (mandatperiod 1+2 år)

Fyllnadsval skattmästare elect: Andreas Asklund, Östersund (mandatperiod 1 år**; därefter ordinarie mandatperiod 1+3 år)

*adjungerad "past-president" efter mandatperiodens utgång

** fyllnadsval då ordinarie skattmästare avslutar uppdraget om 1 år i stället för 2 år, ny/omval nästa årsmöte för ordinarie mandatperiod)

Revisorer:

Per Axelsson, Helsingborg (omval 1år)

Anna Lübking, Skånes Universitetssjukhus (omval 1år)

Styrelsens förslag till valberedning:

Bertil Ugglå (omval 1år), Gunnar Juliusson (omval 1år), Kristina Myhr Eriksson (omval 1år)

På gång i SFH

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

Hematologidagarna i Göteborg den 4-6/10

Med Sigrún Einarsdóttir i spetsen för fortbildningsutskottet och Inger Andersson i fortbildningsutskottet för sjuksköterskorna fyllt ett program till bredden med kliniskt viktig hematologi, för alla medlemmar, runt om i landet. Nytt för i år är att vi startar med en läkarlunch onsdagen. Bland annat kommer Diagnosgrupperna representeras och Magdalena Kättström och Janaki Brolin kommer att hålla i sessioner om Choosing Wisely respektive EHA. Läs mer på annan plats i denna tidning och boka in årets höjdpunkt – sista anmälningssdag 18:e september.

Årets utbildningsinsats

Nominera den kollega som du tycker förtjänar denna utmärkelse senast 30/9.

Motivera varför på några rader i ett mail till sekreterare@sfhem.se

Digital föreläsningsserie fortsätter

Föreläsningsserien som riktar sig till både ST-läkare och specialister lockar många deltagare. Anneli Enblom – Larsson fortsätter att driva och förvalta detta – datum och ämnen hittar du på sfhem.se. Om du har tips om föreläsare eller önskemål på ämne – maila sekreterare@sfhem.se

Best of Lugano

Best of Lugano kommer att sändas från Uppsala en eftermiddag i höst.

Håll utkik efter datum på hemsidan och i nyhetsbrev.

Specialistexamen

Tack vare alla kollegor som ställer upp så kommer det i år igen att erbjudas muntlig examination för

dem som skrivit SFHs tentamen och därefter uppmärksammas på middagen vid Hematologidagarna i Göteborg.

ST-utbildning

ST-utskottet, under ledning av Daniel Moreno Berggren, har under året jobbat med att uppdatera innehållet på hemsidan. Man utvecklar också ST-kurserna som numer kan variera i längd beroende på kursinnehåll. Detta har skett tack vare att tidigare kursdeltagare nogsamt fyllt i utvärderingar och vi strävar efter att förbättra enligt önskemål. Den kurs som läggs i anslutning till Hematologidagarna kommer dock alltid att vara måndag lunch till onsdag lunch.

Stipendier

SFH har under året satsat på stipendier med många sökande som vi kunnat bevilja resebidrag och några reseberättelser kan du läsa i detta nummer. Glädjande nog finns fortfarande några med löpande ansökningstid kvar att dela ut så om du önskar åka på ett möte, askultation eller kongress – läs mer på hemsidan.

SFHs ekonomi

Skattmästare Thomas Silfverberg har tillsammans med skattmästare emerita Cajsa Jönzén under de senaste två åren lagt ned ett stort arbete på att strukturera upp och förvalta föreningens ekonomi – kom till årsmötet för att höra hur!

SFHs hemsida

Styrelsen, tillsammans med Jan och Maria Samuelsson, håller på med ett projekt att förnya och "bygga om" hemsidan inklusive mobilvänlig version/app – har du idéer om funktionalitet eller innehåll - kontakta sekreterare@sfhem.se

Emma Lennmyr

imbruvi^{ca}® + venetoklax
(ibrutinib)

IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Den första, tidsbestämda, kemofria kombinationsbehandlingen i tablettform i 1L KLL.^{1–3}

Läs mer på
Janssenmedicalcloud.se



Referenser: 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) produktresumé, 11/2022, www.fass.se. 2. Kater AP, et al. NEJM Evidence. 2022; doi:10.1056/EVIDoa2200006. 3. Wierda G, et al. Oral abstract presented as ASCO 2022. #7519.

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinasshämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).
Beredningsform och styrka: Kapsel: Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. 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 recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax 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 venetoklax för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklax. Se produktresumén för venetoklax för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA

administreras före anti-CD20-terapi om de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvi^{ca} 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 kemolimmunoterapi. 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

pharmacyclics®
An AbbVie Company

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Hema hos 5 frågor till...



Moa Nellbring
ST-läkare
Helsingborgs sjukhus

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Högst troligen en Amyloidospatient (inväntar slutsvar) och den första jag diagnostiserat själv i sådant fall.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag är Biomedicinsk analytiker från början och har hela tiden fascinerats av hematologin. Jag älskar att det är både smalt och brett på samma gång. Spännande sjukdomar, komplexa sätt att ställa diagnos, häftiga behandlingar och det händer nya saker hela tiden. Hur kan man inte vilja bli hematolog!?

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Mina två första handledare/kollegor på Hematologen Ängelholms sjukhus, Anneli Cervin och Maria Sandhall. De fick mig att älska hematologi ännu mer och inse jag valt rätt. Deras sätt att arbeta med noggrannhet, kunskap och att hela tiden se hela perspektivet är otroligt inspirerande.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag tror att många av våra behandlingar är utbytta till nya och kanske att cytostatika är ett minne blott eller i alla fall mer ovanligt. Jag skulle inte bli helt



Hege Garelius
Överläkare
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Jag hade ett efterlevnadssamtal via teams med en ung man där hans mamma hade dött, multisjuk. Krävande samtal med en man som letade efter en anledning att lägga skulden på någon för mammans död.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag tycker om bilder, och jag tycker om de färgerna man ser i May Grünwald Giemsa färger, rosa, blått, turkos... I Norge där jag började min bana är det ju fortfarande rutin att hematologerna själva bedömer utstryk. Sen tycker jag också om människor! Jag tycker om komplexiteten i hematologin, att vi botar några, men också följer några till slutet.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Min förebild var överläkare Kjell Arne Grøttum som jag träffade för hundra år sedan när jag läste medicin i Tromsø. En super doktor; kunnig, inte påträngande, engagerad. Siste gången jag träffade honom var på EHA när han var 70 år: "Nu ska jag hem och starta hospice!", sa han.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Mer och mer riktad behandling, mer läkemedel som slutar på -ib, -cel och -mab, mindre cytostatika.

förvånad om där skett förändringar på hur vi delar in och namnger våra sjukdomar.

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

Under benmärg - "jaha och vad gör du på date nr 2?"

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Vi har många riktlinjer etc som hjälper oss men i slutändan gäller det att tänka brett och utanför boxen. Inget är sig likt den andra och det händer så otroligt mycket nytt hela tiden.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Jag har två små barn och precis haft två långa perioder med föräldraledig på deltid. Just nu hade jag gjort detsamma, dvs jagat mina barn på olika lekplatser och lekställen. När de är större blir nog svaret att åka på långresa och upptäcka världen.

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

Försök ha en arbetsplats med en bra chef. En bra chef är viktigt för att trivas. När detta inte går, se till att omge dig av bra kollegor. Umgås med dina kollegor, det skapar en bra arbetsmiljö.

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

Min man, som jag helst vill hinna umgås mer med.

Men fortfarande kommer patienterna att dö av sin hematologiska sjukdom, så vi måste fortfarande ha en viss palliativ kompetens.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Det är ju patienterna, från alla lager i samhället. Man måste alltid vara beredd på något annat, vad nu det är.

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

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

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Spetskompetens i kombination med normalt vett och förstånd. www

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Sist jag var ledig i mer än 6 månader var jag mam-maledig. Jag upptäckte då att det var underbart att jobba i trädgården samtidigt som dottern sov i vagnen. Jag blir ju pensionär om inte alltför många år, så detta funderar jag på ofta. Jag drömmer om att åka någon plats vid havet och bara låta tankarna och kreativiteten komma. - eller göra klart allt det jag inte hinner?

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

Allt är inte ditt fel när det går galt. Det tar tid att lära sig och att bli trygg, och det är ett privilegium att vara i den positionen att man kan fråga äldre kollegor om allt -så gör det! Man kan bara göra så gott man kan.

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

Det är alltid trevligt att träffa Kristina Myhr Eriksson!

Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.

Benign hematologi årsmöte

Två fina soliga dagar i maj träffades Svenska gruppen för benign hematologi i Svenska Läkarsällskapets lokaler för att hålla det första årsmötet tillsammans med en utbildningsdag. Mötet inleddes med en sammanfattning av gruppens arbete sedan bildandet i höstas, där en uppdaterad version av riktlinjerna för ITP publicerades i april och gruppen som arbetar med riktlinjer för Sicklecellssjukdom har kommit en bra bit på väg.

Gruppens första årsmöte förlöpte utan några större överraskningar och stadgar fastställdes. Nuvarande styrgrupp som utgörs av Cecilia Karlström (ordf), Marcus Fager Ferrari (sekr), Bertil Uggle (ledamot), Christian Kjellander (ledamot) och Alexandros Arvanitakis (ledamot). Tanken väcktes om att nästa utbildningsdag ha forskningsinriktning, gruppen var överens om att det är viktigt att verka för mer aktiv forskning och fler studier för denna patientgrupp.

En annan sak som diskuterades var gruppens namn. Internationellt pågår en diskussion huruvida beteckningen benign hematologi är rättvisande eller om dessa diagnoser istället skulle kallas klassisk hematologi eller icke-malign hematologi. Vi enades om att än så länge behålla gruppens namn och bevaka den internationella diskussionen. Jag kunde ett par veckor senare rapportera live från EHAs opening ceremony att EHA föredrar "non-malignant hematology". För vår del har inga beslut fattats och fortsättning följer...

Efter själva årsmötet tog ett febrilt arbete vid där Sicklecellsgruppen arbetade vidare med de påbörjade riktlinjerna och en ny grupp bildades som ska arbeta med riktlinjer för autoimmun hemolys, helt enligt tidigare lagd tidslinje. Hemolysgruppen kommer att rekrytera ytterligare medlemmar närmaste tiden. Målet är att dessa riktlinjer ska vara klara våren 2024.

Dagen avslutades med en mycket trevlig middag där diskussionerna fortsatte.

Tisdagen var utbildningsinriktad och vi fick höra tre spännande föredrag. Först ut var Helena Gustavsson (Gävle sjukhus) som berättade om Hb Gävle och vi fick även lära oss om P50-analys. Sedan berättade Sigbjørn Berentsen (Haugesunds sjukhus, Norge) på länk om CAD/CAS (Cold agglutinin disease/Cold agglutinin syndrome). Detta var mycket intressant både med tanke på det kommande arbete med svenska riktlinjer, och föreläsarens stora erfarenhet inom ämnet. Sist ut fick vi njuta av veteranen Jan Palmblad (Karolinska Universitetssjukhuset) och en engagerande föreläsning om neutropeni. Professor Palmblad (som fortfarande arbetar kliniskt!) har varit med och skrivit alldeles nytvå europeiska riktlinjer för neutropeni hos barn och vuxna.

Sammanfattningsvis var det ett mycket lyckat möte och vi ser fram emot fortsatt arbete i gruppen efter en välförtjänt semester!

Vid pennan
Cecilia Karlström (Ordförande)

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

Uppdaterat vårdprogram

Vårdprogrammet för mantelcellsymfom har fastställts av RCC 230627. Nytt i denna version, som är den tredje uppdateringen av **MCL-vårdprogrammet**, är framför allt följande:

- Rekommendation om att utföra analys av *TP53*-mutation vid diagnos och vid återfall. I tillägg till MIPI och proliferationsmarkören Ki-67 har betydelsen av en stor mängd genetiska avvikelser studerats, inklusive whole genome sequencing, men dessa metoder är ännu inte i praktiskt rutinbruk. I synnerhet innebär mutation av *TP53* en avsevärt försämrad prognos. Mutation av *TP53* förekommer vid diagnos i ca 11-25 % och ökar vid återfall till ca 45 %, och innebär en avsevärt försämrad prognos.

- Nyheter avseende recidivbehandling – ibrutinib förespråkas vid första recidiv, och brexu-cel vid recidiv efter BTK-hämmare. För patienter som tidigare behandlats med ibrutinib eller annan BTK-hämmare, är fortfarande den mest effektiva behandlingen CAR-T i form av brexucabtagene autoleucel (brexu-cel). Brexu-cel är i Sverige godkänt för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare). Riktlinjer för behandling med brexu-cel har utarbetats av den svenska RCC-CAR-gruppen. CAR-T-cellbehandling skall endast administreras av kvalificerade centra och föregås av nationell MDK.

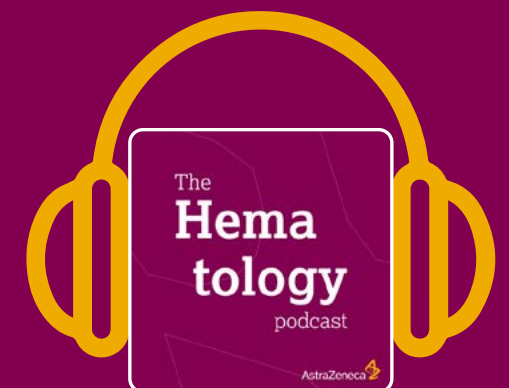
Nytt poddavsnitt IGHV vid KLL



Dr Paolo Ghia,
professor i medicinsk onkologi
vid Universitetet Vita-Salute
San Raffaele i Milano



Dr Richard Rosenquist Brandell,
professor, ÖL i klinisk genetik vid KI
och Karolinska Universitetssjukhuset
i Stockholm



Vad menas med omuterad respektive muterad IGHV?
Hur fastställs IGHV-mutationsstatus? Vad är den kliniska betydelsen av IGHV-mutationsstatus för patienter med KLL? Välkommen att lyssna till en intressant diskussion!
Avsnittet är 22 min långt.

SE-14198-07-23-ONC

AstraZeneca AB | Solnavägen 3 | 113 65 Stockholm | 08 553 260 00 | www.astrazeneca.se

AstraZeneca

Rapport från Svenska Läkare-sällskapets fullmäktigemöte

Svenska Läkaresällskapets fullmäktigemöte hölls i slutet av maj och SFH deltog med tre mandat. Fullmäktige fastställer bland annat riktlinjer för SLS verksamhet och genomför val. I år fanns möjlighet att följa mötet både fysiskt och digitalt, det är tydligt att det finns ett värde att ses fysiskt i dessa sammanhang. Mötet startade med att SLS ordförande Tobias Alfvén föredrog verksamhetsberättelsen för tiden under 2022 och belyste då tre prioriterade frågor som SLS verksamhet arbetat med: läkares fortbildning, vård efter behov och professionens roll i utvecklingen av hälso- och sjukvård. Arbetsgrupper inom de prioriterade områdena, exempelvis utredningen som gjorts av kunskapsstyrningssystemet samt arbetet med "välj vård klokt", redogjordes för. Aktuella frågor av vikt för alla medlemsföreningar diskuterades och ni kan läsa mer om gruppernas arbete på SLS hemsida. SLS har även arbetat vidare med att öka kommunikationen med medlemsföreningarna och förbättra möjligheterna för oss att påverka SLS verksamhetsplanering samt prioriteringar, vilket var önskemål som framkom vid fullmäktige 2022. Den föreslagna verksamhetsplanen

för 2023–2024 antogs där SLS bl.a. ska ha särskilt fokus på forskning och fortbildning, vårdplatsbristen, vård efter behov och att stärka professionens roll i utvecklingen av hälso- och sjukvården.

Liksom vid tidigare möten skapade vissa motioner intressanta och viktiga diskussioner, framför allt där styrningen av sjukvården avhandlades samt hur SLS kan utreda och påverka åt ett håll som gagnar vår profession (och samhället). Här har medlemsföreningarna som närvarar på mötet, genom sina mandat, direkt möjlighet att påverka hur motionerna behandlas. I dessa diskussioner framkommer vikten av den gemensamma och specialitetsöverskridande plattform som samarbetet via SLS utgör och där det numera är 54 medlemsföreningar som har möjlighet att påverka. För att använda denna plattform på rätt sätt, där tydligt påverkansarbete kan ske inom viktiga frågor, krävs att vi medlemsföreningar är aktiva för att påverka prioriteringar och riktningar inom SLS. SFHs styrelse prioriterar därför ett fortsatt engagemang gentemot SLS verksamhet.

Magdalena Kättström

Glöm inte att anmäla er till Hematologidagarna i Göteborg

Det finns fortfarande några platser kvar, sista anmälningssdag är 18/9.

Jag hoppas vi ses. Varmt välkomna!

Sigrun Einarsdottir, lokalt ansvarig

för hela fortbildningsutskottet

NYHET

CALQUENCE – NU SOM TABLETT SAMT UTÖKAD SUBVENTION

Calquence är nu godkänd som tablett och kan administreras samtidigt med läkemedel som reducerar magsyran t.ex PPI, antacida eller H2-receptor antagonister samt är även subventionerad som ensam behandling för patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV-gen eller med kromosomavvikelsen 11q-deletion.¹

Doseringen är en 100 mg tablett två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet¹

AstraZeneca erbjuder kunskap och vill gärna ha möjlighet att dela den digitalt. För att det ska vara möjligt behöver vi ett samtycke, din tillåtelse att AstraZeneca kan lagra samt använda den e-post för elektronisk information och kommunikation inom ditt område.



För att registrera dig, vänligen skanna QR-koden och ange dina uppgifter online

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

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

Senaste översyn av produktresumén: 2023-04-06
För ytterligare information och priser se: www.fass.se
AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

Referens: 1. Calquence®(akalabrutinib) Summary of Product Characteristics www.fass.se

Föreningens äldste medlem 100 år

Hans Brise, född 1922, föreningens äldste medlem, fyllde förra året 100 år. Hans är från Blekinge, född och uppvuxen i Karlshamn, tog studenten i Kristianstad, läste medicin i Lund och tog sig sedan till Göteborg, där han hos Leif Hallberg 1962 disputerade på avhandlingen *Experimental studies on oral therapy* med Lars Engstedt som opponent. Jag tror hans arbeten var rätt uppmärksammade, de var bland de första att använda den dubbelisotopteknik, som Leif Hallberg och Lennart Sölvell utvecklat för att studera järnabsorptionen under olika betingelser. Efter avhandlingsarbetet sökte sig dock Hans till den breda internmedicinska verksamheten med förordnanden som överläkare i Karlskoga, Avesta och slutligen i Skellefteå.

Riktigt klar över hans fortsatta yrkeskarriär blir jag inte, men han var under en lång period bosatt i Frankrike, där han utvecklade sin konstnärliga förmåga; han målade i både olja och akvarell, landskapsmotiv, främst från Provence och Normandie, men också från hembygden och fjällen. Under åren ställt ut både i Stockholm och i Karlshamn. Han målade också från sin stuga i Ammarnäs. Från nätet kan man hämta att han under många år var aktiv i klimatfrågor, bl.a. i ett nätverk *Klimatsans: Sans och vett med fakta och logik om klimatet*. Från 2012 är han åter i hemorten och bor i ett äldreboende i Karlshamn.



Foto: Sture Åström

Efter många om och med får jag småningom kontakt med Hans per telefon. Han hör lika dåligt som jag, men vi kan ändå samtala hyggligt. Han låter påtagligt vital, men är glömsk och kan inte bidra med så mycket minnen från sitt yrkesliv. Men han kommer ihåg både tiden i Göteborg och de många åren i Skellefteå med stor glädje. Målandet har han fått släppa, de flesta kollegor han kände väl har gått bort, han har några få kontakter i närheten. Han blir glad över att prata med mig och säger att han säkert skulle komma ihåg mera, det blir så "när någon talar om gamla tider", det är inte så många som gör det. På min fråga, vad som gör att han i alla år betalt medlemsavgift i Hematologföreningen säger han "det var väl när jag hade disputerat, så var det naturligt att gå med, sedan har det nog bara blivit så, betalningen har gått med." Men han säger sig läsa OHE när den kommer. Jag önskar honom Lycka till och han har inget emot att vi skriver en rad i tidningen om honom.

Jan Westin



Rapporter från ICML i Lugano

CNS lymfom och strålbehandling

Under ICML 2023 fokuserade jag lite extra på CNS-lymfom samt strålbehandling. Här följer en sammanfattning av det som för mig var mest intressant under kongressen. **Dr Cwynarsky** höll ett mycket bra föredrag om behandling av primärt samt sekundärt CNS-lymfom. Inga stora nyheter presenterades, men föredraget gav en mycket fin sammanfattning av dagens kunskap; CNS lymfom utgör en utmaning på flera sätt. Det är en aggressiv sjukdom som kräver intensiv behandling. Patienterna är ofta äldre/sköra och kan ha svårt att tolerera behandlingen. En extra utmaning består i att de läkemedel man vill använda skall kunna passera blod-/hjärnbarriären. Dessa faktorer måste man ta hänsyn till vid val av behandling. Patienter bör om möjligt erbjudas deltagande i kliniska studier.

Primärt CNS lymfom (PCNSL)

Förstahandsval för induktion hos patienter <70 år bör vara MATRix, som vid tillägg av konsolideringsbehandling ger 71 % 7-års OS. Även annan

behandling inkluderande högdos MTX (>3g/m²)+ Cytarabin kan ges om behandlande läkare är mer förtrogen med detta. Konsolideringsbehandling ökar OS, och autolog SCT är ett bättre alternativ än konsoliderande kemo utifrån IELSG43 där man jämförde R-DeVIC mot autoSCT. Studier visar sämre resultat av konditionering med BEAM jämfört tiotepa-baserad konditionering. Helhjärnsbestrålning rekommenderas ej om man har möjlighet till autoSCT pga de neurotoxiska biverkningarna.

Bäst prognos vid relaps har autoSCT. Om >3 år har gått sedan MTX-innehållande behandling, kan detta provas igen. Annars rekommenderas ifosfamid baserad behandling (R-IE, RICE, DeVIC). Helhjärnsbetstrålning kan provas, men median OS är endast 8 månader (32 patienter, IELSG32). Patienter som inte förväntas tolerera den mest intensiva behandlingen bör erbjudas behandling innehållande Mtx, då detta visar bäst resultat i meta-analyser. Tyvärr finns lite resultat från kliniska studier för patienter >70 år. Ett undantag är MARTA-studien som inkluderade patienter >65 år, och dessa behandlades med

R-Mtx/AraC x 2 och därefter autolog SCT, ända upp till 80 år! 71 % nådde autolog SCT, och resultaten avseende TRM och post-induktion mortalitet var jämförbara med yngre patienter, vilket indikerar att detta kan vara ett behandlingsalternativ för äldre patienter som är aktuella för autolog SCT, men som inte bedöms tåla MATRix som induktionsbehandling.

Flertalet underhållsbehandlingar diskuterades, men pga få studier inom området finns ingen tydlig riktlinje för vad som skall användas. Utifrån PRIMAIN studien används konsolideringsbehandling med procarbazine i 6 månader efter induktion med R-MP (Rituximab-MTX-procarbazine), 2-års OS 50 %. Temozolamid efter Mtx-cytarabin induktion har visat 2-års OS 56 %. För patienter som ej är aktuella för SCT kan även orala alkylere vara ett alternativ som underhållsbehandling.

HIV-patienter med CD4+ celler <50 har ökad risk för PCNSL. Standard of care är fortsatt induktionsbehandling följt av AutoSCT. Då sjukdomen är av annan entitet med tanke på HIV, har man visat att dessa patienter kan, tillsammans med antivirala läkemedel, svara bra på mindre intensiv behandling. Den enda hittills prospektiva studien som utförts inkluderade 12 patienter som behandlades med R-MTX. 67 % var i CR efter 2 år. Möjligen kommer dessa patienter i framtiden behandlas på annat sätt än patienter utan HIV.

Sekundärt CNS Lymfom (SCNSL)

De novo sjukdom (nydiagnosticerad sjukdom både systemiskt samt i CNS); MARIETTA-regim rekommenderas, men kan vara svår att tolerer för många patienter. (3 kurer MATRix + 3 kurer RICE (rituximab-etoposid-ifosfamid-carboplatin). I studien tilläts R-CHOP upp till två kurer som debulkning. Som alternativ för äldre/sköra patienter finns R-CHOP + MTX, som ger liknande resultat som mer intensiv behandling för denna grupp, pga större behandlingsrelaterad mortalitet som tar bort den positiva effekten av mer intensiv behandling.

Relaps i enbart CNS

Även här rekommenderas MARIETTA-regim, alternativt MATRix, + auto SCT med thiotepa baserad konditionering. Vid låg ECOG rekommenderas reducerad cytarabindos redan från första kuren. Om patienten ej tål ovanstående kan man ge R-MTX-cytarabin, framför allt till patienter >70 år. Tillägg av cytarabin till R-Mtx förbättrar outcome (2 år OS 54 vs 44 %).

Synkron relaps (både systemisk samt CNS)

2 år PFS 14 %, dvs mycket dålig prognos. Målet bör vara auto SCT som ger bäst chans till långvarigt resultat. Systemisk behandling med ex R-ICE, R-DHAP för att nå autoSCT.

Autolog SCT är SOC som konsolidering även för PCNSL, och man bör sträva efter att alla patienter genomgår autoSCT om de bedöms tåla detta. Även patienter med partiell remission på MR/PET har nytta av SCT, med liknande outcome som patienter i CR. Helhjärnsbestrålning kan övervägas till patienter som ej uppnått CR. Ger dock ingen säker effekt för patienter med progressiv sjukdom, med vilka man sannolikt skall diskutera ren palliation.

Nya läkemedel prövas för behandling av CNS-lymfom. Fas 1 studier av Ibrutinib i kombination med R-Mtx visade respons hos 12/15 patienter, median PFS 4,8 månader. Dvs bra men kortvarigt resultat. Det pågår f.n studier med bla Zanabrutinib. BTK-hämmare bör alltid ges i kombination med annat läkemedel för bäst effekt. Behandling med CAR-T-celler intravenöst eller intraventrikulärt har visat lovande resultat i tidiga studier. Långtidseffekt samt långtidsuppföljning avseende kognitiva biverkningar behöver undersökas ytterligare, flertalet studier pågår (se nedan i CAT avsnittet).

CNS profylax

CNS-IPI ger en indikation på vilka patienter som bör erbjudas CNS-profylax. Störst riskfaktor, obe-roende CNS-IPI score, är lokalisation av systemisk sjukdom. Patienter med sjukdom i bröst, livmoder, testiklar, njurar, binjurar samt epiduralrummet bör erbjudas profylax. Studier har inte visat någon skillnad mellan att ge profylax (Mtx) i slutet av behandlingen jämfört med om man ger det inbakat frontline.

Bra översikt finna att läsa - Khawaja J, Cwynarski K, Management of primary and secondary CNS lymphoma. *Heamtol Oncol.* 2023;41 /S1:25-35.

Dr Roschewski presenterade data från fas 2 studie av TEDDi-R (Temozolomide, etoposide, liposomal doxorubicin, dexametasone, rituximab) för behandling av sekundärt CNS lymfom. Patienterna började med enbart ibrutinib i två veckor, och de som svarade på ibrutinib (>20 % minskning av tumör) fortsatte med TEDDi-R under resterande del av behandlingen. Övriga patienter fick enbart TEDD-R. Resultaten var betydligt bättre för de patienter som

initialt svarade på ibrutinib (1-år OS 54 vs 17 %), indikerande att det sannolikt finns patienter som tjänar på tillägg av BTK-hämmare. Studien visar också på att vi i är på väg mot än mer individualiserad behandling, något som patienterna kommer att tjäna på, men som ställer högre krav på oss som behandlande läkare.

Strålbehandling

Inom strålbehandling bjöds det på flertalet intressanta presentationer. Många presentationer på ICML berörde CAR-T behandling på något sätt, och så även inom strålbehandlingen.

Den första eftermiddagen på kongressen ägnades åt strålbehandling och dess mekanismer tillsammans med immunterapi och ffa CAR-T behandling. Vi är i ett skifte där vi inte enbart skall se strålning som behandling med sikte mot tumörreduktion/bot, utan även som priming för att förstärka effekten av immunmodulerande behandling. Fortfarande är inte exakta mekanismer för den synergistiska effekten klarlagda, men det handlar bla om förändringar i mikromiljön i tumören som ger en effektivare aktivering av immunförsvaret. **Dr Imber** höll en presentation med syfte att försöka klarlägga hur strålbehandling skall användas i kliniken tillsammans med CAR-T. Det finns ännu inga tydliga riktlinjer för dosering av strålbehandling vid bridging inför CAR-T. Studier använder allt mellan 2Gy x 4 till 2Gy x 20. Vanligast är att använda 20-30Gy. Tidiga data pekar mot en fördel för större strålfält och att stråla på fler ställen om det finns spridd sjukdom. Om strålning används enbart som priming tyder data på att TBI har en fördel över fokal strålning. Det pågår både preklinisk- samt klinisk forskning inom området, så i framtiden kommer vi veta bättre vilka patienter som gynnas av strålbehandling tillsammans med CAR-T, och även på vilket sätt strålbehandlingen skall ges för bäst effekt.

Under COVID-pandemin presenterade ILROG råd för hur man kunde hantera strålbehandling vid resursbrist. Framför allt innebar detta hypofraktionerad behandling, dvs högre stråldoser (oftast 3-8Gy/fraktion) vid färre stråltillfällen. I vissa fall rekommenderades även lägre total stråldos. Syftet var att minska antal sjukvårdbesök för patienterna. Dr Yang presenterade data insamlade under COVID-pandemin där man använt hypofraktionering. Man såg i många fall likvärdig effekt samt i stort sett likvärdig biverkansprofil som vid traditionellt doserad strålbehandling. Detta behö-

ver undersökas ytterligare i framtida studier, men kan innebära färre resor till sjukvården för patienterna, samt att resurserna avseende personal och teknisk utrustning kan användas effektivare. Det innebär även att tiden för bridging vid CAR-T kan förkortas.

Dr Yahalom presenterade data av användandet 4Gy x 1 ("big boom") istället för 2Gy x 2 ("boom-boom") vid follikulärt lymfom. Ingen signifikant skillnad kunde ses i resultat eller korttidsbiverkningar. Långtidsuppföljning behöver göras för att säkerställa resultaten, men utifrån aktuella data verkar det vara effektivt att använda 4Gy x1 som alternativ till 2Gy x 2.

Man har tidigare sett att tillägg av CD-20 antikropp har en synergistisk effekt vid behandling med Rituximab + stråldos 2Gy x 12 vid follikulärt lymfom. **Dr Herfarth** presenterade data från en fas 2 studie (GAZAI); lågdos strålbehandling 2Gy x 2 med tillägg av Obinutuzumab (1000mg v 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16) i tidiga stadier av follikulärt lymfom. Efter 18 veckor var 87 % av patienterna PET-negativa. (PET-positiva patienter fick ytterligare 2Gy x 18 v. 20-23). Längre uppföljningstid behövs, men hittills är resultaten mycket lovande. Studien visar dessutom trenden mot att behandlingar i större utsträckning styrs av behandlingssvar.

Dr Dabaja presenterade data som visar att hög stråldos (>30Gy) samt bestrålning av >15 % av benmärgen av benmärgen sannolikt inte innebär ökad risk för långvarig benmärshämning jämfört med lägre stråldos/mindre andel bestrålad benmärg. Patienterna som ingick i studien var patienter med DLBCL som fick strålbehandling som bridging inför CAR-T-behandling.

Dr Ng presenterade sammanfattande data om användning av lågdos strålbehandling av lymfom. Man har identifierat en del faktorer som ökar sannolikheten att lågdosbehandling skall fungera: Histologi (ex MZL), lokalisation (huvud, hals, hud), FDG SUV <10, P53 WT.

Jag vill tacka Svensk Förening för Hematologi för möjligheten att åka till Lugano och delta på ICML! Utöver att lyssna på många intressanta föredrag, fick jag även chans att lära känna kollegor från Sverige och Island inom både hematologi och onkologi.

Ann Berglund, Linköping

Fokus CAR T-celler och bispecifika antikroppar

Utöver varma, soliga dagar och lunchpauser med bad var studier om CAR T-celler och bispecifika antikroppar ett dominerade inslag på årets lymfom-konferens i Lugano.

Uppdaterade resultat presenterades för fas III studierna ZUMA-7 och TRANSFORM. I bägge studier randomiserades patienter med aggressiva lymfom som var refraktära eller relapserade (RR) inom 12 månader till axi-cel (ZUMA-7) respektive liso-cel (TRANSFORM) vs standard of care (SOC), dvs platinum-baserad salvagebehandling följt av autolog stamcellstransplantation. I TRANSFORM kunde patienter i standararmen få CAR T vid otillräckligt svar på cytostatika. Både ZUMA-7 och TRANSFORM har tidigare visat förbättrat händelsefri överlevnad i CAR T-armen. Nu presenterades uppdaterade data som visade att CAR T-cells behandling i andra linjen även medför förbättrad total överlevnad. I ZUMA-7 var överlevnaden vid två år 54.6 % jämfört med 46 % för SOC-armen trots att en andel patienter fått CAR-T utanför studie efter progress. För TRANSFORM-studien redovisades bara medianöverlevnad. För patienter med relapserad sjukdom som fått liso-cel har medianöverlevnaden ännu inte nåtts medan den var 29.5 månader för patienter med primärt refraktär sjukdom som fått liso-cel. I jämförelse var motsvarande medianöverlevnad 17.9 respektive 20.9 månader för patienter som behandlats enligt SOC. Uppdaterade resultat från ALYCANTE-studien som undersökt axi-cel i andra linjen för behandling av RR patienter med aggressiva lymfom som inte var kandidater för autolog presenterades också. Studien var liten med endast 40 patienter men även här sågs lovande resultat med 80 % kompletta remissioner över tid. Det återstår att se hur dessa resultat kommer påverka klinisk praxis i Sverige där axi-cel för närvarande har indikation i tredje linjen medan liso-cel hittills inte är godkänt på någon indikation.

Annat nytt på CAR T-fronten var CAR T-cellsbehandling vid lymfom i CNS. Den franska lymfomgruppen presenterade data på 25 patienter med relapserade primära CNS-lymfom där nio behandlats med axi-cel och resterande med tisa-cel. Nästintill samtliga (96 %) erhöll bridging och andelen patienter med komplett remission var 60 %. Tydligt var att det gick bättre för patienter som var i minst partiell remission innan infusion av CAR T-celler och allra bäst gick det för patienter som var i komplett remission

vid infusion. Patienter med CNS lymfom exkluderas från de första CAR T-cellsstudierna på grund av rädsla för den neurologiska toxiciteten. I det aktuella materialet var CAR T tolerabelt även om andelen patienter med ICANS grad 3-4 var högre (24 %) än vid systemiska lymfom. Det spekulerades dock kring om det verkligen stod för sann ICANS eller om det snarare skulle kunna vara symptom sekundära till CNS-lymfomet/behandlingseffekten i sig. I samma studie analyserades även ctDNA nivåer. Som väntat fann man att icke-detekterbart ctDNA var associerat med bättre överlevnad. Nytt var dock att det inte verkade spela någon roll hur lång tid det tog att uppnå omätbara ctDNA nivåer.

Vidare presenterades ett flertal nya CAR T-konstrukt. Bland annat resultat från en av de första fas I studierna på allogena CAR T-celler, ALLO-501A. Ingen grad 3-4 CRS, neurotoxicitet eller GvHD sågs i någon dosgrupp. Bland patienter i dosgruppen som till slut valdes ut till kommande fas II-studie var andelen patienter som uppnådde komplett remission 58 %, varav 42 % med kvarstående behandlingssvar. Lovande data således. För patienter med Hodgkin lymfom kommer behandling med CAR T-celler förhoppningsvis också bli möjligt i framtiden. Bland annat presenterades en EBV-specifik anti-CD30 allogen CAR T som hittills givits till 16 patienter med RR Hodgkin i en fas I-studie. Behandlingen var tolerabel och 6/13 patienter som fick dosnivå 2-4 gick i komplett remission.

För patienter med RR follikulärt lymfom (FL) redovisades resultat från en fas II studie med en CD20-riktad CAR T. Intressant var att behandlingen gavs polikliniskt utan några fall av grad 3-4 CRS. Resultaten var också lovande med 95 % svar på behandlingen och totalt 80 % kompletta remissioner.

Som väntat stod en uppsjö av studier på bispecifika antikroppar också på schemat. I första linjen presenterades uppdaterade data på fas II studien med epcoritamab + R-CHOP för högrisk patienter med aggressiva B-cellslymfom. Kombinationen är tolerabel och behandlingseffekten god men det återstår att se exakt hur mycket tillägg av epcoritamab adderar i den pågående fas III-studien.

För patienter med RR FL som fått minst två behandlingslinjer visade studier med både odronexamab (ges kontinuerligt tills progress) och mosunetuzumab (avslutas efter cykel 8 om respons, annars upp till 17 cykler) kvarstående effekt. Resultat från kombinationsbehandlingar med bispecifika

antikroppar redovisades också. Epcoritamab i kombination med R2 ter sig vara en lovande kombination för patienter med RR FL med högriskkriterier. Epcoritamab gavs i två år och andelen patienter i studien som uppnådde komplett remission var 87 %. Behandlingsresponsen kom tämligen fort, efter i medel 1,4 månader varför det diskuterades huruvida en behandlingslängd om två år verkligen är nödvändig.

För RR aggressiva lymfom ledde kombinationen glofitamab + polatuzumab vedotin + en dos obinutuzumab till komplett remission hos 56 % av patienter över tid. Det är en högre andel än i de uppdaterade data som presenterades från fas II studien med endast glofitamab där andelen kompletta remissioner var 38 %. Studierna är dock svåra att jämföra på grund av skillnader i patientpopulationerna. Även uppdaterade data från fas II studien med epcoritamab som singelbehandling för RR aggressiva lymfom som fått minst två tidigare linjers behandling visade att 39.5 % av alla patienter uppnådde komplett remission.

Utöver ovan nämnda bispecifika antikroppar presenterades otal nya preparat och flera spännande kombinationer som vi troligen kommer få höra mer om framöver.

Sammantaget kan konstateras att det återstår att se vilken behandlingssduration, administrationssätt och eventuell behandlingskombination med bispecifika antikroppar som visar sig vara mest effektiv. Att de kommer vara en viktig del av behandlingen för flera lymfomtyper i framtiden står dock tämligen klart när studier som visar bestående behandlingssvar med något längre uppföljningstid nu börjar komma.

Lämpligt nog avslutades konferensen med en hård men underhållande debatt på temat ”Bot av refraktära/relapserade aggressiva lymfom – är bispecifika antikroppar bättre än CAR T?”. De bispecifika antikropparna försvarades hårt av **Laurie Sehn** från British Columbia även om hon medgav att CAR T-cellsbehandling just nu har ett försprång. Som motståndare hade hon den mycket vassa **Gloria Iacoboni** från Barcelona som till slut vann publikens stöd. Det blir spännande att se hur den debatten ser ut vid nästa Luganokonferens när mer data både på allo CAR T och bispecifika antikroppar kommer att finnas.

Tove Wästerlid & Kristina Sonnevi, Stockholm

Hodgkinlymfom

Tågresan till och från Lugano förflöt, i den civiliserade delen av Europa, väl. Sträckan i Sverige och Danmark väljer jag att inte att kommentera ytterligare då de själsliga sårn nu har börjat läka.

De mest spännande resultaten från grundforskning inom Hodgkinlymfom presenterades (som vanligt) av **R. Küppers**, University of Duisburg-Essen, under Gianni Bonadonna-föreläsningen, där en överblick av vad vi vet om patogenesen vid Hodgkinlymfom och var forskningsutvecklingen är på väg. Det finns tecken till att ett bakteriellt antigen spelar en viktig roll i den tidiga patogenesen vid utveckling av LP-Hodgkin och vi delgavs en ganska tydlig misstanke om att det kan vara Moraxella catarralis.

Ett viktigt och grundläggande resultat för hur vi ska tänka i behandlingen av Hodgkinlymfom rapporterades av **P.J. Bröckelmann**, Köln, för German Hodgkin Study Group (GHSG). Genom att använda data för PFS från polade data från gruppens studier för första linjens behandling kunde man bekräfta en korrelation till långsiktig overall survival (OS). Denna korrelation visade sig vara stark, i synnerhet avseende avancerad sjukdom. Vid applicering av detta på ECHELON1-studien (randomiserad multicenterstudie i vilken GHSG inte deltog) så kunde OS predikteras med god precision.

A.F. Herrera, Duarte, CA, presenterade den nordamerikanska (SWOG), randomiserade FAS III-studien, för avancerade stadier i första linjen, med nivolumab-AVD x 6 i experimentarmen och brentuximab vedotin-AVD i jämförelsearmen. Studiepopulationen skiljer sig något från det vi är vana vid med 24 % av patienter yngre än 18 år och en andel äldre patienter, 10 % äldre än 60 år (åldersspann 12-83 år). Lovande resultat men kort uppföljning. Vid 12 månader (medianuppföljning idag) PFS 84 % för N-AVD jämfört med 86 % BV-AVD. Längre uppföljning (inte någon tydlig plåtå i kurvan så här tidigt) och subgruppsanalyser krävs innan man kan försöka jämföra resultaten med BrECADD-behandling (se nedan).

Som late-breaking abstract (sista för hela kongressen) presenterade **P. Borchmann** resultat avseende sjukdomskontroll från studien HD21 (med ett flertal studiecentra i Sverige) en randomiserad multicenterstudie med randomisering mellan PET-styrd BEACOPPesc x 4-6 och BrECADD x 4-6 med ca 1500 deltagare för non-inferiority. Säkerhetsdata

har rapporterats tidigare men det upprepades att det inte finns tecken till någon fertilitetspåverkan från BrECADD för varken män eller kvinnor. Man har dock fortfarande som rutin att genomföra fertilitetsbevarande åtgärder såsom vid behandling med BEACOPPesc. Vid tre år är PFS 94,9 % för BrECADD och 92,3 % för BEACOPPesc och därmed är non-inferiority fastslagen. Resultatet ligger i gränslandet till en statistiskt signifikant fördel avseende PFS (trots studie designad för non-inferiority) och det är sannolikt att signifikans uppnås med längre uppföljningstid.

Ingemar Lagerlöf, Linköping

KLL, DLBCL och MLL

Forza ragazzi! Allez, allez! Åskådare på uteserveringarna och glada funktionärer längs strandpromenaden ropar uppmuntrande åt oss när vi joggar förbi. Lugano är vackert och backigt, vi är tacksamma att bansträckningen går platt längs med vattnet i stället för uppför backarna i den 25-gradiga värmen. Luganobor jämte konferensdeltagare joggar, promenerar, åker barnvagn, sparkcykel eller rullskridskor under "Corsa del speranza" på fredagskvällen under konferensen. Många hundar pyntade med ballonger tassar också med på halvmilsloppet som samlar in pengar till cancerforskning. Dagarna innan har varit långa och intensiva, och det är skönt att få röra på sig.

Vi har dagarna innan koncentrerat oss på kliniska dragningar som "Meet the professor", "Educational Symposium" och "Clinical Cases Discussion". Det är intressant och trösterikt att se att kollegorna runt om i världen brottas med samma utmaningar som vi på vår lilla hematologiska enhet. Slående är också skillnaderna i tillgänglighet till olika studier och behandlingar.

KLL

Mikael Hallek sammanfattar fint under KLL-educational evidensen bakom rekommendationerna för första linjens behandling av KLL. I de tyska rekommendationerna från 2023 har kemoimmunoterapi tonats ned och i samtliga kliniska scenario nämns BTKi + CD20-antikropp eller Venetoclax + CD20-antikropp som alternativ i första linjen.

Mikael Hallek var också chair vid CLL- och Richter-symposiet där **Petra Langerbeins** presenterar den sista uppdateringen av CLL-12-studien som nu nått median 69,3 månaders observationstid.

I studien gavs tidig behandling med Ibrutinib till patienter med klassiska högriskmarkörer men utan behandlingsindikation enligt sedvanliga kriterier. Man jämförde mot placebobehandling respektive en jämförelsekohort med watch and wait. Som väntat ses längre tid till nästa behandling och längre PFS i Ibrutinibkohorten men ingen skillnad alls ses på OS efter nu snart 6-års medianuppföljning. En högre andel adverse events ses i behandlingsgruppen i form av kardiovaskulära händelser och blödningar. Slutsatsen av studien blir att dagens rekommenderade watch-and-wait-princip fortfarande håller.

Othman Al-Sawaf presenterar uppdaterade 6-årsdata ur CLL-14-studien som jämför Venetoclax-Obinutuzumab (Ven-Obi) mot Chlorambucil-Obinutuzumab (Clb-Obi) i första linjens behandling. Kemoimmunoterapiarmen är idag föråldrad men var vanligare i Tyskland under studiestarten 2015. Median PFS för Ven-Obi är 76,2 månader mot Clb-Obi 36,4 månader. Efter 6 år ses PFS hos 53,1 % av patienterna i Ven-Obi-kohorten mot 21,7 % hos Clb-Obi-patienterna. Ingen signifikant skillnad ses avseende risk för sekundära maligniteter. Vad gäller OS ses en trend mot bättre OS i Ven-Obi-gruppen med OS vid 6 år på 78,7 % mot 69,2 % i Clb-Obi-gruppen, men p-värdet ligger på 0,052. Endast 39 av 212 patienter i Ven-Obi gruppen har fått andra linjens behandling mot 103 av 214 för Clb-Obi. Kanske blir den primära Ven-Obi-behandlingen den enda behandling en stor andel av de studerade KLL-patienterna behöver under sin livstid menar Othman Al-Sawaf.

Patienter med återfall efter flera linjers KLL-behandling är svårbehandlade. **Tanya Siddiqi** presenterar TRANSCEND CLL 004-studien, en fas I/II-studie av CAR-T-produkten Liso-Cel i denna kliniska situation. 117 patienter gavs behandling, 70 av dessa beskrivs som resistent och/eller intolerant mot tidigare givet både BTKi och Venetoclax. Patientgruppen var pigg med ECOG max 1 och 2-3 linjers behandling bakom sig. Med en medianobservationstid på 21,1 månader ser man CR/CRi hos 18 % av de behandlade patienterna. I mrg och/eller blod ses omätbar MRD hos ca 60 %. Toxiciteten var hanterbar, ett dödsfall som bedömdes behandlingsrelaterat sågs. Ytterligare uppföljning är att vänta.

Två Richterpresentationer hölls avslutningsvis. **Thorsten Zenz** rapporterar i Anna Maria Frustacis

ställe Molto-studien, en fas II-studie där en kombination av Venetoclax, Obinutuzumab och checkpoint-hämmaren Atezolizumab ges i stället för klassisk kemoimmunoterapi. Det är en liten studie med sammanlagt 28 patienter varav 21 avslutade de planerade 6 behandlingscyklerna. Median uppföljningstid var 11,6 månader och man konstaterar en ORR på 68 % varav 29 % CR. Median OS är 31,6 månader. Data beskrivs som lovande jämfört med sedvanlig kemoimmunoterapi men mer analys av denna nya behandlingsprincip behövs då uppföljningstiden var mycket kort för flera patienter.

Carmelo Carlo-Stella presenterar slutligen en liten fas II-studie av 11 patienter med Richtertransformation med den bispecifika antikroppen Glofitamab som monoterapi. Patienterna hade fått tidigare behandling mot sin transformation, 10 av 11 med kemoimmunoterapi. I studien ses en ORR på 63,6 % varav 45,5 % CR. Av patienterna som uppnådde CR var svaret ihållande hos 4 av 5 patienter med en observationstid vid rapporten på >33 månader. Toxiciteten beskrivs hanterbar, ingen patient avbröt behandlingen. Den vanligaste biverkningen var CRS, som regel låggradig.

DLBCL

G. Salles, M. Hutchins och **R. H. Advani** ledde ett mycket intressant Educational Symposium som sammanfattade den senaste utvecklingen av behandling av DLBCL. Denna typ av presentation är oerhört lärorik om man inte redan är insatt i den senaste forskningen, och satte de nya data som presenterades under konferensen i sitt sammanhang. Se även ovan under avsnittet CART.

Martin Hutchins presenterade senaste nytt om bispecifika antikroppar som visade sig vara effektiva vid R/R DLBCL; framför allt Glofitamab och Epcoritimab uppvisade lovande resultat i fas 2 studier. Resultat från EPCORE NHL-1 visade att Epcoritimab gav en ORR på 63 % med 39 % CR hos patienter med två eller flera tidigare behandlingslinjer. Intressant nog hade 39 % av dessa patienter redan erhållit CAR-T. En fas 2 studie som undersökte Glofitamab (12 cykler) hos patienter med R/R DLBCL med >2 tidigare behandlingslinjer visade lika imponerande svar med CRR på 40 %, där 67 % av patienter i CR var fortfarande i remission efter 18 månader och få patienter som hade uppnått CR progredierade efter avslutad behandling. Bispecifika antikroppar tycks ger djupa och bestående svar och man spekulerar kring kurativ

potential. I jämförelse med CAR-T har dessutom bispecifika antikroppar en gynnsam biverkningsprofil med betydligt lindrigare CRS och låg frekvens av neurotoxicitet.

Konferensen bjöd på möjligheten att träffa sina kollegor både i Sverige och resten av Norden. Under nordiska kvällen fick vi höra mer om Tafasitamab, en Fc-modifierad monoklonal antikropp, som har studerats hos patienter med R/R DLBCL som är inte aktuella för ASCT. 5-års-data från L-MIND-studien, en fas-2 open-label enarmad studie där man gav Tafasitamab tillsammans med Lenalidomid, visade en ORR på 57,5% och CRR på 41,2 %. Median PFS var 11,6 månader och median OS 33,5 månader. Att mediantiden för responsduration fortfarande inte var uppnådd efter 44 månader talar för långa remissioner hos patienter som svarade på behandling.

Det är ju lätt att spännande nya behandlingar fastnar i minnet men det var svårt att inte imponeras av det noggranna och omfattande arbetet om primärt mediastinalt B-cellslymfom som presenterades av professor **A. J. Davies** från Southampton, som visade att tillägg av strålbehandling mot mediastinum efter avslutad kemoimmunoterapi inte påverkade OS hos PET-negativa patienter, en viktig insikt som förhoppningsvis kan bidra till att minska risken för långtidskomplikationer av strålbehandling hos patienter som överlever sin lymfomsjukdom.

Mantelcellslymfom

Vid två tillfällen under veckan fick vi förmånen att lyssna till **Martin Dreyling**, från Munchen. Onsdag förmiddag bjöd Dr. Dreyling på en bred uppdatering kring den heterogena sjukdomen MCL, patologi/molekylärbiologi, prognosmarkörer och behandlingsregimer. Fredag kväll deltog han också i en underhållande debatt mot **Michael L Wang**, Huston.

Utöver detta bjöds på kavalkad av nya och kommande behandlingskombinationer. **Martin Dreyling** presenterade resultat från flera studier som redan nu eller inom kort kan påverka de aktuella behandlingsrekommendationerna. MCL-Younger-studien har visat att induktionsbehandling med R-DHAP/R-CHOP-regim har förlängd TTF (Time to Treatment Failure) jämfört med R-CHOP inför konsoliderande ASCT hos patienter yngre än 65 år (109 jmf med 47 månader).

TRIANGLE-studien är en fas III, 3-armad multicenter-studie med 870 patienter <65 år. Arm A: "current standard of care" med konsoliderande ASCT. Arm A+I: tillägg av Ibrutinib till induktionsbehandlingen med konsoliderande ASCT. Arm I: tillägg av Ibrutinib till induktionsbehandlingen utan konsoliderande ASCT. 3-årsöverlevanden för patienter behandlade med Ibrutinib både med och utan ASCT var påtagligt förbättrad (86 % respektive 88 % jmf med 72 %; p=0,0008; HR 0,52). Studien kan leda till att BTKI-hämmare får en större roll och ASCT nedprioriteras. Hos patienter som inte är aktuella för ASCT har i LYM-3002-studien visat att VR-CAP ger en dubbelad OS jmf med R-CHOP efter 82 månader (90,7 jmf med 45,7), men till priset av ökade biverkningar främst i form av trombocytopeni.

Eva Giné, Barcelona, presenterade GELTAMO IMCL-2015-studiens 5-årsdata. Där visas god effekt av kombinationen Rituximab och Ibrutinib (RI) hos 50 patienter med indolent sjukdomsbild i första linjens behandling. 84 % hade omätbar MRD i perifert blod efter 12 behandlingscykler. RI är nu godkänd för andra linjens behandling av MCL.

Preetesh Jain, Huston, presenterade en studie på andra generationens BTKi, Acalabrutinib, i kombination med Rituximab till äldre i första linjens behandling vid MCL. 50 patienter, medelålder 69 år, MIPI-score (8 % lågrisk, 70 % mellanrisk, 22 % högrisk). Vid tidig uppföljning, efter 12 v ses CR hos 74 %. Som förväntad ses mindre kardiovaskulära händelser jämfört med studier med första generationen BTKi men längre uppföljningstid behövs för att bättre utvärdera säkerhet och effekt.

Förhoppningsvis kommer vi under de närmaste åren lära oss mer om både sjukdomens natur och de nya behandlingsalternativen. I fredagens tillspetsade debatt "Best therapy in aggressive mantle cell lymphoma: Time for frontline chemotherapy-free regimens?" mellan **Michael L. Wang** ("YES") och **M. Dreyling** ("NO") är kampen jämn. Studierna som pågår kan tyda på att M. Wang kommer att få rätt då framtida behandlingsregimer främst tycks inkludera många redan välkända preparat såsom antikroppar, BTKi, Venetoclax och Lenalidomid.

Vi vill avsluta med att tacka SFHEM för resestipendierna som vi fick efter avklarad specialisttentamen. Ett varmt tack vill vi också ge våra goda kollegor som täckte upp därhemma så att ¾ av vår enhets hematologspecialister kunde komma i väg till den här på alla sätt fina konferensen.



Jenny Bjellvi, Christopher Day, Wilhelmina Näs, Östra sjukhuset/SU, Göteborg

Recidivbehandlingar

Tur att man inte bara litade på väderprognosen, som lovade regn, utan även lyssnade på den äldre kollegan som talade om hur förträffligt vädret är i Lugano, regnbyxorna lämnades därmed hemma. Och det var verkligen precis så fint och välordnat som jag fått berättat för mig. Rent hematologiskt riktade jag in mig på diffust storcelliga B-cellslymfom, och turismässigt låg fokuset mer på bergstoppar och vackra promenader. Givetvis var det stort fokus på CAR-T och bispecifika antikroppar för DLBCL, men den här sammanfattningen handlar om det övriga som händer inom fältet.

DLBCL botas hos 60-70 % med första linjens behandling. Vid återfall ges högdosbehandling eller CAR-T, men för de patienter som inte tål den behandlingen alternativt som får återfall en andra gång har hittills haft dåligt utfall. Nu finns det dock flera studier med nya helt nya läkemedel, men även flera som är godkända för andra sjukdomar. **Radjana H. Advani** från USA hade en heltäckande genomgång. Tafasitamab (Minjuvi) är en Fc-förstärkt monoklonal antikropp mot CD19, vilken är godkänd ihop med lenalidomid, men testas även i andra kombinationer. I studier har den haft ORR 60 %, men utanför studier betydligt lägre på 27 % vilket man tror beror på att även patienter med högre risk behandlats.

Vi får se hur övriga kombinationer står sig i verkliga patientpopulationer. Loncastuximab tesirine (Loncastuximab) är ett konjugat av ett läkemedel och en antikropp mot CD19. I kombinationer med ibrutinib var ORR 57 %, studier pågår även där den kombineras med rituximab, gemcitabin och oxaliplatin. Polatuzumab vedotin (Polivy), antikropp mot CD79b, är godkänd som singelbehandling eller i kombination med en CD20-antikropp. I kombination med R-bendamustin verkar platumab förbättra både för överlevnad och CR. Den testas även i många andra kombinationer. Selinexor är en XPO1-inhibitor (blockerar en membrankanalen till cellkärnan vilket i olika steg leder till apoptos) som verkar kunna kombineras med cytostatika vid salvagebehandling. Det finns även flera nya behandlingar som ännu inte är godkända. Flera PD1-hämmare undersöks men som singelterapi har det inte gett någon större effekt. Vid primärt mediastinal B-cellslymfom verkar dock pembrolizumab ha effekt och även nivolumab i kombination med brentuximab. Brentuximab vedotin, anti-CD30, verkar ha effekt hos de 14-25 % av DLBCL som uttrycker CD30 (oavsett vilken nivå av uttryck) antingen i singelterapi eller i kombination med rituximab eller lenalidomid. Avadomid, iberdomid och golkadomid är utvecklingar av lenalidomid, men betydligt effektivare. De ingår i pågående studier i kombination med CD20-antikropp. Effekten av BTK-hämmare utvärderas även vid DLBCL. Så äntligen börjar det finnas lovande alternativ efter ett andra återfall, frågan är nu vilken som är bästa alternativet och i vilken ordning de ska ges.

Som ST-läkare, som kämpar med att lära mig vårdprogrammen var det både en lika delar inspirerande som förvirrande upplevelse att höra om helt nya läkemedel och behandlingskombinationer. Sammanfattningsvis var det lätt att trivas i Lugano med ett konferenscenter mitt i stan, fina omgivningar, möjlighet att träffa kollegor från andra orter och mycket ny kunskap. Även om det var en del åskskurar, behövdes det på sin höjd ett paraply. Till sist kan jag verkligen rekommendera att komma någon dag i förväg för att ta en tur upp på något av stadens berg. Särskilt Mount Bré var en riktig naturupplevelse om man går genom skogen ner för berget och via Olivpromenaden längs sjön tillbaka. På återseende Lugano!



Åsa Lindberg, Halmstad

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Fatima Bialek Hilmarsson, Göteborg, Zaid Manzur, Stockholm, Viktor Erik Antonsson, Västerås, Cornelia Nellgård Gränna, Signe Kjellman, Malmö, Mikaela Winderud, Stockholm. Associerade: Eva Hellqvist Franck, Janssen-Cilag AB, Charlotte

Luderowski AstraZeneca, Annette Österholm, The Binding Site. Ansökan om medlemskap för läkare görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/ Adressändringar samt ansökan om medlemskap för övriga maila maria@profilera.se.

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 leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 05-2020

Svenska presentationer på EHA

AML

Panagiotis Baliakas (Uppsala, P506) har prospektivt undersökt den kliniska validiteten av de nordiska riktlinjerna för germline testning hos patienter med misstänkt predisposition för myeloida neoplasmer. 84 sekventiella patienter som uppfyller de nordiska kriterierna för undersökning inkluderades i studien (AML n=38, MDS n=33, trombocytopeni n=11, annat n=2). I korthet var inklusionskriterierna: (i) personlig sjukhistoria som tyder på ett germline tillstånd (kriterium A1); (ii) "familjehistoria" definierad som två eller flera första gradens (FDR) eller andra gradens släktingar (SDR) med AML/MDS/trombocytopeni eller två FDR/SDR med andra cancerformer, med minst en individ diagnostiserad före ålder av 50 år (kriterium A2 respektive A3) eller 3 FDR/SDR med AML/MDS/trombocytopeni oberoende av ålder (A4); (iii) en potentiell germline variant detekterad under somatisk diagnostisk utredning (Twist myeloid-panel, kriterium B). Patienter som uppfyllde A1-A4 analyserades med helexom-sekvensering (WES) inklusive analys av kopienummervarianter och analys av icke-kodande regioner i gener relaterade till germline anlag. Patienter som uppfyllde kriterium B analyserades med riktad analys. Analysen var klar i 79/84 (94 %) patienter från 13 svenska institutioner. En patogen eller trolig patogen (P/LP) germline variant enligt ACMG-kriterierna identifierades hos 29/79 patienter (37 %). Detektionsgraden för P/LP-varianter varierade beroende på det tillämpade kriteriet: A1: 22 %, A2-A3: 6 %, A4: 47 %, B: 57 %. DDX41-varianter var den vanligaste aberrationen som står för 50 % av alla positiva fall (14/29) följt av ANKRD26 n=3, RUNX1 n=3, CEBPA n=2 och ACTN1, DNAJC21, ETV6, PARN, TERT, SBDS n=1 vardera. DDX41-avvikelser var mycket anrikade (13/14) hos patienter som uppfyllde kriterium B (13/14). Tio patienter (13 %) analyserade med WES bar en variant av okänd betydelse.

Gunnar Juliusson (Lund, P513) redovisade populationsbaserade data om mutationer från Svenska AML-registret baserat på ålder och utfall. Bland 6525 patienter diagnostiserade sedan 2007 fanns molekyllära data tillgängliga från 3326 (51 %). Mellan 2016 och 2022 ökade andelen patienter med panel- eller WES-data från 22 % till 71 %. För närvarande innehåller registret panel/WES-data

från 73 % av patienterna <65 år, 55 % 65-79 år, 27 % 80-84 år och 10 % ≥85 år, dvs från 1579 patienter med en medianålder på 68 år. Den totala frekvensen av specifika mutationer skilde sig något från andra studier, troligen på grund av åldersfördelningen som mer speglar verkligheten. Det genomsnittliga antalet mutationer per patient var 3,4. Sammantaget var mutationer mindre vanliga hos yngre patienter, 2,3/pat <40 år, 3,0 hos patienter 40-64 år, 3,7 hos patienter 65-74 år och 3,8 hos patienter ≥75 år. Mutationshastigheten påverkades av ålder för många gener. FLT3, CEBPA och NRAS muterades oftare hos unga patienter, medan NPM1, DNMT3A, IDH1/2, STAG2 och SRSF2 muterades sällan hos unga. TET2, ASXL1 och TP53 muterades oftast hos äldre. Bland dem med panel/WES-data fick 69 % intensiv kemoterapi, 22 % hypometylerande medel och 9 % endast palliation (medianålder 63, 76 respektive 78 år). Den starka inverkan av specifika genetiska förändringar på överlevnaden i en stor populationsbaserad studie med verklig åldersfördelning visades. Den kliniska effekten av kombinationer av specifika mutationer och karyotyper utvärderas fn.

KLL

Maria Andersson (Stockholm, P609) har analyserat T-celler under behandling med zanubrutinib hos patienter med KLL upp till 2 års uppföljning för att ytterligare förstå den relativa effekten av ITK-hämning. på de observerade förändringarna. Perifer blod (PB) togs före behandlingsstart och vecka 4, 8, 12, 16, 24 och vid 8, 12 och 24 månader från 8 behandlingsnaiva (TN) pat och 8 återfall/refraktära (R/R) pat. Nio friska individer inkluderades som kontroller. Vid 24 månaders uppföljning var 6/8 pat fortfarande under behandling och hade uppnått partiell respons. Alla pat behandlades med full dos zanubrutinib under hela behandlingsperioden. Som förväntat inträffade en gradvis minskning av antalet CD19+-celler, signifikant (p<0,05) från mån 8 hos både R/R och TN pat. I båda grupperna var antalet CD8+-celler högre jämfört med kontroller vid baslinjen och minskade signifikant för R/R-punkter vid vecka 16 (p=0,02) och TN vid 12 månader (p=0,02). Hos TN pat hade CD8+ cellantal inte normaliserats vid 24 månader medan normalisering sågs vid 24 månader hos R/R pat. CD4+ cellantal minskade gradvis och

normaliserades hos R/R pat vid vecka 12 och hos TN pat vid 8 månader. Antalet celler som uttrycker immunkontrollpunkterna PD-1 och CTLA-4, som var högt på CD4+- och CD8+-celler vid baslinjen, minskade gradvis under behandlingen. Bland hjälparcellsundergrupperna var antalet Th1-celler (CCR6-/CXCR3+) högre vid baslinjen jämfört med kontrollerna (p=0,0003), medan Th2 (CCR6-/CXCR3-) inte skilde sig signifikant. I TN-gruppen minskade antalet Th1-celler aldrig till normala nivåer. Th1/Th2-förhållandet var signifikant högre än i kontroller vid baslinjen och normaliserades inte vid mo 24 i båda grupperna. Det fanns ingen signifikant skillnad i Th17 (CCR6+/CXCR3-) cell-antal mellan pat och kontroller vid baslinjen och ingen minskning inträffade under behandlingen. Treg-antal minskade i båda grupperna, hos R/R pat från vecka 12 och hos TN pat vid 12 månader och normaliserades till nivåerna för kontrollerna, vid vecka 24 respektive 8 månader. Dessa resultat är i linje med vad som tidigare observerats hos ibrutinibbehandlade patienter, vilket tyder på att minskningen av tumörbördan snarare än ITK-hämning driver förändringar i T-cellsprofilen hos KLL-patienter som behandlas med BTK-hämmare.

PO-Andersson (Göteborg, S314) har medverkat i en studie med syfte att beskriva oral läkemedelspersistens hos KLL-patienter och att kvantifiera prevalensen och förekomsten av patienter som behandlas med sådana läkemedel i Sverige. Avidentifierade data från Nationella läkemedelsregistret och Nationella patientregistret användes. Alla patienter med ny ordination av ett oralt KLL-läkemedel för kontinuerlig användning (ibrutinib, idelalisib och acalabrutinib) under perioden 1 januari 2017 – 31 december 2021 valdes ut. Patienter med KLL- eller SLL-diagnos bedömdes vidare i 3 sjukdomsgrupper (infektioner, autoimmuna sjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar) för att analysera hur vanliga komorbiditeter påverkar persistensen. Persistens definierades som varaktigheten mellan att påbörja och avbryta ett oralt läkemedel, det vill säga andelen patienter som fortsätter att hämta och fylla på sina recept av varje läkemedel. Receptdata från 2479 patienter samlades in, av dessa hade 1425 KLL och 115 SLL. Majoriteten (87 %) av KLL-patienterna ordinerades ibrutinib (n=1234) följt av acalabrutinib (n=117) och idelalisib (n=80). För KLL-patienter var läkemedlets persistens efter 36 månader för ibrutinib 50 %, mindre än 10 % för idelalisib (där en persistens på 50 % uppnåddes vid cirka 10 månader), medan

acalabrutinibbehandlade patienter, som hade en mycket kort uppföljning, hade en 9-månaders persistens på 92 %. För patienter med KLL eller SLL hade 62 % en samsjuklighetsdiagnos vid tidpunkten för eller efter sin första ordination och den vanligaste var hjärt-kärlsjukdom. KLL-patienter som behandlades med ibrutinib som antingen fick en infektionssjukdom (p<0,05, n=111) eller utvecklade en kardiovaskulär samsjuklighet (p<0,05, n=168) var mer benägna att avbryta sin behandling jämfört med den totala patientpopulationen med KLL.

Lymfom

Mats Jerkeman (Lund, S227) och **Sara Ekberg** (Stockholm) har deltagit i en mutationell studie syftande till att utvärdera pola-R-miniCHP som förstahandsbehandling för äldre/sköra patienter med DLBCL, jämfört med den nuvarande behandlingsstandarden, R-mini-CHOP. Nu presenterades data om säkerhet från de första 127 patienterna i denna studie. Mellan 1 Augusti 2020 och 31 Januari 2023 inkluderades patienter från 37 kliniker i Sverige, Norge, Danmark, Finland och Italien, 62 i standardarmen och 65 i experimentarmen. Mediantiden för uppföljning för överlevande patienter är 11,4 månader. 20 patienter (16 %) var < 80 år och inkluderade på grund av svaghet. Majoriteten (69 %) var 80-90 år. 15 patienter (12 %) PS 3. 291 cykler av R-mini-CHOP och 276 cykler av R-pola-mini-CHP har givits. Det fanns ingen skillnad i grad 3-4 hematologisk toxicitet mellan behandlingsgrupperna. När det gäller infektioner noterades 9 grad 3-händelser i båda grupperna (14 % totalt). Gastrointestinal toxicitet >grad 1, särskilt diarré, var dubbelt så vanlig i polagruppen (20 pat, 31 %, inklusive en dödlig händelse av intestinal ischemi, inte relaterad till behandling), jämfört med 10 pat (16 %) i R- mini-CHOP gruppen. Det sågs ingen tydlig skillnad i perifer neuropati grad 1-2; 8 vs 10 pat i grupperna R- mini-CHOP respektive R-pola-mini-CHP. Fler grad 1-2 händelser kategoriserades som "övrigt" rapporterades i polagruppen, men utan ett tydligt mönster. Under denna period rapporterades 8 dödsfall beroende på biverkningar, 6 i pola-armen, varav 2 ansågs vara relaterade till polatuzumab vedotin (lunginflammation NUD + COVID-19-lunginflammation). De två klass 5 händelserna i standardarmen ansågs inte relaterade till studieläkemedlet. I allmänhet ansågs båda behandlingsregimerna tolererbara hos denna äldre och svaga patientpopulation.

Red.

DARZALEX[®] (daratumumab)

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

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

Darzalex[®] rekommenderas 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, L01FC01. Anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning.

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

Indikationer: Darzalex är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, samt i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom vilka är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Darzalex är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen.

Darzalex är också indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.

Referenser

1. Darzalex[®] (daratumumab) Produktresumé 02/2023, 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/>

Darzalex är indicerat i kombination med cyklofosfamid, bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amyloidosis.

Varningar och försiktighet: Darzalex kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering ges, se produktresumé före varje administrering av Darzalex. Darzalex binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. Darzalex-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Darzalex. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med Darzalex inleds.

Darzalex rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med Darzalex och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod.

Pris: Darzalex rekommenderas av NT-rådet i kombination med Rd, VTd, VMP, Vd samt i monoterapi. Darzalex ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation samt information kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se.

Datum för senaste godkända produktresumé: 02/2023

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



Reserapporter från SFH:s stipendiater på EHA i Frankfurt

AML

Tack till SFH för stipendiet som tog mig till ett hett Frankfurt där jag valt att främst bevaka AML. Det är svårt att ta upp AML utan att nämna de två diagnosklassifikationer ICC och WHO som delvis är i konflikt med varandra. Detta gjorde även en hel del föreläsare men utan att egentligen komma fram till någon konklusion. To be continued...

Det som däremot är mer klart är övergången vid riskklassificering till ELN 2022. På många ställen i landet har man säkert redan gått över och en uppdatering av vårdprogrammet är på gång. **Marius Bill** (Dresden) presenterade en validering av klassificering med retrospektiva data från 1570 patienter ingående i tidigare studier. ELN 2022 gav en bättre separation mellan riskgrupperna med bättre prognos för lågrisk och sämre för högrisk kontra ELN 2017 utan att gruppernas storlek ändrats.

De största ämnena både bland posters och bland talare i övrigt var:

CPX-351 dvs den liposomala beredningen av daunorubicin och cytarabin. Flertal nya och gamla studier presenterades med läkemedlet, visar ju generellt goda siffror och är i klinisk användning i stora delar av Europa och USA som primärbehandling för fr.a sekundär AML och AML-MRC. Vi har ju dock i Sverige valt att inte inkludera detta i vårdprogrammet fr.a pga en mycket dålig kontrollgrupp i registreringsstudien. Inget av det som presenterades antyder med klarhet att vårt val är fel men det hade så klart varit intressant med en direkt jämförelse av DA 3+5 och Vyxeos även om detta kanske aldrig kommer att göras.

FLT3-hämmare generellt och fr.a Quizartinib där det presenterades en hel del ny data **Pau Montesinos** (Valencia) presenterade data från QUIWI-studien; 257

patienter 18-70 år med nydiagnostiserad FLT3-ITD negativ AML randomiserades till antingen sedvanlig 7+3+placebo eller 7+3+Quizartinib 60 mg dagligen dag 8-21 i induktion (6-19 i konsolidering). De som fått Quizartinib i induktion fortsatte med Quizartinibunderhåll i ett år. Patienter inkluderas mellan September 2019 och November 2021. Primär endpoint EFS, sekundära endpoints OS, CR-rate, säkerhet. Studien visade ingen skillnad i CR eller MRD negativitet. Däremot både förlängd Event free och overall survival möjligen talandes för att det är underhållet som gör skillnad. Data finns ju tidigare för FLT-ITD+ men värt att notera är att detta alltså är FLT-ITD negativa patienter, dock inkluderas FLT-TKD med motiv att Quizartinib ska vara specifik till ITD domänen men även utövar inhibering av andra tyrosinkinaser.

Som motsats till detta presenterade **Steven Knapper** (Cardiff) data från NCRI AML18. Här inkluderas 464 patienter mellan November 2014 och April 2022, ålder 50-80 år oavsett FLT3 status. Randomisering 1:1 mellan Quizartinib eller ej med start från första konsolidering. De som fick Quizartinib randomiserades också 1:1 mellan endast vid konsolidering eller som 1-års underhåll efter konsolidering. Dosen var här 40 mg dagligen (14 dagar vid konsolidering och kontinuerligt vid underhåll). Primary endpoint var overall survival, sekundära PFS, EFS.

Ingen skillnad sågs i EFS eller OS varken mellan Quizartinib eller ej eller mellan lång/kort behandlingstid med Quizartinib. En ej signifikant tendens till bättre OS noterades vid FLT-muterad AML.

Ingen större toxicitet sågs i någon av studierna. Frågan är ju varför resultaten är så olika. En skillnad är ju dosen 60 vs 40 mg. 40 mg var ju dosen i QUANTUM-FIRST studien där Quizartinib gav förlängd OS till FLT3-ITD muterade men det är ju möjligt att off-target effekten av Quizartinib kräver högre dos. Vidare data kommer säkert närmaste åren.

Diverse underhållsregimer presenterades i flera studier på "maintenance" dvs fortsatt behandling efter avslutad konsolidering, både efter Allo-SCT och utan SCT. Det handlade om oralt azacitin, subcutant azacitin, gilteritinib, midostaurin, quizartinib och säkert ytterligare något preparat som jag missat. Överlag är det väl tveksamt att tala om underhåll när man lägger till ett nytt läkemedel till behandlingen. Generellt kan man säga att underhållsbehandling inte ger någon vinst till patienter som är MRD negativa, medan man ser en

förlängd PFS men inte OS för de flesta läkemedel hos patienter som är MRD positiva, både med och utan allo-SCT. Känslan är att detta är en bit bort för svensk praxis, vi får se.

Den mest intressanta presentationen i mitt tycke hölls av **Harry Gill** (Hongkong) som presenterade interimdata från en asiatisk fas 2 studie på oralt ATO. Man inkluderade nydiagnostiserade APL i alla åldrar. Induktion gavs till vuxna patienter med oralt ATO 10 mg/d, ATRA i 2-dos totalt 45mg/m²/d och askorbinsyra 1g/d i 42 dagar. Högriskpatienter fick 3 dagar Daunorubicin. Därefter gavs konsolidering och "underhåll" med samma doser i 14 dagar först var 4:e vecka i 2 cykler och därefter var 8:e vecka i 12 cykler. Primära målsättningar var OS, PFS och säkerhet. Totalt 105 patienter inkluderades mellan januari 2018 och januari 2023 (ålder 3-91 år), ca 25 % högrisk. 7 patienter dog före induktion. Alla övriga gick i komplett remission. Medianuppföljning var 27 månader. En patient har fått återfall och därefter dött, denna hade en mutation som medför ATO-resistens. 60 % av patienter fick differentieringssyndrom men samtliga svarade på dexametason.

Tyvärr presenterades inte hur man rutinmässigt testade laboratorievärden och EKG men det nämndes att man genom en jämnare blodkoncentration av ATO kraftigt minskade risken för arytm och man hade 0 fall av arytm i studien. Även om detta är förhållandevis få patienter det handlar om som redan har mycket god prognos skulle en helt per oral ATO-ATRA behandling förbättra vardagen mycket fr.a för patienterna men även dagvårdsavdelningarna i landet med tanke på alla provtagning, EKG och kaliumtillskott som krävs för iv ATO-behandling.



Markus Liew-Littorin, Örebro

ITP och TTP

Jag åkte till årets EHA i Frankfurt dels som Young National Society Ambassador från Sverige, dels i egenskap av intresserad hematolog och kliniker där jag bland annat har ett ITP-ansvar på kliniken. Jag har ett allmänt trombocytintresse, men arbetar även med MDS, myeloproliferativa tillstånd och koagulation. Jag vill tacka SFH som gjorde det möjligt att åka tack vare det fina stipendium man får som godkänd på specialisttentamen. Jag presenterar en sammanfattning av det mest intressanta inom de områden jag bevakade.

Redan första dagen på kongressen bjöd på spännande föredrag. En höjdpunkt för mig var ”The Sherlock Holmes approach to differential diagnosis” om olika hematologiska tillstånd med splenomegali. Denna session innehöll inga banbrytande nyheter men var en mycket bra sammanfattning av tillstånd som kan vara bra att överväga vid oklar splenomegali så som Gauchers sjukdom, en diagnos som jag faktiskt hittills inte träffat på i mitt kliniska arbete. Andra tänkbara diagnoser är ASMD, Gaucher, POEMS och Parvovirus B19. En annan intressant session handlade om behandling av lågrisk MDS där **Rami S. Komrokji** (USA) sammanfattade data för behandling i första linjen.

Dag två innehöll uppdateringar inom flertalet diagnoser. **Marie Scully** (UK) presenterade på förmiddagen behandling av gravida patienter med såväl medfödd som **akut förvärvad TTP** (trombotisk trombocytopen purpura). Senare på eftermiddagen presenterade hon resultat från en fas 2 studie där man studerat en ny behandling för patienter med förvärvad TTP. Patienterna randomiserades till behandling med placebo eller rekombinant ADAMTS13. Alla patienter genomgick en plasmaferesbehandling innan randomisering, samt fortsatt plasmaferes och immunsupprimerande behandling parallellt. Patienterna som erhöll rekombinant ADAMTS13 hade högre nivåer av proteinet i blodet under större del av tiden och färre treatment emergent adverse events (TEAEs) jämfört med patienterna som erhöll placebo.

Höjdpunkten dag tre, förutom att höra min kollega Johanna Ungerstedt berätta om diagnostik och prognos för KMML (se MDS avsnitt), var en oral session om **trombocytopeni**. Ming Hou (Kina) presenterade en studie på behandling av ITP med en ny BTK-hämmare Olerabrutinib. Studien var en randomiserad, open-label, fas 2 studie. 12 av 33

patienter (36,4 %) nådde primär endpoint som var två konsekutiva TPK-värden $>50 \times 10^9/L$. Detta är i nivå med många andra nya ITP-läkemedel. Biverkningarna var milda till moderata och ingen patient slutade med läkemedlet på grund av biverkningar. **Nikolaj Mannering** (Danmark) presenterade en registerstudie från Danmark där man har tittat på cancerrisk hos patienter med ITP. Man undersökte både risken för solida tumörer och för hematologiska maligniteter, med ett antal olika subgrupper inom båda dessa. Resultaten visar att det är en något ökad risk för solida tumörer (HR 1.29) där den enskilda diagnos som stack ut mest var övre GI (HR 2.17). När det gäller hematologiska maligniteter är det en klart ökad risk (HR 7.43) och allra högst var risken för leukemi (HR 9.60). Då detta var en registerstudie kan man inte dra några slutsatser om orsaken till den ökade risken.

EHA 2023 innehöll inte bara spännande uppdateringar inom olika områden utan även intressanta möten med kollegor runt om i Europa. **Young National Society Ambassadors** är ett initiativ från EHA för att öka kunskapen om vad EHA kan erbjuda unga hematologer och för att främja samarbete mellan hematologer tidigt i karriären i olika länder både kliniskt och forskningsmässigt. Jag har varit ambassadör för Sverige sedan ungefär 2 år men lämnar till hösten över detta roliga uppdrag till Ingigerdur Sverrisdóttir (Göteborg). Det finns många spännande idéer från denna grupp så håll ögonen öppna framöver!

Cecilia Karlström, Stockholm

KLL

Frankfurt mötte oss med ett soligt väder och ett någorlunda svårorienterat tunnelbanesystem. Med lite eftertanke, planering och avvägning kom vi fram till kongresshallen och kunde ta del av fullspäckade lärorika dagar på EHA kongressen. Med ett extra öga bevakade vi sessionerna om KLL. Allt eftersom vi får ny kunskap, redskap och behandlingsstrategier blir alternativen fler, nästan som i Frankfurts tunnelbanesystem.. Ska vi på tåget trots att vi är opåverkade och sakta kan promenera till vårt avtalade möte? Är det dags att införa dubbeldäckare eller kanske

tom trippeldäckare (läs kombinationsbehandling)? På vilken hållplats ska vi stiga av och när? På vilken station skall vi ha biljettkontroll och vad ska konsekvenserna bli om biljetten har gått ut? Här följer ett urval av vad som presenterades på KLL-fronten

Fredagen inleddes med Education Session med fokus på genetik och implementering av genetiska analyser att använda som kliniskt prediktivt verktyg. På eftermiddagen följde en ”Clinical session”. **Othman Al-Salaf** från Tyska KLL-gruppen presenterade uppdaterade uppföljningsdata av CLL14 studien där tidigare obehandlade KLL-patienter fick tidsbegränsad kombinationsbehandling med venetoklax-obinutuzumab. Fem år efter avslutad behandling hade 53 % av patienterna inga tecken på klinisk progress och mer än 60 % har inget behov av en andra linjens behandling. Alla riskgrupper svarade lika bra på behandling inklusive de med *TP53* mutation och omuterad IGHV. **Jennifer Brown** (Boston) presenterade resultat från fas I/II BRUIN-studien med fokus på resistensutveckling. I studien behandlades 279 patienter som tidigare fått behandling med en kovalenta BTK-hämmare (ibrutinib, acalabrutinib) med pirtobrutinib, en icke-kovalent BTK-hämmare. ORR var 82 %, varav 80 % PR/PR-L. Vid sjukdomsprogress hade 71 % av patienterna minst en förvärvad mutation där det i 50 % av fallen ej rörde sig om en BTK-mutation. Av de som hade BTK-mutation var det oftast inte C481 BTK-mutationer utan gatekeeper T474 och kinase-impaired L528W mutationer. Dessa förvärvade mutationer uteslöt dock inte behandlingseffekt. Slutligen presenterade **Arnon Kater** (Amsterdam) en 4-års uppföljningsdata av fas II VISION/HO141 studien där kombinationen venetoclax/ibrutinib användes under en begränsad period (15 månader). Efter denna period randomiserades patienter med uMRD antingen till ibrutinib-underhåll eller expektans. Efter 50 månaders uppföljning förelåg MRD-relaps hos 40 % av patienterna som hade avslutat behandlingen med ibrutinib, varpå behandlingen återstartades. Då uppnåddes uMRD hos 47 % av patienterna, vilket stödjer att behandlingsuppehåll med MRD-guidad återstart av behandling kan vara en rimlig strategi.

Lördagen bjöd på en intressant ”Educational Session”, **Alan Ramsay** (London) föreläste om förändringar som sker i tumörmikromiljön under behandling med olika biologiska läkemedel. Ramsay gick igenom egna och andras data om den stödjande rollen till tumörcellerna som de olika cellpopulationer har i tumörmikromiljö och visade

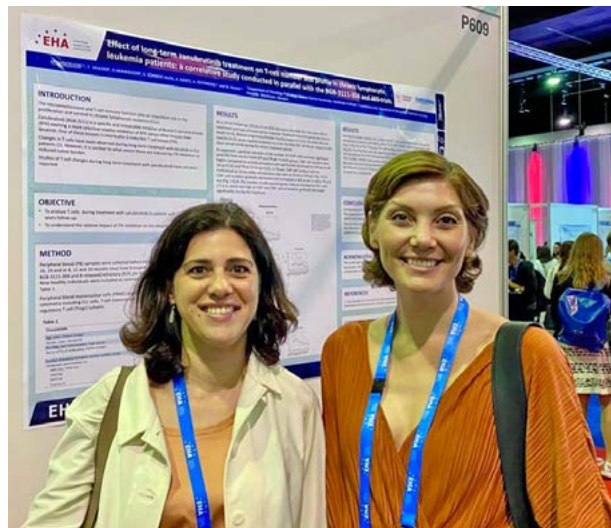
att det finns framträdande evidens som stödjer ett samband mellan ett förbättrad T-cellsfunktion och kliniskt svar på BTK-hämmare. Detta skulle kunna tillhandahålla en lämplig inkörsport för T-cellsbase-rade immunterapier, varför vidare forskning i ämnet är motiverad.

Söndagen inleddes med en timmes European Research Initiative om CLL (ERIC) Session där först **Andy Rawstron** (UK) diskuterade vikten av MRD-utvärdering och **Florence Cymbalista** (Paris) hade en mycket bra sammanfattande föreläsning om olika kombinationsbehandlingar. Huvudbudskapet var att i avsaknad av kliniska studier där långtidsbehandling med BTK-hämmaren, helst andra generation, direkt jämförs med tidsbegränsad behandling med venetoklax + anti-CD20 antikropp, bör man integrera prediktiva faktorer i behandlingsbeslut. Kombinationsbehandling med venetoklax och ibrutinib bör övervägas hos patienter med snabbt progredierande bulky sjukdom eftersom den ger mycket snabb effekt. Däremot hos sköra patienter kan kombinationen ge för mycket kumulativ toxicitet. Hos patienter med högrisksjukdom, definierad som *TP53*-muterad och komplex karyotyp, har kombinationen venetoklax, anti-CD20 antikropp och BTK-hämmare gett en god respons med acceptabla biverkningar. Men data från långtidsuppföljning av pågående studier saknas och bör inväntas.

Dagen avslutades med en blandad KLL/MM Oral Session där långtids uppföljningsdata/ slutdata på olika kliniska studier presenterades, bl.a. från den tyska CLL12 studien och MURANO studien. I CLL12 studien behandlades patienter med asymtomatisk, icke behandlingskrävande sjukdom med ibrutinib. Studien var en fas III, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie just för att utvärdera om den aktuella expektanspolicy som appliceras rutinmässigt hos dessa patienter är fortsatt motiverad i en tid där skonsammare, cellgiftsfria behandlingar är tillgängliga. Resultaten presenterades av **Petra Langerbeins** (Köln). I studien randomiserades 363 patienter med ökad risk till ibrutinib eller placebo. Ytterligare 152 patienter var kontrollgrupp och följdes upp kliniskt (watch&wait). Behandling med ibrutinib var associerad kardiovaskulär toxicitet och ökad blödningsrisk. ORR i ibrutinib gruppen var 72 %. EFS, PFS och TTNT var signifikant längre i ibrutinibgruppen, men det sågs ingen skillnad i OS. Slutsatsen blir alltså att aktiv expektans är fortsatt rekommendation hos patienter med icke behandlingskrävande sjukdom.

Arnon Kater (Amsterdam) presenterade data från den slutgiltiga 7-års uppföljningen av MURANO studien där R/R patienter behandlades med kombinationen venetoclax /rituximab (VR) i 6 månader följt av underhållsbehandling med venetoclax i max 2 år vs rituximab/bendamustin (BR) i 6 månader. Kombinationen VR visade sig ha bättre PFS och OS som tidigare publicerats (Seymour JF et al, N Engl J Med 2018) och de fördelarna bibehölls vid 7-års uppföljning. Time to next treatment (TTNT) var signifikant längre i VR gruppen jmf med BR gruppen (median 63 vs 24 mån, p<0.0001). Av de patienterna som fick behandling med VR i 2 år hade 70 % uMRD när behandlingen avslutades. Median tid till MRD konversion var 19.4 månader och mediantid från MRD konversion till sjukdomsprogress var 28.3 månader. uMRD var associerad med bättre utfall i VR gruppen, dvs längre PFS. Hos de patienterna som vid sjukdomsprogress återstartade behandling med VR (MURANO retreatment substudy) var median PFS 23 månader. Av de 25 patienter som återstartade VR uppnådde 32 % uMRD, vilket var associerat med längre PFS. Sammanfattningsvis, ORR är hög och uMRD kan uppnås hos patienter som får upprepad behandling med VR, vilket stöder användningen av tidsbegränsad VR hos patienter med R/R KLL.

Vi vill slutligen tacka Svensk Förening för Hematologi för stipendiet och möjligheten att tillsammans kunna delta på kongressen och tar med oss ny kunskap och inspiration tillbaka till kliniken.



Marzia Palma och Maria Andersson, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Lymfom

Ett generöst stipendium från SFHEM möjliggjorde för undertecknade att resa till Frankfurt för deltagande i EHA 2023. Vi önskade bevaka lymfom då patientgruppen utgör en väsentlig och intressant del av vårt kliniska arbete i Helsingborg.

Högmaligna lymfom

Sirpa Leppä (Finland) presenterade säkerhetsdata från fas 3-studien Polar Bear där äldre och sköra patienter med DLBCL (diffust storcelligt B-cellslymfom) randomiserades till antingen etablerad behandling med R-miniCHOP eller R-pola-miniCHP (Vinkristin ersätts med Polatuzumab vedotin). 127 patienter inkluderas från centra i Norden och Italien. Majoriteten var över 80 år men även patienter i åldern 75-80 inkluderades om de bedömdes vara sköra. Gällande biverkningar sågs fler GI-biverkningar hos R-pola-miniCHP-gruppen (31 %) jämfört R-miniCHOP (16 %). Främst förekom övergående diarré i de första behandlingscyklerna. Kardiologiska biverkningar var dock färre i R-pola-miniCHP-gruppen. Gällande allvarliga infektioner, hematologisk toxicitet och neuropati sågs inga signifikanta skillnader. Båda behandlingsregimerna bedömdes vara tolerabla. Avseende effektivitet har man sett försiktigt positiva resultat till R-pola-miniCHPs fördel.

Seung-Ah Yahng (Sydkorea) presenterade en randomiserad kontrollerad fas 3-studie avseende användning av Metotrexat som medel för att förebygga CNS-recidiv hos högrisk DLBCL-patienter. Intratekal och intravenös administrering jämfördes. 142 patienter inkluderades vilka randomiserades till antingen R-CHOP 21 x 6 + it MTX 15 mg dag 3 i cykel 4-6 eller R-CHOP 21 x 6 + iv MTX (3 g/m² för ≤70 år, 2 g/m² för >70 år) dag 14 i cykel 4 och 6. Efter 2 år sågs ingen signifikant skillnad avseende CNS-recidiv eller PFS mellan grupperna. Det noterades dock längre tid till CNS-recidiv för iv MTX (12,1 månader vs 4,1 månader). Önskvärt vore att studien hade tillåtit en grupp som inte fick CNS-profylax. Det hade tydligare kunnat belysa frågan om Metotrexat's effektivitet vad gäller att förebygga CNS-recidiv.

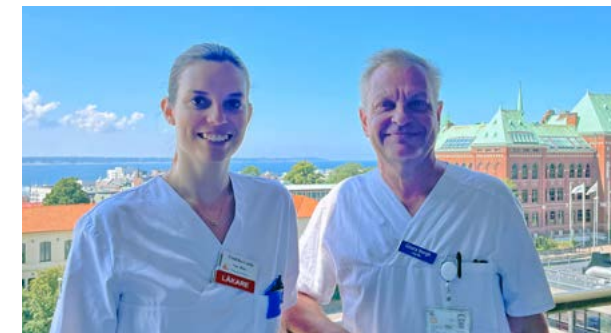
Maurizio Martelli (Italien) presenterade data från den hittills största kliniska studien av PMBCL (IELSG37). PMBCL (Primärt mediastinalt B-cells lymfom) är en aggressiv sjukdom med god prognos om sjukdomskontroll nås med kemoterapi. Konsolidering med strålbehandling (RT) har använts, med

risk för oönskade seneffekter (kranskärl, klaffar, sekundära maligniteter). RT kan helt undvaras om patienten når komplett metabol remission vid PET efter avslutad kemo. Denna grupp av PMBCL-patienter har en utomordentligt god prognos, alltså även utan konsoliderande RT.

Follikulärt lymfom Anna Sureda (Spanien) presenterade data från fas 1/2 studien EPCORE NHL-1 avseende effekten av bispecifika antikroppen Epcoritamab (CD3xCD20) + R2 (Rituximab + Lenalidomid) vid behandling av relapserande eller refraktärt FL. Tidigare publicerade data har visat högt ORR (overall response rate) och CMR (komplett metabol respons). Man tror att Lenalidomids immunmodulerande egenskaper potentierar Epcoritamabs effekt. Vid mötet presenterades en poolad analys av bl.a. primärt refraktära, anti-CD20-refraktära och de med progressiv sjukdom inom 2 år (POD24), totalt 104 patienter. Man såg en total ORR på 98 % och CMR på 87 % med likvärdiga resultat för alla subgrupper och kvarstående CMR efter 12 månader. CRS (cytokine release syndrome) förekom hos 48 %, mestadels låggradig. Uppföljningstiden är nu cirka 1 år. Således ses goda resultat för en erkänt svårbehandlad grupp av FL-patienter. Som kommentar har vårdprogrammet nyligen uppdaterats och R2 betraktas nu likvärdigt med R-kemo som första linjens behandling bortsett från när snabb tumörreduktion önskas.

Hodgkins lymfom

Cristina Santoro (Italien) presenterade resultat från en multicenterstudie vars syfte var att klargöra riskfaktorer för tromboembolism vid Hodgkins lymfom. Bulkig sjukdom, mediastinal växt, extranodal sjukdom och dåligt performance status visade sig vara de viktigaste riskfaktorerna. Individer med fler än 1 riskfaktor hade cirka 30 % risk för tromboembolisk komplikation och bedömdes vara lämpade för profylax.



Fredrika Linde och Gösta Bergh, Helsingborg

Myelodysplastiskt syndrom

Johanna Ungerstedt (Stockholm) hade en muntlig presentation under temat "Hur jag diagnostiserar och prognostiserar patienter med kronisk myelomonocytleukemi". Klassificeringen av KMML, enligt WHO och ICC 2022, liknar varandra till stora delar. Gränsen för monocyter i perifert blod är sänkt till >0,5x10⁹/L (>10 % av



andelen leukocyter). Ytterligare poängterades nyttan av att använda flödescytometri av perifert blod av monocyter för att kunna diskriminera KMML från reaktiv monocyto. KMML patienter uppvisar >94 % klassiska monocyter (CD14+/CD16-) till skillnad från reaktiva patienter, där nivån ligger mellan 80 -90 % (CD14+/CD16-) av totala monocyterna. Dr Ungerstedt poängterade vikten av att utföra en benmärgsbiopsi, i tillägg till aspirat, vid diagnostik, för att inte underskatta andelen myeloblaster. Det är av särskilt viktigt vid en samtidig förekomst av fibros eller en packad märg med hög cellhalt samt för att kunna bedöma eventuell samtidig förekomst av systemisk mastocytos, vilket ses hos 5 % av KMML patienterna. För utvärdering av prognosen rekommenderas i första hand användandet av CPSS-mol. I tillägg till det kan IPSS-M användas för de KMML-patienter som är dysplastiska. Patienter med ASXL, RUNX1, NRAS eller SETB1 mutationer har en sämre prognos till skillnad från TET2 som är associerad med förlängd överlevnad trots att TET2 muterade patienter är äldre vid diagnos. KMML patienter är ofta äldre och samsjukligheten har stor betydelse för prognosen, där 1/4 - 1/3 av patienterna uppvisar en samtidig förekomst av autoimmun sjukdom.

Pedro Moura (Stockholm) presenterade en poster där han studerat molekyllära mekanismer gällande klonal konkurrens hos en patient med myelodysplastiskt syndrom med ringsidero-blaster och dubbla *SFRB1* mutationer. Patienten som var 65 år vid diagnos uppvisade två konkurrerande kloner, *SFRB1*^{N626D} samt *SFRB1*^{K666N}, och följdes kliniskt under 12 år. Benmärg studerades med hjälp av hel-genom sekvensering av hematopoetiska stam- och progenitor celler (HSCP) genererade CFU enheter, high-throughput 10xsingle-cell RNA sekvensering på CD34+ HSCP samt med en kombinerad single-cell DNA + RNAseq (TargetSeq) utfört på FACS sorterade HSCP. Detta för att kunna jämföra molekyllära karaktäristika hos de två olika *SFRB1*-muterade klonerna före, under och efter klonal inversion. Resultatet av studien visade på en snabb initial expansion av N626D klonen under 2-års tid, följt av en expansion av K666N klonen. *SFRB1*^{K666N} kom därefter att dominera benmärgen. Patienten hade, över tid, en stabil och subklinisk anemi (median 125 g/L), men man såg en minskning av frekvensen ringsideroblaster från 42 till 8 %. Detta noterades utan någon typ av behandling. Patienten uppvisade redan 20 år innan diagnosen *SFRB1*-mutationerna och båda mutationerna var associerade med ökad mutations-hastighet. Båda *SFRB1* genotyperna uppvisade en skadlig alternativ ”splicing” profil, men för den enskilda mutationen specifikt sätt vilket skulle kunna driva klonernas olika expansionsförmåga. Förhoppningen är att studien skall ge lärdomar om underliggande mekanismer och konkurrensfördelar avseende klonal expansion över lång tid.

Bengt Rasmussen, Örebro

MPN och Koagulation

Frankfurt – En stad jag inte visste mycket om men som överraskade positivt med en härlig blandning mellan gammalt och nytt, vackra stigar längs Main och god öl. Jag fick äran att åka på stipendium och bevaka MPN och koagulation och har nedan valt att presentera ett litet axplock med några av alla intressanta presentationer som hölls på kongressen.

Värt att framhäva allmänt är den Young EHA-session som hölls om ”Early career advancement” där yngre representanter från EHA, ASH, EBMT, ISEH, ISTH och ESMO deltog. Det lyftes saker som vad det finns



för möjlighet för mentor-mentee-program i de olika organisationerna, viktigheten att få komma med på konferenser och möten tidigt i karriären och aspekter kring work-life-balance. Även om det inte var den mest givande programpunkten sett ur hematologisk kunskapsaspekt gick jag därifrån med ny inspiration och en känsla av gemenskap med kollegor tidigt i den hematologiska karriären från olika håll i världen.

MPN

Det hölls en session om polycythemia vera (PV) och de kvarstående behandlingsbehov som finns där. **Haifa Kathrin Al-Ali** (Tyskland) pratade om att patienter med PV ofta har symtom, även de med låg-risk PV, och att vi många gånger underskattar den mängd symtom patienten faktiskt har. **Martin Grieshammer** (Tyskland) pratade om hur man kan upptäcka behandlingssvikt och -intolerans hos Hydrea (HU)-behandlade PV-patienter, vilket kan göras med hjälp av ELN guidelines. Endast en mindre andel av patienterna med HU-resistens byter faktiskt preparat till ruxolotinib.

MDM2 är en negativ regulator av wild type p53. Navtemadlin är en selektiv, oralt tillgänglig, MDM2-hämmare som siktar på att inducera apoptos i maligna CD34-celler genom att återskapa p53-funktionen och var fokus i flera olika presentationer. **John Mascarenhas** (USA) presenterade resultat från en fas 1b/2-studie vid namn KRT-232-109 där man studerat navtemadlin som tillägg till ruxolotinib till myelofibrospatienter (primär och sekundär) med suboptimal respons på ruxolotinib. Ruxolotinib-dosen varierade från 5 mg två gånger dagligen (BID) till 25 mg BID vid inklusion och mediantiden för behandling med ruxolotinib vid inklusion var 21,6 månader. Efter 24 veckor på kombinationsbehandlingen hade 42 % uppnått en mjältstorleksminskning (spleen volume reduction, SVR) på minst 25 %, vilket sågs hos patienter med ruxolotinibdoser ända ner till 5 mg BID. Fyra av 7 patienter som kunde bedömas vid vecka 24 uppnådde en reduktion av benmärgsfibros. Behandlingen tolererades väl och ser lovande ut inför den fas 3-studien som planeras att starta under hösten.

Pankit Vachhani (USA) presenterade resultat från en fas 2 studie där navtemadlin gavs till patienter med myelofibros (*TP53*-PMF, post-PV MF och post-ET MF) som sviktade på JAK2-hämmare (relapserande och refraktär). Behandling med navtemadlin 240 mg dag 1-7 i 28-dagars cykler gav kliniskt signifikant reduktion av SVR och total symtom score.

Jyoti Nangalia (UK) höll en presentation om molekyllär profilering vid MPN och visade där bl.a. ett nytt ”personalized prognostic” tool för patienter med MPN som planeras att lanseras i höst vid namn ”Predict blood”. Den kan hjälpa att förutspå det kliniska utfallet hos en patient för att veta om behandlingsfokus bör ligga på att förhindra progress av sjukdomen eller om fokus mer kan ligga på att förhindra tromboemboli.

Rajko Kušec (Kroatien) höll i en session där det diskuterades kring huruvida JAK2 VAF bör mätas som sjukdomskontroll vid MPN. **Jean-Jacques Kiladjian** (Frankrike) argumenterade för rutinmässig JAK2 VAF-mätning medan **Mary Frances McMullin** (UK) argumenterade mot. Debatten avslutades med en fråga till åhörarna om man tyckte att man borde göra kvantitativ mätning av JAK2 VAF i kliniken och svaret avspeglade osäkerheten i det - 56 % svarade ja medan 44 % svarade nej.

Den sista dagen innehöll en session där **Alessandro Vannucchi** (Italien) höll en presentation om resistens mot JAK2 hämmare, ett inte alltför ovanligt kliniskt problem. I kliniska studier har patienter i medeltid ett svar på JAK2 hämmare som ligger runt 3-5 år. När man har tittat på Real world data är behandlingstiden kortare, både på grund av förlorat svar på behandlingen och på grund av biverkningar. Loss of response har en koppling till klonal evolution och patienter med klonal evolution har en försämrad överlevnad. Byte av JAK2 hämmare kan leda till ett förnyat svar.

Koagulation

Efterhand som personer med hemofili (PwH) lever längre blir det också fler av dem som får tromboemboliska sjukdomar eller risk för det. EHA, ISTH, EAHAD och ESO har gjort en klinisk guideline för antitrombotisk behandling för hemofilipatienter. Det presenterades på EHA av **Frank Leebeek** (Nederländerna) och ett litet utdrag från dessa är:

- Vid användandet av Acetylsalicylsyra (ASA) hos hemofilipatienter bör PPI alltid ges.
- Rekommenderad minimum through av FVIII/IX-nivå för SAPT (ASA eller Clopidogrel) är 1-5 IU/dL, för DAPT eller oral AK-beh (Waran eller DOAK) 20 IU/dL.
- Vid förmaksflimmer och faktornivå <20 IU/L rekommenderas att se över möjligheten för stängning av förmaksöra (left atrial appendix occlusion) för att på så sätt försöka undvika att behöva ge AK-behandling.

- Vid valet mellan Waran och DOAK hos en PwH rekommenderas DOAK.

Det finns även enkla, kortfattade rekommendationer kring hur hjärtinfarkt och stroke kan hanteras hos PwH, vilket kan läsas i detaljer i riktlinjen som publicerats i HemaSphere 7(6):p e900, June 2023.

Bland posters presenterades en intressant systematisk review och meta-analys av **Daniel Tham** (Canada). De hade undersökt användandet av DOAK alternativt LMWH hos patienter med hjärntumörer (primära eller metastaserade) där primära utfallet var intrakraniell blödning (ICH). Här sågs en tendens till minskat ICH hos patienter på DOAK-behandling jämfört med LMWH (OR: 0.55, 95 % CI 0.29 - 1.07).

Allt i allt ett fullspäckt program med intressanta presentationer som växlades med möjlighet för trevliga paus-samtal med kollegor. Tack till SFHEM för stipendiet!



Josefin Roslund, Skånes universitetssjukhus

Myelom och plasmacellssjukdomar

4 kollegor bevakade myelom vid kongressen. För att undvika dubbleringar har deras rapporter slagits samman till en (Red).

Årets EHA gick av stapeln i början av juni månad i Frankfurt, Tyskland. Vi var en grupp kollegor som reste tillsammans från Skånes universitetssjukhus och njöt av kongressen och att träffa fler kollegor från andra delar av Sverige och Europa på plats. Vädret var fint och staden var verkligen charmig, speciellt områdena omkring floden Main. Vi var glada att vi fick chansen att uppleva detta tack vare ett stipendium från SFHEM. Vi vill uppmuntra fler kollegor att söka stipendium för att delta i framtida kongresser. EHA-kongressen hade många intressanta presentationer, särskilt inom myelom (Dagrun

och Robert), och här kommer några våra personliga höjdpunkter (Vincent och Katarina).

Nizar J Bahlis (Abstract ID P882) presenterade slutresultatet av total överlevnad i MM-014 fas 2 studien (kohort B) med median uppföljningstid på 41.9 månader. 112 patienter, >18 år, som hade tidigare fått 1-2 linjers behandlingar inklusive lenalidomid, fick daratumumab, pomalidomid och dexametson (Dpd) i 28 dagar behandlingscykler. 75,9 % var lenalidomid refraktära och 24,1 % hade fått återfall efter tidigare lenalidomidbehandling. Overall response rate (ORR) var 78,6 % med median overall survival (OS) 56.7 månader med endast liten skillnad vad gäller den lenalidomid refraktära patientgruppen som hade ORR 77,6 % och median OS 53.6 månader. Biverkningarna ändrades inte från tidigare publicerade data och man drar slutsatsen att behandling med Dpd är fördelaktig för RRMM patienter som tidigare fått behandling med lenalidomid.

Bispecifika antikroppar

Under en session fick vi bland annat ta del av fas 2-delen av LINKER-MM1-studien (abstrakt S197), presenterad av **Hans C. Lee**, USA. Linvoseltamab (REGN5458) är en BCMAxCD3 bispecifik antikropp som här studerats i två olika doser (50 respektive 200 mg) givet intravenöst. Patienterna var alla trippelklass exponerade, dvs de hade fått minst en proteosomhämmare, en IMiD och en CD38-antikropp, och skulle antingen ha fått minst tre tidigare linjers behandling eller vara trippelklassrefraktära oavsett antal tidigare linjer. Bland de 117 patienter som fick den dos som man sedermera rekommenderade, nämligen 200 mg, svarade 71 % på behandlingen och 30 % hade komplett respons. I 50 mg-gruppen var motsvarande siffror 50 respektive 21 %. Median PFS var ännu inte uppnådd i 200 mg kohorten, men uppföljningstiden var bara 5,6 månader. För att minska risken för CRS gavs två upptrappningsdoser med 1 veckas mellanrum och CRS sågs hos knappt 55 % i 50 mg-gruppen och 45 % i 200 mg-gruppen och verkar således vara lite mindre vanligt än för övriga bispecifika antikroppar.

Under samma session redovisade **Mohamad Mohty** Frankrike, en uppdatering av MagnetisMM-3 (abstrakt S196); även detta en fas 2 studie där man studerat elranatamab, vilket liksom linvoseltamab är en BCMAxCD3 bispecifik antikropp. Denna ges dock subkutant. I MagnetisMM-3 behandlades 123 trippelklassrefraktära myelomatienter med elrantamab. Patienterna hade fått median 5 tidigare

behandlingslinjer. Initialt gavs behandlingen varje vecka i 28 dagars cykler med upptrappning till 76 mg elrantamab sc var vecka. Patienter som hade uppnått partiell respons (PR) eller bättre med kvarstående svar >2 månader byttes till 76 mg sc varannan vecka. Behandlingssvar sågs hos 75 patienter (61 %) och 35 % hade komplett respons eller bättre. Femtio patienter glesade ut behandlingen till varannan vecka och av dessa bibehölls svaret hos 80 %. Median uppföljningstid var 12.8 månader (0.2-22.7) där ORR var 61 % med 31,7 % i CR eller strängt CR (sCR). Median DOR, median PFS eller OS nåddes inte under uppföljningstiden. Vanligaste biverkningar var hematologiska och infektioner. Grad 3 och 4 biverkningar minskade > 10% vid glesning av behandlingsintervall

Infektioner kan utgöra ett problem vid behandling med BCMAxCD3 bispecifik antikropp och var vanligt både i LINKER-MM1 och MagnetisMM-3. I LINKER-MM1 hade hittills 61,5 % av patienterna drabbats av infektioner och knappt 35 % ≥grad 3. I MagnetisMM-3, som har en längre uppföljningstid, hade nästan 70 % drabbats av infektioner med knappt 40 % ≥grad 3 och 6,5 % grad 5.

I ett antal studier hade man kombinerat en bispecifik antikropp med ytterligare ett läkemedel. En sådan studie är RedirecTT-1 (abstrakt S190), som är den första studien som presenterats där man kombinerat två olika bispecifika antikroppar, nämligen teklistamab (BCMAxCD3) och talqutamab (GPC5DxCD3). **Maria-Victoria Mateos** från Spanien presenterade denna fas 1b studie där totalt 93 trippelklass exponerade patienter inkluderats. Nästan 80 % var trippelklassrefraktära och drygt en tredjedel hade extramedullär sjukdom (EMD). Olika doser testades och den rekommenderade fas 2-dosen var varannan veckas behandling med teklistamab 3 mg/kg och talqutamab 0,8 mg/kg, vilket 34 patienter fick. Kombinationen ansågs vara vältolererad med liknande biverkningsprofil som preparaten var för sig. Drygt 76 % drabbades av CRS (73,5 % i rekommenderade fas 2-dosen), men det var till största del låga grader och endast 3 patienter hade grad 3. Infektioner drabbade runt 80 % av patienterna och totalt 6 patienter dog av infektioner. Trots att mer än 80 % av patienterna hade hypogammaglobulinemi, fick endast 37 av dem substitution med Ivlg. Behandlingssvar sågs hos 86,6 % av patienterna i alla dosnivåer och hos 96,3 % med den rekommenderade dosen. Kompletta respons sågs hos drygt 40 % av patienterna. Median PFS för alla dosnivåer var 20,9 månader

och ej uppnådd för rekommenderad dosnivå, men 9 månaders PFS var 70 % respektive 77 %. Man hade tittat närmare på patienterna med EMD och även i denna grupp, som är svårbehandlad, sågs ett fint svar då 71,4 % i alla dosnivåer och 85,7 % med rekommenderad dos svarade på behandlingen. Kompletta respons sågs hos 21,2 % respektive 28,6 %. Dock var median PFS klart sämre för patienter med EMD och låg på 6,1 månader (alla dosnivåer) samt 9,9 månader (rekommenderad dos).

Cyrille Touzeau (Abstract ID S191) presenterade fas 2 studien MonumenTAL-1, behandling med talquetamab vid RRMM. Studiepatienterna var tidigare tungt behandlade men oavsett det var ORR 74 %. Man analyserade särskilt kohorent av patienter som hade tidigare fått T-cell riktad behandling med CAR-T celler och/eller BiTEs och visade ORR på 63 % (53 % >VGPR). Vanliga biverkningar var CRS (75-79 %) och biverkningar från hud (56-71 %), naglar (53-61 %) och dysgeusi (48-61 %), i de flesta grad 1-2 och klinisk hanterbara.

Nizar J Bahlis (Abstract ID S192) presenterade uppdaterade resultat från fas 2 studien, TRIMM-2, där man kombinerar talquetamab med daratumumab hos patienter med RRMM. 65 patienter inkluderades med median fem tidigare behandlingslinjer: 63 % var penta-refraktära och 58 % trippel-refraktära. 88 % hade fått tidigare anti-CD38 behandling, 54 % tidigare anti-BCMA behandling, 25 % bispecifik antikroppsbehandling och 17 % anti-BCMA CAR-T behandling. ORR var 78 % (66 % >VGPR; 4 5 % >CR). Median PFS 19.4 månader, 12 månaders PFS och OS var 76 % respektive 9 3%. Säkerhetsprofilen var klinisk hanterbar men 78 % fick CRS (all grad 1 eller 2), 75 % dysgeusi, 55 % torr munslemhinna, 52 % anemi, 45 % trötthet och 45 % hudexfoliering. 63 % av patienterna drabbades av infektion (grad 3-4 22 %; Grad 5 3 %). Behandlingen visade djupa och varaktiga svar hos tidigare tungt behandlade patienter med RRMM, inklusive patienter tidigare refraktära mot anti-CD38/BCMA och CAR-T behandlingar. Detta antyder att kombinerad behandling ger sannolikt immunmodulerande effekt som kan robusta svar hos patienter med refraktär sjukdom.

Förebyggande tocilizumab mot CRS

Niels W.C.J. Van De Donk (Abstract ID P911) och **Maria-Victoria Mateos** (Abstract ID P946) presenterade förebyggande behandling för CRS med IL-6 hämmare, tocilizumab, inför behandling med teclistamab respektiv cevostamab (FcRH5xCD3

bispecifik antikropp) med lovande resultat med färre fall av CRS och hittills inga observerad effekt på respons av behandlingen.

CAR-T

Resultat av två studier med BCMA-riktade CAR T-cellspreparatet ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) presenterades under EHA. Slutgiltiga resultat av CARTITUDE-1, en fas 1b/2 prövning, förevisades av **Nikhil Munshi**, USA (S100). Inklusionskriterier var patienter med behandlingsrefraktärt eller relapse-erande myelom, med minst 3 tidigare behandlingslinjer eller exponerade för proteasomhämmare, immunomodulerande och anti CD38-antikropp samt refraktär mot proteasomhämmare och immunomodulerande. 97 patienter inkluderades med i median 6 föregående behandlingslinjer. Cilta-cel gavs som en engångsinfusion. Uppföljningstiden är 3 år. Respons (ORR) sågs hos 97,9 % av patienter, där 82,5 % uppnådde stringent CR. Duration av respons var 33,9 månader, median progressionsfri överlevnad var 34,9 månader och median OS är inte uppnådd. Ett intressant fynd var att ingen korrelation verkar föreligga mellan respons och CAR-T cellsexpansion/-överlevnad efter infusion. Vid genomgång av säkerhetsprofilen togs det upp att 20 patienter drabbats av sekundära maligniteter (26 st totalt). De utgjordes till störst del av hematologiska (MDS, AML, ett fall av B-cellslymfom) och maligniteter i hud.

Den andra studien med cilta-cel presenterades av **Hermann Einsele**, Tyskland, presenterade delresultat från CARTITUDE-4 (S100). Detta är en fas 3 studie där cilta-cel jämfördes med standardbehandling (SOC); pomalidomid-bortezomib-dexametason (PvD) eller daratumumab-pomalidomid-dexametason (DPd), hos myelompatienter med 1-3 föregående behandlingslinjer som var lenalidomidrefraktära. Exklusionskriterier var tidigare CAR-T eller BCMA riktad behandling. 419 patienter inkluderades, varav 208 randomiserades till cilta-cel behandling. 32 av dessa patienter erhöll inte studiepreparatet på grund av sjukdomsprogress eller död under bridgingterapi eller lymfodepletion, av dessa fick 20 patienter cilta-cel som senare behandlingslinje. Median uppföljningstid var 15,9 månader, där progressionsfri överlevnad var 11,8 i SOC-armen och inte uppnådd i studiearmen. ORR var 84,6 % i studiearmen där 58,2 % av patienter uppnådde komplett remission, jämfört med 67,3 % i SOC-armen. ORR var 99,4 % hos patienter

som erhöill cilta-cel som studiedrog eller i senare behandlingslinje. Då patienter föll bort i väntan på behandling är det kanske mer rimligt att titta på *intention-to-treat (ITT) population* där ORR var 85 vs 67 %, ≥CR 73 vs 22 % och MRD negativa 61 vs 16 % för cilta-cel-armen vs SOC-armen. Biverkningar av cilta-cel i form av ICANS observerades hos 4,5 %, där ingen var grad 3-4. CRS uppstod i 76,1 %, varav 1,1 % var grad 3-4. Säkerhetsprofilen visade lägre grad av CRS och ICANS jämfört med CARTITUDE-1 vilket eventuellt talar för bättre tolerabilitet när produkten används tidigare i sjukdomsförloppet. Förekomsten av cytopenier var snarlik i grupperna, 94,7 % i studiearmen och 88,9 % i SOC-armen, där grad 3-4 var vanligare i studiearmen. Infektioner observerades i 62 % av patienterna i studiearmen och 71,2 % i SOC-armen. Sekundära maligniteter drabbade 9 patienter (4,3 %) av cilta-cel-behandlade patienter (hudmaligniteter och hematologiska) och 14 patienter (6,7%) i SOC-armen. Konklusionen i studierna med cilta-cel var att preparatet visade förlängd PFS jämfört med standardbehandling för lenalidomidrefraktära tungt behandlade myelompatienter.

Maria-Victoria Mateos (Abstract ID P922) jämförde efter 2 års uppföljningstid CARTITUDE-1 data med LocoMMotion studien, en prospektiv multinationell kohort med trippel-klass exponerade patienter med RRMM som har fått behandling enligt Real World Clinical Practice (RWCP). Cilta-cel behandling visade ha statistiskt signifikant bättre resultat jämfört med RWCP för ORR (Response rate ratio (RR) 2,86), > VGPR (RR 4.82), PFS (Hazard ratio (HR) 0,19) och OS (HR 0,25).

På temat CAR-T preparat, presenterade **Susan Bal**, USA (S193), resultat för fas 1 prövningen CC-95266 där man testade doseskalering, säkerhetsprofil och effektivitet för BMS-986393. Detta är ett CAR-T cellspreparat riktad mot GPRC5D, en receptor som överuttrycks på myelomceller. Studien inkluderade patienter med refraktärt eller relapserande myelom med minst 3 tidigare behandlingslinjer, innehållande proteasomhämmare, immunomodulerande och anti CD-38 antikropp. Av 67 patienter som erhöill studiepreparatet hade 44,8 % tidigare behandlats med BCMA-riktad terapi varav 23 patienter med BCMA-riktat CAR-T cellspreparat. ORR för alla testade doser (25-450 miljoner celler) var 86,5 % och 76 % hos de patienter som tidigare fått BCMA-riktad terapi. Död oavsett orsak rapporterades hos 39 patienter respektive 46 patienter i standardgruppen (HR

0,78; 95% CI, 0,5-1,2, p=0,26). Biverkningar i form av CRS observerades hos 86,6 %, varav 4,5 % var grad 3-4. HLH/MAS sågs hos 4,5 % som fått de högre studieläkemedelsdoserna (300 eller 350 miljoner celler). ICANS uppstod hos 20,9% där 3 % var grad 3. En pat hade rörelse- och neurokognitiva symtom (grad 1), 16 (9,1 %) hade kranialnervspares (grad 2, 8 %; grad 3 1,1 %) och 5 hade CAR-T relaterad perifer neuropati (grad 1 eller 2, 2,3 %; grad 3 0,6 %). Hud och nagelbiverkningar är sannolikt kopplat till GPRC5D-uttryck i frisk vävnad (*“on-target off-tumor effect”*) och dessa biverkningar har även setts vid GPRC5D-BiTEs. Slutsatsen var att BMS-986393 är ett potentiellt läkemedel för myelompatienter refraktära mot BCMA-preparat.

Vilken är den optimala behandlingstiden vid multipelt myelom?

En av höjdpunkterna (för mig, Dagrún) från EHA var definitivt debatten ledd av **Paula Rodríguez-Otero**, mellan **Luciano Costa** som argumenterade för en fastställd behandlingstid mot myelom och **Thierry Facon** som försvarade kontinuerlig behandling (session ID s558).

Det började med en röstning där publiken fick rösta på antingen fastställd behandlingstid eller kontinuerlig behandling. Resultatet visade en fördel för fastställd behandlingstid, men kontinuerlig behandling fick också röster. Efter debatten hade ägt rum var det dock nästan enighet om att fastställd behandlingstid var det bästa alternativet.

Men varför? Inom medicinska yrket finns sällan ett enda rätt svar. Min tolkning är att patienter föredrar en fastställd behandlingstid, vi har effektiva behandlingar till hands och viktigast är att uppnå djupt behandlingssvar (sträva efter MRD negativitet) där majoriteten av patienter fortsätter vara i komplett remission fler år efter given behandling. Vid återfall finns många effektiva behandlingsalternativ, men snabbt upptäckt av återfall är dock avgörande. En fastställd behandlingstid minskar biverkningar av behandlingen, kostnaden, belastningen på sjukhuspersonalen och ger oss möjlighet att upptäcka om patienten är botad, vilket jag tror kommer att vara fallet för en del av våra patienter i framtiden. Som vi redan vet och återspeglats i våra nationella riktlinjer, behöver en del av våra patienter kontinuerlig behandling för bästa möjliga resultat. Facon visade för oss välbekant data med förlängd PFS, bättre respons inklusive MRD negativitet och möjligtvis förbättrad OS med underhållsbehandling/kontinu-

erlig behandling. Facon visade även data från Dr. Costa som visade att fastställd behandlingstid gav goda resultat hos patienter med MRD-negativitet och endast 0-1 högrisk cytogenetiska markörer, men inte för patienter med >2 högrisk cytogenetiska markörer (Costa et al. JCO 2022; 40:2901-12).

Det jag tror kommer att hända i framtiden är att vi kommer att anpassa behandlingen ännu mer baserat på riskstratifiering och behandlingssvar med MRD-analys. En del av våra patienter kommer sannolikt behöva kontinuerlig behandling, men förhoppningsvis kan vi förkorta behandlingstiden för dem som inte behöver det.



Katarina Uttervall och Vincent Luong, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Róbert Pálmason och Dagrún Jónasdóttir, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Stamcellstransplantation och CART

Vi fick möjlighet att besöka Frankfurt och EHA tack vare SFH's resestipendium. Tillsammans har vi bevakat nya studier inom cell- och genterapier. Påfallande mycket fokus ligger än så länge på CAR-T-cells behandling för B-cells maligniteter och myelom, vilket återspeglas i axpocket nedan (CAR-T resultat vid myelom återfinns i myelomavsnittet/Red).

Frankfurt am Main i sig är kanske inte så lockande, arkitekturen domineras av höga moderna byggnader och bankkomplex, inklusive Europeiska centralbanken. En minnesvärd sevärdhet är Paul's kyrkan. Den började byggas i slutet av 1700-talet och är

känd för att under 1848 - 1849 inrymma den första folkvalda nationalförsamlingen och utgör därmed en viktig symbol för en första demokratisk rörelse i Tyskland. Kyrkan, som är oval med röd sandsten, ligger i en liten restaurerad del av den gamla stadskärnan och i direkt närhet till Römerberg, där turisterna flockas kring ett torg med korsvirkeshus och uteserveringar. Själva kongressbyggnaden är funktionell, modern och väl tilltagande. Under första dagens sponsrade symposium gjorde vår svenska kollega, **Ulf-Henrik Mellqvist**, en fin presentation av POEMS syndrom. Under denna session diskuterades mer ovanliga orsaker till splenomegali och vi fick lära oss en diagnos vi inte hört talas om tidigare, "benign littoral cell angioma".

Nya resultat för Tabelecleucel (Ebvallo®) presenterades med två posters. Behandlingen diskuterades även vid en "session" sponsrad av Pierre Fabre Medicament. **Kris Michael Mahadeo** redovisade senaste resultaten från den pågående multicenter fas III "ALLELE"-studien för behandling av r/r EBV+ PTLD efter svikt på rituximab för HSCT patienter och efter svikt på rituximab eller R-kemo för SOT patienter. **Sridhar Chaganti**, Birmingham, presenterade dessa delresultat vid sessionen. Tabelecleucel är allogena, third party, EBV-specifika CTLs, som kräver match på ett HLA-klass I antigen. Det här är en "off-the-shelf" produkt, tänkt att vara färdiga att leverera, vilket är en stor fördel då PTLD ofta har ett snabbt och aggressivt förlopp. En dos Tabelecleucel på 2 milj/kg ges dag 1, 8 och 15, som en 5-10 min iv injektion, i 35 dagars cykler till maximal respons. Utvärdering sker dag 28. Vid otillräckligt behandlingssvar byter man till en annan donator och om möjligt annan HLA-match. Behandlingen kan ges inom hematologisk dagvård. 14 av de totalt 43 inkluderade patienterna hade genomgått HSCT. Median antal behandlingscykler för HSCT-patienterna var 3 och median antalet doser 9. 6/14 (43 %) HSCT patienter uppnådde CR. ORR för alla patienter hittills är 51 %, varav CR 28 % och median tid till respons 1,0 månader. Estimerad median OS var 18,4 månader (not yet reached in HSCT, 16,4 månader för SOT patienter), klart bättre än historisk kontroll även om jämförelse alltid är svår. Inga allvarliga biverkningar av själva cellterapi har hittills rapporterats, ingen CRS, ingen rejektion eller GvHD. I den andra postern presenterade **Sylvain Choquet** et al. data från 27 patienter som inte kunnat inkluderas i studien, men som fått tillgång till behandlingen via "Expanded access program" (EAP) i Europa. Hos dessa patienter sågs likartade resultat med ORR på

67 % varav CR 33 %. Patienter som var efter HSCT såg ut att svara bättre; 7 av 8 svarade i jämförelse med gruppen som var efter organtransplantation där 9 av 16 svarade. EMA har under hösten 2022 godkänt läkemedlet för försäljning, dock under fortsatt noggrann övervakning.

Fabian Beier, Aachen, och **Marcin Wlodarski**, Freiburg, höll ett symposium om Telomere Biology Disorders (TBD) och svårigheterna att diagnosticera detta tillstånd, i synnerhet hos vuxna med late onset TBD. Hittills har man identifierat minst 20 olika gener som kan vara involverade. Retrospektiva studier av patienter med aplastisk anemi har visat att 1 till 6 % har ärftliga varianter av TERT/TERC mutationer. Långt fler patienter med benmärgssvikt, kring 10 %, hade antingen kliniska karaktäristika tydande på dyskeratosis congenita, såsom leukoplaki, nagel-dystrofi, abnorm hudpigmentering, leversjukdom, lungfibros etc, eller en positiv familjeanamnes. Det är svårt att validera genetiska varianter av TBD hos vuxna, då telomerlängden > 40 års ålder är mindre specifik och överlappar med normalt åldrande. Anabola steroider, Danazol, kan ha god, om än övergående effekt, vid benmärgssvikt och TBD. Barn och unga med BMF behandlas med HSCT och reducerad konditionering, men detta är diagnoser där det sannolikt kommer att finnas möjlighet till genterapi i framtiden.

Min ST-läkare imponerade stort genom att veta vad **WHIM syndrom** var. Ett syndrom jag aldrig hört talas om, men som jag i efterhand inser att vi sannolikt haft en patient med och som vi behandlat med HSCT på indikationen social isolering och smärtor på grund av massivt med vårtor på händer och fötter. Jag fastnade för titeln på föredraget eftersom vi använder CXCR4-antagonisten plerixafor, som ges subkutant, för stamcellsmobilisering, i de fall där G-CSF är otillräckligt. **Jean Donadieu**, Paris, presenterade nu en fas III studie med en peroral CXCR4-antagonist, Mavorixafor, för patienter med WHIM syndrom. Det är en ovanlig immunbristsjukdom som orsakas av en "gain-of-function" mutation i CXCR4, vilket leder till att leukocyter inte mobiliseras från benmärgen. WHIM står för Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections och Myelokat-hexis (mogna leukocyter hålls kvar i benmärgen). Studien var randomiserad och placebokontrollerad och de 14 patienterna som fick Mavorixafor normaliserade sina perifera leukocytvärden, besvären med vårtor minskade och framförallt minskade antalet infektioner, särskilt efter 6 månaders behandling.

Här är således ett exempel på en genetisk defekt, som inte längre behöver vare sig allogen transplantation eller genterapi, utan går att kompensera med en enkel peroral behandling. Anledningen till att Ludvig var väl bekant med detta syndrom är att han nu närmsta åren kommer att fokusera på forskning kring CAR-T cells behandling för AML och överuttryck av CXCR4 är en modell som testas för bättre "homing" av CAR-T cellerna till benmärgsnischer med leukemiska stamceller.

Vid ett EHA-EBMT Joint Symposium diskuterades HSCT versus genterapi vid sickle **cell disease** (SCD). I dagsläget anses HSCT med HLA-lik syskongivare och TBI-fri myeloablativ konditionering, som "gold standard" för barn, som ännu inte hunnit utveckla någon svår komorbiditet. HSCT med alternativ donator (välmatchad MUD eller haploidentisk givare) kan övervägas. Genterapi vore ett alternativ till patienter utan möjlig HLA-lik syskondonator, eller till barn i övre tonåren och unga vuxna med viss organpåverkan, men som bedöms tolerera en full myeloablativ konditionering. Den senaste varianten av genterapi för transfusionsberoende β -thalassemi och SCD, Exagamglogene autotemcel (Exa-cel), bygger på CRISP-Cas9 teknik, där man ex vivo modifierar autologa CD34+ blodstamceller till ökad produktion av fetalt hemoglobin i erytroida celler. HbF produktionen minskar efter födseln, då BCL11A hämmar HbF/ γ -globin. Genom modifiering av *erythroid-specific enhancer regionen* av *BCL11A-genen* på kromosom 2, så kan man minska BCL11A-uttrycket och åter öka bildningen av HbF, vilket vid β -thalassemi leder till minskat transfusionsbehov och vid SCD till färre vaso-ocklusiva kriser (VOCs). **Franco Locatelli**, Rom, presenterade resultat från interim analys för de första 17 inkluderade patienterna i pivotal fas 3 studien, CLIMB SCD-121, för patienter med svår SCD. I studien inkluderades totalt 35 patienter från 12 till 35 års ålder och med minst 2 allvarliga VOCs/år under de senaste 2 åren. Vid tidpunkten för planerad interim analys hade de första 17 patienterna följts under minst 16 månader efter Exa-cel infusionen (16-39 månader). 16/17 (94 %) hade uppnått primär endpoint med avsaknad av svår VOC under minst 12 konsekutiva månader och 17/17 uppnådde sekundär endpoint, uteblivet behov av sjukhusinläggning på grund av VOC under minst 12 konsekutiva månader. En ökad nivå av HbF noterades redan tidigt efter behandlingen. Medel andel HbF av totalt hemoglobin vid 3 månader var 37 % och bibehölls kring 40 % under uppföljning. Medel Hb vid 3 månader var 120 g/L. Biverkningar

har varit de man kan förvänta sig efter en myeloablativ konditionering med busulfan och ASCT. Från andra deltagande centra (förutom Rom) rapporteras svårigheter med tillräcklig stamcellsskörd av dessa patienter. Mobilisering sker med enbart Plerixafor och det krävdes i median 2,2 mobiliseringscykler (1-5) för att erhålla tillräcklig dos PBSC. Medel celldos i slutprodukt var 3,7 (2,9-5,3) milj CD34+ celler/kg. Lovande, men resurskrävande behandling och vi påmindes om att i Afrika föds det ca 1000 barn/dag med SCD, 90 % av dem överlever inte till vuxen ålder, vilket ger perspektiv på hur förutsättningarna skiljer sig åt i världen.

CAR-T Lymfom

CD19-riktade CAR-T-celler har som bekant rönt stor framgång vid behandling av patienter med r/r DLBCL, men överlevnaden för de patienter som inte svarar eller återfaller är kort. **Matthew J. Frank** (Stanford) presenterade resultat från en fas 1 studie där 41 patienter med DLBCL som återfallit efter CD19-CAR-T-cellsbehandling inkluderades. Dessa behandlades med CD22-riktade CAR-T-celler och sammanfattningsvis sågs ORR på 68 % och CR rate på 53 %, med en säkerhetsprofil som inte avvek nämnvärt jämfört med kommersiellt tillgängliga CD19-CAR-T-cellsprodukter. Man förbereder nu för en större multicenter fas 2 studie med start under sommaren 2023.

Nausheen Ahmed (Kansas) presenterade *real-world outcomes* av brexu-cel (Tecartus®) för patienter med r/r mantelcellslymfom, något som är extra intressant ur en svensk kontext då behandlingen nyligen gjorts tillgänglig för svenska patienter. I en prospektiv, icke-interventionsstudie inkluderades 380 patienter med r/r mantelcellslymfom som behandlats med brexu-cel i USA mellan 2020 och 2022. Presenterade data hämtades från CIBMTR-registret och median uppföljningstid var 12 månader. Man såg en ORR på 90 % och en CR rate på 78 % och vid 12 månader var OS 74 % och PFS 61 %. Av intresse sågs högre CR ratio hos patienter med 1-2 tidigare linjers behandling jämfört med de som fått ≥ 3 linjers behandling. Biverkningsprofilen visade 10 % CRS grad ≥ 3 och 28 % ICANS grad ≥ 3 , vilket är högre jämfört med exempelvis axi-cel vid DLBCL. Sammanfattningsvis visade denna, för patientgruppen stora *real-world* analys resultat som, vad gäller säkerhet och effektivitet, var jämförbara med den pivotala studien ZUMA-2, med tillägg att behandlingen ter sig effektivare tidigare i sjukdomsförloppet.

Sylvain Choquet (Paris) presenterade retrospektiva franska data för CD19-CAR T-cellsbehandling (axi-cel eller tisa-cel) för patienter med r/r primära CNS-lymfom (n=25). 60 % av patienterna uppnådde CR och hos de patienter som uppnått CR såg *relapse-free survival* ut att hamna på en platå runt 85 % talande för varaktiga remissioner. Att få patienterna i minst PR, gärna CR före CAR-T behandling ökar möjligheterna till varaktiga remissioner och man rekommenderar inte att ge behandling vid progressiv sjukdom. Liknande CRS-grad sågs som vid icke-CNS DLBCL, men med högre andel neurologiska biverkningar, bl.a. svår ICANS grad 3-4 hos runt 20 % av patienterna. Man argumenterade för att detta kunde vara uttryck för mer klassisk CNS-toxicitet, som kan ses även vid andra behandlingar, och inte nödvändigtvis ICANS per se.

CART övriga indikationer

Stephan Mielke (Stockholm) höll ett inspirerande föredrag "CART cells beyond lymphoid malignancies" och informerade bl.a. om att 142 patienter har behandlats med CAR-T-celler i Sverige (vid föredragets tidpunkt). I övrigt fokuserade föredraget på framtiden, och barriärer att övervinna för att översätta framgångarna för CAR-T-celler till bl.a. AML och solida tumörer. Även en liten studie på patienter med terapirefraktär SLE, som svarat på CD19-CAR-T-cellsbehandling med läkemedelsfria remissioner lyftes fram och denna användning, utöver maligna sjukdomar, visar på behandlingsformens breda potential.

Julio Delgado (Barcelona) pratade om de stora utmaningarna med att utveckla CAR-T-cellsprodukter ur ett akademiskt, icke-kommersiellt perspektiv med tungrodd byråkrati och komplicerade myndighetsprocesser. Med outtröttlig envishet har man lyckats driva processen med en egen produkt för att tillgängliggöra behandling för sina patienter till en lägre kostnad och med snabbare tillverkning. Detta banbrytande arbete kan visa sig mycket viktigt framöver när fler och fler patienter blir aktuella för CAR-T-cells behandling och behovet av billigare och mer lättillgängliga produkter kommer att öka.

Sommarhälsningar från
Ludvig Sjöström och Stina Wichert,
Skånes Universitetssjukhus, Lund

BOSULIF® (bosutinib) för behandling av Ph+ KML¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé.

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

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

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

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

Dosering: Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med 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: 04/2023.

 **Bosulif®**
bosutinib tabletter

PP-BOS-SWE-0151, Apr-2022



Rapport från 17:e internationella kongressen om MDS

154 höjdmeter upp på en kulle mitt i Marseille låg basilikan Notre-Dame de la Garde. Nere på marken gick den 17:e internationella kongressen om MDS av stapeln – ett väldigt bra och välordnat möte! Temat för ett av mötespassen var "från klonal hematopoies till overt MDS".

Benjamin Ebert från Dana-Farber Cancer Institute, USA, inledde med att definiera "clonal hematopoiesis of indeterminate potential" (CHIP) och "clonal cytopenia of unknown significance (CCUS)" som somatiska mutationer med VAF $\geq 2\%$ i gener associerade med myeloid neoplasier – den första i frånvaro av, den andra i närvaro av cytopenier. Han fortsatte med att säga att CHIP är associerat med en rad inflammatoriska tillstånd och utveckling av solida tumörer, och att man hos möss har visat att inaktivering av TET2 i blodceller leder till ökad inflammation och påskyndar ateroskleros men även andra sjukdomsprocesser.

Luca Malcovati från University of Pavia, Italien, fortsatte senare under samma mötespass med att berätta att risken för att en individ med CCUS ska utveckla myeloid neoplasier ökar med antal mutationer, typ av mutationer samt klonstorlek.

Både Ebert och Malcovati nämnde bägge det nyligen framtagna "clonal hematopoiesis risk score" (CHRS), ett kliniskt verktyg för att särskilja individer med CHIP/CCUS med hög risk att utveckla myeloid neoplasier. Gruppen som tog fram detta score leddes av Ebert själv, Malcovati var medförfattare och artikeln publicerades några dagar före denna konferens (Weeks et al., NEJM Evid 2023).

I studien från Weeks et al. inkluderades nästan 200 000 friska individer från Storbritanniens biobank.

Patienter grupperades utifrån genmutationer (helexomdata), laboratorievärden och huruvida de utvecklade myeloid neoplasier inom uppföljningstiden (median 11,7 år). De variabler som oberoende ledde till utveckling av myeloid neoplasier viktades och användes sedan för att definiera CHRS. Det som gav störst utslag för klassificeringen var högriskmutationer och singel-DNMT3A (d v s att ha DNMT3A som enda förekommande mutation). Andra variabler av betydelse var ålder ≥ 65 år, CCUS vs. CHIP, ≥ 2 mutationer, VAF $\geq 2\%$ (för vilken som av CH-generna), MCV ≥ 100 och RDW $\geq 15\%$. Samtliga nämnda variabler (förutom singel-DNMT3A) innebar en högre risk att utveckla myeloid neoplasier. CHIP/CCUS-individerna i studien hade alltifrån 0,7 till 85 % risk att utveckla myeloid neoplasier inom loppet av 10 år, och utifrån detta delade man in patienterna i låg-, mellan- och högrisk. Oberoende CHIP/CCUS patientkohorter användes för att validera CHRS och lyckades rätt så väl - de flesta myeloida neoplasier utvecklades från just individer med högrisk-CHIP/CCUS.

Jag som inte tidigare varit på detta möte, ser fram emot att åka igen den 7-10 maj 2025, när den 18:e internationella kongressen om MDS hålls i Rotterdam, Nederländerna.

Ebba Westerberg, ST-läkare
ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset



Pfizer AB
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

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



Har du upptäckt vår podcast?

Vi diskuterar kliniska studier, den nationella cancerstrategin och aktuell forskning med ledande forskare och experter.

LYSSNA PÅ
ALLA AVSNITT:



SCAN ME

på
blodigt
allvar
PODCAST

Avhandlingar



Kristina Kihlberg (Malmö) har disputerat på avhandlingen "Haemophilia B – Diagnostic Insights, Genetic Aspects and Clinical Outcomes". Hemofili B (HB) är en sällsynt ärftlig blödningsjukdom som orsakas av brist på koagulationsfaktor IX (FIX). De stora kliniska problemen är blödningar, ofta riktade mot leder, och utvecklingen av neutraliserande antikroppar, d.v.s. inhibitorer, mot FIX-ersättningsterapin. Historiskt har HB setts som identisk med den vanligare hemofili A (HA), d.v.s. brist på koagulationsfaktor VIII (FVIII), men det finns viktiga skillnader mellan de två sjukdomarna. Syftet med denna avhandling var att karakterisera HB angående dess diagnostiska utmaningar, behandling, kliniska resultat och livskvaliteten för patienter med HB (PwHB), och att jämföra några av dessa aspekter med HA.

Delarbete I beskriver jämförelsen av enstegs- och kromogenanalyser vid mätning av FIX-aktivitetsnivå. Vid HA har en diskrepans mellan de två metoderna för att mäta FVIII rapporterats hos ungefär en tredjedel av personerna med icke-svår HA; detta har dock inte tidigare utvärderats vid HB. 25 % av personer med icke-svår HB hade olika resultat mellan de två metoderna, med högre värden registrerade när den kromogena metoden användes. Alla utom en av

dess personer hade samma FIX-gen (F9) muterad aminosyra. Slutsatsen blev att både enstegs- och de kromogena analyserna behövs för korrekt diagnos och klassificering av HB.

Delarbete II-IV beskriver en kohort av 79 personer med svår HB från de nordiska länderna och 79 matchade kontroller med HA. I delarbete II genomfördes en ledbedömning med hjälp av ultraljud och hemofili ledhälsoscore (HJHS). Studien visade att trots att 95 % av PwHB behandlades med profylax, rapporterade 37 % ledblödningar under föregående år. Ultraljudspoängen var totalt sett låga och HJHS-poängen var signifikant lägre bland PwHB jämfört med personer med HA (PwHA), vilket tyder på en mildare artropati hos patienter med svår HB än hos PwHA. Behandlingsföljksamhet utvärderades med hjälp av Veritas-enkäter (validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale) och visade överlag god följksamhet.

Delarbete III presenterar information om F9-varianter, hämmare och immuntoleransinduktionsterapi (ITI) hos PwHB. En hög andel allvarliga F9-gendefekter och en relativt hög förekomst av inhibitorer på 15 % påvisades. Av inhibitorpatienter hade 92 % upplevt allergiska manifestationer och 25 % nefrotiskt syndrom. ITI-framgång var oberoende av F9-variant och uppnåddes trots allergiska reaktioner och tidigare ITI-misslyckanden. Immunosuppression inkluderad i ITI-regimen visade en hög gynnsam frekvens och kan öka chanserna att lyckas. Analyser av icke-hämmande anti-FIX-antikroppar (NNA) med en multi-analytprofileringsbaserad fluorescensimmunanalys (xFLI) och en enzymkopplad immunosorbentanalys (ELISA) utfördes, men inga NNA identifierades.

I delarbete IV utvärderades hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) med hjälp av frågeformuläret EQ-5D-3L och visade en hög frekvens av smärta, rörlighetsproblem och ångest/depression hos PwHB, vilket indikerar att områden med otillräcklig vård finns. Inga signifikanta skillnader i HRQoL mellan PwHB och PwHA hittades, och försämrad ledhälsa bedömd av HJHS visade sig ha en signifikant negativ inverkan på HRQoL.



Karin Larsson (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Studies on cardiovascular disease, biomarkers and subclones". Behandlingen av KLL förändras snabbt, med riktade terapier, t.ex. Brutons tyrosinkinashämmare (BTKi), både som initial behandling och vid återfall. BTKi har betydande negativa effekter, framför allt hjärt-kärlsjukdomar (CVD). Detta är särskilt oroande eftersom CLL-populationen huvudsakligen består av äldre patienter. Syftet med denna avhandling var att studera inflammatoriska biomarkörer och epidemiologi av CVD i KLL såväl som förekomsten av subkloner, i populationsbaserade kohorter.

I delarbete I analyserades plasma/serumkoncentrationer av 11 biomarkörer med känd koppling till inflammation och/eller hjärt-kärlsjukdom hos 139 patienter med KLL och 71 friska ålders- och köns-matchade kontroller. Åtta av 11 biomarkörer ökade bland KLL-patienter jämfört med kontroller. Dessutom skilde sig mönstret för uttryck av biomarkörer mellan patienter och kontroller. Sammanfattningsvis

har KLL-patienter ökade blodkoncentrationer av biomarkörer förknippade med låggradig inflammation.

I delarbete II visades att 32 % av alla patienter som diagnostiserades med KLL i Sverige hade under 2007-2010 1 hjärt-kärlsjukdom < 10 år före KLL-diagnosen vilket ökade till 37 % vid start av primärterapi.

I delarbete III studerades en stor KLL-kohort (n=4261, alla patienter med diagnosen KLL under 2007-2015) med tillägg av 5 kontroller per KLL patient. I linje med arbete II observerades en betydande börda av CVD vid tidpunkten för diagnos, 39 % vs 41 % bland kontroller (p<0,05). Under uppföljningen var förekomsten av CVD ökad bland patienter med KLL (HR 1,69, 1,61-1,77) jämfört med kontroller, oavsett av tidigare hjärt-kärlsjukdom eller behov av terapi. Orsaken till den påvisade ökningen av CVD under uppföljning är för närvarande okänd. Dödlighet av alla orsaker (HR 2,29, 2,14-2,44), men inte CVD dödlighet (HR 1,00, 0,89-1,13), ökade bland patienter med KLL jämfört med kontroller. Till sist noterades att 50 % av patienterna med KLL ordinerades antihypertensiva läkemedel CVD-bördan vid KLL är således betydande i denna befolkningsbaserade studie och oroande i ett tidevarv av ökande BTKi-användning.

I delarbete IV studerades förekomsten av subkloner till en variant allelfrekvens (VAF) på 1 % med hjälp av en djupsekvenserande NGS-panel som täcker 15 återkommande muterade gener. Prover från 40 patienter med KLL analyserades före behandling. 48 % (n=19/40) uppvisade klonala mutationer (VAF=10 %), medan 25 % (n=10/40) hade subklonala mutationer (VAF <10 %). Hos 6 av dessa 10 patienter förekom subklonala och klonala mutationer samtidigt, vilket avslöjar att isolerade subklonala mutationer inte var en frekvent händelse. Mutationer berikades signifikant hos patienter som behövde terapi (p < 0,05).

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML

Anna Palau (Stockholm) studerar IDH-mutationer som finns hos 20 % av patienterna med akut myeloid leukemi (AML). Men bara 30-40 % av patienter svarar på IDH-hämmare (IDHi). I arbetet karakteriserades det transkriptionella och epigenetiska landskapet genom att använda IDH2i AG-221 och en IDH2-muterad AML-cellinjemodell och AML-patientkohorter. Ett stort transkriptionellt regulatoriskt

nätverk upptäcktes som involverade myeloida transkriptionsfaktorer som delvis återställdes efter AG-221-behandling. Dessutom orsakade hypermetylering av HLA-klustret en nedreglering av HLA klass I-gener, vilket utlöste en förstärkt aktivering av naturliga mördarceller (NK) och en ökad känslighet för NK-cellmedierade svar. Slutligen visade analyser av DNA-metyleringsdata från IDHi-behandlade

patienter att icke-svarande patienter fortfarande hyser hypermetylering av HLA klass I-gener. Sammanfattningsvis ger denna studie nya insikter som tyder på att IDH-muterad AML är särskilt känslig för NK-cellbaserad immunterapi (Perturbed epigenetic transcriptional regulation in AML with IDH mutations causes increased susceptibility to NK cells, Leukemia 2023 Jul 26 Online ahead of print).

Anemisjukdomar

Christian Kjellander

(Stockholm) har beskrivit epidemiologin, behandling och ekonomiska konsekvenser av sickle cellsjukdom (SCD) i Sverige. Denna rikstäckande retrospektiva observationsregisterkohortstudie identifierade patienter med SCD från 2001 till 2018 och följde dem från 2006 till 2018. Med hjälp av data från

befolkningsbaserade svenska register har arbetet uppskattat prevalens, behandlingsmönster och SCD-relaterad hälsovårdsresursutnyttjande, sjukskrivning och förtidspension. Mellan 2006 och 2018 ökade antalet patienter med SCD från 504 till 670; sjukhusvistelser och öppenvårdsbesök ökade med 200 respektive 300 %. Patienter

med smärtekriser hade ungefär dubbelt så många slutenvårds-episoder och öppenvårdsbesök per år, och hade högre produktivitetsförluster jämfört med patienter utan kriser (Economic burden of sickle cell disease in Sweden: a populationbased national register study with 13 years follow up, Front Hematol 2023; e-pub online 29 June).

Covid

Thomas Müller (Stockholm) har bedömt T-cellssvar hos 279 individer, med fem olika immunbrister

och friska kontroller, före och efter booster-mRNA-vaccination, såväl som efter Omicron-infektion i

en undergrupp av patienter. Det observerades robusta och ihållande Omicron-reaktiva T-cellssvar

Uppdatering av hemsidan under hösten

Har du idéer om funktionalitet eller innehåll -
kontakta sekreterare@sfhem.se

som ökade markant vid boostervaccination och korrelerade direkt med antikroppstitrar i alla patientgrupper. Dålig vaccinationsrespons hos immunförsvagade eller äldre individer motverkades effektivt genom administrering av ytterligare vaccindoser. Funktionellt uppvisade Omicron-reaktiva T-cellssvar en uttalad cytotoxisk profil och tecken på livslängd, kännetecknad av CD45RA+

effektorminnessubpopulationer med stamcellsliknande egenskaper och ökad proliferativ kapacitet. Oavsett underliggande immunbrist, verkade boostervaccinerade och Omicron-infekterade individer skyddade mot allvarlig sjukdom och uppvisade förbättrade och diversifierade T-cellssvar mot konserverade och Omicron-specifika epitoper. Fynden tyder på att T-celler behåller förmågan att

generera mycket funktionella svar mot nytillkomna varianter, även efter upprepade antigenexponering och ett robust immunologiskt avtryck från tidigare SARS-CoV-2 mRNA-vaccination (Additive effects of booster mRNA vaccination and SARS-CoV-2 Omicron infection on T cell immunity across immunocompromised states, Sci Transl Med 2023;15:eadg9452, Epub 2023 Jul 12).

Puran Chen (Stockholm) utvärderade de långsiktiga immunogenicitetsrelaterade svaren hos patienter med primära och sekundära immunbrister från den prospektiva öppna kliniska studien COVAXID. Det ursprungliga kliniska prövningsprotokollet inkluderade två vaccindoser som gavs dag 0 och 21, med antikroppstitrar uppmätt vid sex olika tidpunkter under sex månader. Studiekohorten har därefter följts under ett år med antikroppssvar utvärderade i förhållande till den tredje och fjärde

vaccindosen, och i tillämpliga fall SARS-CoV-2-infektion. Totalt ingick 356/539 patienter i den utökade kohorten. Den tredje vaccindosen ökade signifikant Spike IgG-titrar mot alla SARS-CoV-2-varianter som analyserades i alla immunkomprometterade patientgrupper. På samma sätt ökade neutraliseringen även mot alla studerade varianter, förutom Omicron. Omicron-specifik neutralisering ökade dock efter en fjärde dos samt efter tre doser och infektion i många av patientundergrupperna. Medan

många patientgrupper uppvisade starka serologiska svar efter tre och fyra vaccindoser återfanns jämförbart svaga svar bland patientundergrupper med specifika primära immunbrister och undergrupper med immunsuppressiv medicin (Real-world assessment of immunogenicity in immunocompromised individuals following SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a one-year follow-up of the prospective clinical trial COVAXID, EBioMedicine 2023;94:104700, Jul 13 Online ahead of print).

Per Ljungman (Stockholm) har medverkat i en uppdatering av rekommendation förande COVID via ECIL nätverket. I den preventiva delen av artikeln betonar de uppdateraderekommendationerna vikten av att anpassa beslutet att skjuta upp kemoterapi, HCT, CAR-T terapi och andra icke-cellulära terapier hos asymtomatiska patienter eller hos patienter med långvarig viralt bärarskap, baserat på den individuella risk/nytto-bedömningen. Att skjuta upp behandlingen för att undvika risken för progression till

allvarlig covid-19 anses inte längre vara obligatoriskt, Beslut bör väga hur brådskande patientens behandling är, effekten av att skjuta upp behandlingen på risken för återfall eller progression av den underliggande sjukdomen, graden av immunkompromettering och remissionsstatus, mot möjligheten att kontrollera viral replikation med antivirala medel och/eller MoAbs. I den diagnostiska delen belyser de nya rekommendationerna behovet av övervakning och extern kvalitetssäkring av prestandan av nukleinsyratester

och snabba antigenanalyser på nytillkomna (sub)varianter. Även om nukleinsyratester på nasofarynxprover fortfarande är referensstandard, kan användningen av mindre invasiva prover som orofarynx hostprov eller saliv vara ett tillförlitligt alternativ dock endast för den symtomatiska patienten. I vaccindelen kvarstår tv det rekommenderade mRNA-vaccinschemat för den sårbara populationen av HM- och HCT-patienter till det primära schemat med tre doser följt av en extra vaccindos. I terapidelen betonas

i de huvudsakliga förändringarna förlust eller betydande minskning av aktiviteten av alla godkända MoAbs mot de nya varianterna, och den ökade tillgängligheten av tre antivirala medel för tidig behandling av mild/måttlig covid-19. I en svår eller kritisk covid-19 hos HM patienter rekommenderas remdesivirbehandling tillsam-

mans med steroidbehandling och ett andra immunsuppressivt medel (huvudsakligen ett anti-IL-6-medel), om så krävs. Hos HM-patienter, när man väljer den andra immunmodulatorn, bör den senaste hematologiska behandlingen också övervägas, särskilt om patienterna redan tar ruxolitinib, vilket inte bör avbrytas vid

SARS-CoV-2-infektion (Cesaro S et al. Update of recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies, haematopoietic cell transplantation and CAR T therapy, from the 2022 European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 9), Leukemia 2023 Jul 17 Online ahead of print).

KLL

Gunnar Juliusson (Lund) och Kourosh Lotfi (Linköping) är medförfattare till en rapport av en stor KLL studie initierad av tyska KLL gruppen med flera internationella studiegrupper. I en öppen fas 3-studie tilldelade lämpliga patienter med KLL som inte hade TP53-avvikelse i förhållandet 1:1:1:1, till sex cykler av kemoimmunterapi (fludarabincyklofosamid-rituximab eller bendamustin-rituximab) eller 12 cykler av venetoclax-rituximab, venetoclax-obinutuzumab eller venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib. Ibrutinib avbröts efter två på varandra följande mätningar av odetekterbar minimal kvarvarande sjukdom eller kunde förlängas. De primära slutpunkterna var odetekterbar minimal kvarvarande sjukdom (MRD) (känslighet, $<10^{-4}$ d.v.s. <1 KLL-

cell i 10 000 leukocyter) bedömd med flödescytometri i perifert blod vid månad 15, och progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt 926 patienter randomiserades; 229 till kemoimmunterapi (CIT), 237 till venetoclax-rituximab, 229 till venetoclax-obinutuzumab och 231 till venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib. Vid månad 15 var andelen patienter med odetekterbar MRD signifikant högre i gruppen venetoclax-obinutuzumab (86,5 %; 97,5 % konfidensintervall KI 80,6 till 91,1) och venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib-gruppen (92,2 %; KI 87,3 till 95,7) än i kemoimmunterapi-gruppen (52,0 %; KI 44,4 till 59,5; $P<0,001$ för båda jämförelserna), men det var inte signifikant högre i gruppen venetoclax-rituximab (57,05 %; KI 49,5 till 64,2; $P = 0,32$). Treårig

PFS var 90,5 % i venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib-gruppen och 75,5 % i kemoimmunterapi-gruppen (riskkvot för sjukdomsprogression eller dödsfall, 0,32; KI, 0,19 till 0,50; $P<0,01$). PFS efter 3 år var också högre med venetoclax-obinutuzumab (87,7 %; riskkvot för sjukdomsprogression eller död, 0,42; KI 0,26 till 0,68; $P<0,001$), men inte med venetoclax-rituximab (80,8 %; riskkvot, 0,79; KI 0,53 till 1,18; $P=0,18$). Infektioner av grad 3 och grad 4 var vanligare med kemoimmunterapi (18,5 %) och venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib (21,2 %) än med venetoclax-rituximab (10,5 %) eller venetoclax-obinutuzumab (13,2 %; Eichhorst B et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia, N Engl J Med 2023;388:1739-1754).

Gunnar har också medverkat i en analys av karyotypkomplexitet i ovan nämnda studie där effekten av komplexa (=3 kromosomavvikelse [CA], CKT) och mycket komplexa karyotyper (=5 CA, hCKT) samt specifika avvikelser hos tidigare obehandlade patienter undersöktes. Karyo-

typanalyser var tillgängliga för 895 av 926 (96,7 %) patienter, av vilka 153 (17 %) hade en CKT och 43 (5 %) hCKT. I CIT-armen var CKT associerad med kortare PFS (HR 2,58, 95 % KI 1,54-4,32, $p<0,001$) och OS (HR 3,25, KI 1,03-10,26, $p=0,044$). I de poolade venetoclax-armarna identifierade

en multivariatanalys hCKT (HR 1,96, KI 1,03-3,72, $p=0,041$) men inte CKT som oberoende negativa prognosfaktorer för PFS. Förekomsten av translokationer (obalanserade och/eller balanserade) var också oberoende associerad med kortare PFS i venetoclax-armarna. CIT ledde

till förvärvet av ytterligare CA (medel-CA: 2,0 till 3,4, baslinje till KLL-progression) medan karyotypkomplexiteten förblev stabil efter venetoklax-baserade behandlingar (2,0, båda tidpunkterna). Denna analys fastställer mycket komplexa karyotyper och	translokationer som negativa prognostiska faktorer i samband med venetoklax-baserade kombinationsbehandlingar. Resultaten av denna studie stöder inkorporeringen av karyotypning i standarddiagnostiken av KLL eftersom den identifierar patienter med hög	risk för dåliga behandlingsresultat och därmed förbättrar prognosticeringen (Fürstenau M et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations, Blood 2023 May 12 Online ahead of print).	dativ fosforylering i KML LSCs. CXCL14 kan teoretiskt erbjuda ett behandlingsalternativ inriktat	mot KML LSCs (Characterization of the bone marrow niche in patients with chronic myeloid	leukemia identifies CXCL14 as a new therapeutic option, Blood 2023;142:73-89).
--	--	---	--	--	--

Lesley-Ann Sutton (Stockholm) och många svenska kollegor har deltagit i en multicenter retrospektiv observationsstudie som analyserade 98 patienter med KLL behandlade med ibrutinib (49 som återfaller efter ett initialt svar och 49 som fortfarande svarar efter =1 års kontinuerlig behandling) med hjälp av en NGS panel (1 % känslighet) som omfattar 13 KLL-relevanta gener inklusive BTK och PLCG2. BTK-hotspot-mutationer validerades genom droppad digital polymeraskedjereaktion (ddPCR) (0,1 % känslighet). Genom att integrera NGS- och ddPCR-resultat bar 32 av 49 återfallspatienter (65 %)	på minst 1 hotspot BTK- och/eller PLCG2-mutation(er); i 6 av 32 detekterades BTK-mutationer endast med ddPCR (variant allelfrekvens [VAF] 0,1 % till 1,2 %). BTK/PLCG2-mutationer identifierades också hos 6 av 49 svarande patienter (12 %; 5/6 VAF <10 %), av vilka 2 progredierade senare. Bland återfallspatienterna berikades den BTK-muterade (BTKmut)-gruppen för EGR2-mutationer, medan fall av BTK-vildtyp (BTKwt) oftare visade BIRC3- och NFKBIE-mutationer. Med hjälp av en utökad infångningsbaserad panel visade endast BRAF- och IKZF3-mutationer en dominans	vid återfall, som berikades för del(8p) (n=11; 3 BTKwt). Slutligen observerades ingen skillnad i TP53-mutationsbördan mellan BTKmut- och BTKwt-relapsfall, och ibrutinib-behandling gynnade inte selektion av TP53-avvikande kloner. Sammanfattningsvis visar studien att BTK/PLCG2-mutationer saknades i en betydande del (35 %) av en patientkohort där ibrutinib behandling misslyckats, och föreslår ytterligare mekanismer som bidrar till resistens (BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib, Blood Adv 2023;7:2794-2806).
---	--	--

KML

Monika Dolinska (Stockhom) har intresserat sig för leukemiinitierande stamceller (LSC) vid KML, vilka orsakar sjukdomspersistens och återfall. Tidigare studier antyder att LSC persistens kan bero på benmärgsnischskydd; men lite är känt om de underliggande mekanismerna. Studien karakteriserar molekylärt och funktionellt BM-nischer hos patienter med KML vid diagnos och avslöjar den förändrade nischsammansättningen och funktionen hos dessa patienter.	Långtidsodlingsinitierande cellanalys visade att mesenkymala stamceller från patienter med KML uppvisade en förbättrad stödkapacitet för normala och KML BM CD34+CD38- celler. Molekylärt detekterade RNA-sekvensering dysreglerat cytokin- och tillväxtfaktoruttryck i BM-cellnischerna hos patienter med KML. Bland dem gick CXCL14 förlorat i BM-cellnischerna i motsats till dess uttryck i friskt BM. Återställande av CXCL14 hämmade signifikant KML	LSC-underhåll och förbättrade deras svar på imatinib in vitro och KML-engraftment in vivo i NSG-SGM3-möss. Viktigt var att CXCL14-behandling dramatiskt hämmade CML-engraftment i patienthärledda xenotransplanterade NSG-SGM3-möss, till och med i högre grad än imatinib, och denna hämning kvarstod hos patienter med suboptimalt TKI-svar. Mekanistiskt uppreglerade CXCL14 inflammatorisk cytokinsignalering men nedreglerade mTOR-signalering och oxi-
--	--	--

dativ fosforylering i KML LSCs. CXCL14 kan teoretiskt erbjuda ett behandlingsalternativ inriktat	mot KML LSCs (Characterization of the bone marrow niche in patients with chronic myeloid	leukemia identifies CXCL14 as a new therapeutic option, Blood 2023;142:73-89).
--	--	--

Ulla Olsson-Strömberg (Uppsala) mfl svenskar har medverkat i en internationell multicenterstudie avsedd att försöka förbättra det molekylära svaret inför ett avbrottsförsök. KML patienter i kronisk fas som inte hade uppnått minst ett molekylärt svar <0,01 % BCR-ABL1IS (MR4,0) efter minst 2 års imatinibbehandling utvärderades prospektivt om de kunde uppnå MR4.0 efter ett byte till	en kombination av nilotinib och 9 månaders behandling med pegylerat interferon-a2b (PegIFN). Det primära effektmåttet för bekräftad MR4.0 vid månad 12 (en BCR-ABL1IS-nivå =0,01 % både vid 12 och 15 månader) nåddes av 44 % (7/16) av patienterna, där 81 % (13/16) uppnådde en obekräftad MR4.0. Den planerade kombinationen fullbordades av 56 % av patienterna, med förtida avbrott främst	på grund av humörstörningar efter introduktionen av PegIFN, vilket ifrågasätter genomförbarheten av kombinationen av nilotinib och PegIFN för denna patientpopulation (Geelen IGP et al. Switching from imatinib to nilotinib plus pegylated interferon-a2b in chronic phase CML failing to achieve deep molecular response: clinical and immunological effects, Ann Hematol 2023;102:1395-1408).
---	---	---

Koagulation

Maria Jesus Iglesias (Stockhom) har visat med hjälp av proteomikprofilering för att screena plasma från patienter med misstänkt akut venös tromboembolism (VTE), och flera fall-kontrollstudier för VTE, hur komplementfaktor H-relaterat 5-protein (CFHR5), en regulator av den alternativa vägen för komplementaktivering, är en VTE -associerad plasma-	biomarkör. I plasma är högre CFHR5-nivåer associerade med ökad trombingenereringspotential och rekombinant CFHR5-förstärkt trombocytaktivering in vitro. GWAS-analys av ~52 000 deltagare identifierar sex loci associerade med CFHR5-plasmanivåer, men Mendelsk randomisering visar inte kausalitet mellan CFHR5 och VTE.	Resultaten indikerar en viktig roll för regleringen av den alternativa vägen för komplementaktivering vid VTE och att CFHR5 representerar en potentiell diagnostisk och/eller riskprediktiv plasma-biomarkör (Elevated plasma complement factor H related 5 protein is associated with venous thromboembolism, Nat Commun 2023;14:3280).
---	--	--

Rickard Lindahl (Malmö) har studerats förvärvad hemofili A (AHA), en sällsynt blödningsjukdom som orsakas av förvärvade antikroppar mot koagulationsfaktor VIII. 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 av 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 blödningsen var jämförbar med den i den stora	studien European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). Blödningsbehandling primärt med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (aPCC) med hög frekvens av framgång (91 %). Som immunsuppressiv terapi användes oftast monoterapi med kortikosteroider 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 2023;201:326-333).

Lymfom

Mattias Berglund (Stockholm) med flera kollegor har medverakt i en internationell studie av RNA-redigering till DLBCL-patogenes. Det observerade att DNA-mutationer och RNA-redigeringshändelser ofta utesluter varandra, vilket tyder på att tumörer kan modulera signalvägar genom att ändra sekvenser på antingen genomisk eller transkriptomisk nivå. RNA-redigering riktar sig mot transkript inom kända sjukdomsdrivande vägar såsom apoptos, p53 och NF-κB-signaler, såväl som den RIG-I-liknande vägen. Studien visar att ADAR1-medierad redigering inom MAVS-transkript positivt korrelerar med MAVS-proteinuttrycksnivåer, vilket associerar med ökad interferon/NF-κB-signaler och T-cellsutmattning. Slutligen, med hjälp av riktade RNA-basredigeringsverktyg för att återställa redigering inom MAVS 3'UTR i ADAR1-bristceller, påvisas att redigering sannolikt är orsak till en ökning av nedströmssignaler i frånvaro av aktivering av nukleinsyreceptoravkänning (Pecori R et al. ADAR1-mediated RNA editing promotes B cell lymphomagenesis, iScience 2023;26:106864.

Sara Ek (Lund) m.fl svenska forskare har i ett nordiskt samarbete sökt att förbättra etablerade riskfaktorer vid mantelcellslymfom (MCL), inklusive högt MCL International Prognostic Index (MIPI), hög proliferation (Ki-67), icke-klassisk (blastoid/pleomorf) morfologi och muterad TP53, som endast delvis identifierar patienter i behov av alternativ behandling. Gruppen utförde genuttrycksanalyser för att identifiera vägar och gener associerade med utfall i en kohort av homogent behandlade patienter. Förutom avreglerad proliferation visas att termogenes, fettsyranedbrytning och oxidativ fosforylering förändras hos patienter med dålig överlevnad, och att högt uttryck av karnitinpalmitoyltransferas 1A (CPT1A), ett enzym involverat i fettsyranedbrytning, specifikt kan identifiera högriskpatienter oberoende av de etablerade högriskfaktorerna (Sandström Gerdtsen A et al, Overexpression of the key metabolic protein CPT1A defines mantle cell lymphoma patients with poor response to standard high-dose chemotherapy independent of MIPI and complement established highrisk factors, Haematologica 2023;108:1092-1104).

Dan Huang (Stockholm) har fokuserat på ett faktum att för de flesta lymfom, inklusive diffust stort B-cellslymfom (DLBCL), är förekomsten av män högre och prognosen sämre jämfört med kvinnor. Orsakerna är oklara; epidemiologiska och experimentella data tyder dock på att östrogen är inblandade. Med detta i åtanke analyserades genuttrycksdata från en allmänt tillgänglig kohort (EGAD00001003600) av 746 DLBCL-prover baserade på RNA-sekvensering. 1293 gener uttrycktes differentiellt mellan män och kvinnor (adj. p-värde <0,05). Få autosomala gener och vägar visade vanligt könsreglerat uttryck mellan germinal center B-cell (GCB) och aktiverat B-cell lymfom (ABC) DLBCL. Analys av differentiellt uttryckta gener mellan pre- vs postmenopausala kvinnor identifierade 208 GCB- och 345 ABC-gener, varav endast 5 delade. När man kombinerade de differentiellt uttryckta generna mellan kvinnor vs män och pre- vs postmenopausala kvinnor, identifierades nio förmodade östrogenreglerade gener i ABC DLBCL. Två av dem, NR4A2 och MUC5B, visade inducerat respektive undertryckt uttryck.

Intressant är att NR4A2 rapporterats som en tumorsuppressor vid lymfom. Den aktuella studien visar att kvinnor med ABC DLBCL med ett högt NR4A2-uttryck visade bättre överlevnad. Omvänt orsakar uttryck av MUC5B en mer elakartad fenotyp i flera cancerformer. NR4A2 och MUC5B bekräftades vara östrogenreglerade när ABC-cellinjen U2932 ympades på möss. Resultaten visar köns- och kvinnliga åldersberoende skillnader i genuttryck mellan DLBCL-subtyper, troligtvis på grund av östrogen. Detta kan bidra till könsskillnaderna i incidens och prognos (Sex- and Female Age-Dependent Differences in Gene Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Possible Estrogen Effects, Cancers (Basel) 2023;15:1298).

Daniel Molin (Uppsala) har deltagit i en uppdatering av KEYNOTE-087-studien av pembrolizumab monoterapi som visade effektiv antitumöraktivitet med acceptabel säkerhet hos patienter med återfall eller refraktärt (R/R) klassiskt Hodgkin-lymfom (cHL)- Varaktighet sv svar över lång tid och resultat av patienter som får en andra kur efter avslutad behandling efter fullständigt svar (CR) är fortfarande av kliniskt intresse. Nu presenteras KEYNOTE-087-data efter >5 års medianuppföljning. Patienter med R/R cHL och progressiv sjukdom (PD) efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och brentuximab vedotin (BV; kohort 1); patienter efter kemoterapi och BV utan ASCT (kohort 2); eller efter ASCT utan efterföljande BV (kohort 3) har fått pembrolizumab i=2 år. Patienter i CR som avbröt behandlingen och där efter uppvisade PD kunde få en andra omgång pembrolizumab. Primära målsättningar var objektiv svarsfrekvens (ORR) efter blindad central granskning och säkerhet. Medianuppföljningen var 63,7 månader. ORR var 71,4 % (95 % KI 64,8-77,4) vilket inkluderade CR, 27,6 % och PR 43,8 %. Medianduration av svar (DOR) var 16,6 månader; median PFS var 13,7 månader. En fjärdedel av patienter med svar på behandling, inklusive hälften av CR patienterna, bibehöll svar=4 år. Medianöverlevnad nåddes inte. Bland 20 patienter som fick en andra omgång pembrolizumab var ORR för 19 utvärderbara patienter 73,7 %, median DOR var 15,2 månader. Behandlingsrelaterade biverkningar oavsett gradering inträffade hos 72,9 % av patienterna och grad 3 eller 4 hos 12,9 %; inga behandlingsrelaterade dödsfall inträffade (Armand P et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma, Blood 2023 Jun 15 Online ahead of print).

Anna Nikkarinen (Uppsala) har arbetat vidare med MCL där närvaron av M2-makrofager definierade av CD163-uttryck i diagnostiska biopsier associerats med en sämre prognos. Ett alternativt sätt att bedöma förekomsten av M2-makrofager är att mäta nivån av lösligt CD163 i serum (sCD163). Arbetet undersökte det prognostiska värdet av sCD163 hos 131 MCL-patienter. Hög sCD163 vid diagnos var associerad med kortare progressionsfri överlevnad (PFS) och kortare total överlevnad (OS) (p=0,002 och p<0,001) hos 81 nyligen diagnostiserade kemoimmunterapibehandlade patienter. Samma sak sågs i en kohort av 50 recidiverande MCL-patienter som huvudsakligen behandlades inom fas II Philemon-studien med rituximab, ibrutinib och lenalidomid (PFS p=0,016 och OS p=0,035). Hos nydiagnostiserade patienter med låga nivåer av sCD163 var femårsöverlevnaden 97 %. Det fanns en måttlig korrelation mellan sCD163 och vävnads-CD163 (r=0,64, p=0,014). Sambandet med en dålig prognos var i multivariatanalys oberoende av MIPI, Ki67, p53-status och blastoid morfologi. Här var hög sCD163 associerad med både kortare PFS (HR 3,48) och kortare OS (HR 4,33), vilket visar att höga nivåer av M2 makrofagmarkören sCD163 är en oberoende negativ prognostisk faktor vid MCL, både efter kemoimmunterapi och ibrutinib/lenalidomidbehandling. Dessutom identifierar låga sCD163-nivåer MCL-patienter

med mycket god prognos (Soluble CD163 predicts outcome in both chemoimmunotherapy and targeted therapy-treated mantle cell lymphoma, Blood Adv 2023 Jun 30 Online ahead of print).

May Sadik (Göteborg) har undersökt klassificering av fokalt skelett/benmärgsupptag (BMU) som vid Hodgkins lymfom (HL) kan vara minst sagt utmanande. Syftet med detta arbete var att undersöka om en artificiell intelligensbaserad metod (AI), som belyser misstänkt fokalt BMU, ökar interobservatörens samstämmighet bland en grupp läkare från olika sjukhus som klassificerat HL-patienter med [18F]FDG PET/CT. Fyrtioåtta patienter studerade med [18F]FDG PET/CT vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset mellan 2017 och 2018 granskades två

gångar, med 6 månaders mellanrum, avseende fokalt BMU. Under den andra genomgången hade de 10 läkarna även tillgång till AI-baserade råd angående fokalt BMU. Varje läkares klassificeringar jämfördes parvis med klassificeringarna som gjordes av alla andra läkare, vilket resulterade i 45 unika par av jämförelser både utan och med AI råd. Överensstämmelsen mellan läkarna ökade signifikant när AI-råd fanns tillgängliga, vilket mättes som en ökning av kappa-medelvärden från 0,51 (intervall 0,25-0,80) utan AI-råd till 0,61 (intervall 0,19-0,94) med AI-råd

($p=0,005$). Majoriteten av läkarna höll med om den AI-baserade metoden i 40 (83 %) av de 48 fallen. En AI-baserad metod ökar således signifikant interobservatörsöverenskommelsen mellan läkare som arbetar på olika sjukhus genom att lyfta fram misstänkt fokalt BMU hos HL-patienter undersökta med [18F]FDG PET/CT (Artificial Intelligence Increases the Agreement among Physicians Classifying Focal Skeleton/Bone Marrow Uptake in Hodgkin's Lymphoma Patients Staged with [18F]FDG PET/CT-a Retrospective Study, Nucl Med Mol Imaging 2023;57:110-116).

Zahra Haider (Stockholm) intresserar sig för att analysera flytande biopsier för tumorspecifika avvikelser vilket kan underlätta upptäckt av mätbar restsjukdom (MRD) under behandling och vid uppföljning. I den nu aktuella studien bedömdes den kliniska potentialen av att använda helgenomsekvensering (WGS) av lymfom vid diagnos för att identifiera patientspecifika strukturella (SV) och singelnukleotidvarianter (SNV) för att möjliggöra longitudinell, multi-targeted droplet digital PCR-analys (ddPCR) av cellfritt DNA (cfDNA). Hos 9 patienter med B-cellslymfom (diffust storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom) utfördes omfattande genomisk profilering vid diagnos av 30X WGS av parade tumör- och normala prover. Patientspecifika multiplexa ddPCR (m-ddPCR)-

analyser utformades för samtidig detektering av flera SNVs, indels och/eller SVs, med en detektionskänslighet på 0,0025 % för SV-analyser och 0,02 % för SNVs/indel-analyser. M-ddPCR användes för att analysera cfDNA isolerat från seriellt insamlad plasma vid kliniskt kritiska tidpunkter under primär- och/eller återfallsbehandling och vid uppföljning. Totalt 164 SNVs/indels identifierades av WGS inklusive 30 varianter kända för att vara funktionellt relevanta i lymfompatogenes. De vanligaste muterade generna inkluderade KMT2D, PIM1, SOCS1 och BCL2. WGS-analys identifierade ytterligare återkommande SVs inklusive t(14;18)(q32;q21) (IGH::BCL2) och t(6;14)(p25;q32) (IGH::IRF4). Plasmaanalys vid diagnos visade positiva nivåer av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) hos 88 % av

patienterna och ctDNA-bördan korrelerade med kliniska baslinjeparametrar (LD och SR, p -värde $<0,01$). Medan clearance av ctDNA-nivåer efter primär behandlingscykel 1 observerades hos 3/6 patienter, visade alla patienter som analyserades vid slutlig utvärdering av primärbehandling negativt ctDNA, vilket korrelerar med PET-CT-utvärdering. En patient med positivt ctDNA vid interim uppvisade också detekterbart ctDNA (genomsnittlig variant av allelfrekvens (VAF) 6,9 %) i det uppföljande plasmaprovet som samlats in 2 år efter slutlig utvärdering av primärbehandling och 25 veckor före klinisk manifestation av återfall. Sammanfattningsvis visas att multi-targeted cfDNA-analys, med hjälp av en kombination av SNVs/indels och SVs-kandidater identifierade med WGS-analys, ger ett känsligt

verktyg för MRD-övervakning och kan upptäcka lymfomåterfall tidigare än klinisk manifesta-

tion (Whole-genome informed circulating tumor DNA analysis by multiplex digital PCR for disease

monitoring in B-cell lymphomas: a proof-of-concept study, Front Oncol 2023;13:1176698).

MDS

Maciej Ciesla (Lund) studerar SF3B1 som är den mest muterade splicingfaktorn (SF) vid MDS. Även om tumörframkallande SF3B1-mutationer har karaktäriserats omfattande, förblir rollen av "icke-muterad" vildtyp SF3B1 vid cancer i stort sett okänt. I arbetet identifieras ett konserverat epitranskriptomiskt program som styr SF3B1-nivåer för att motverka

leukemogenes. Analys av humana och murina pre-leukemiska MDS-celler avslöjar dynamisk reglering av SF3B1-proteinöverskott, vilket påverkar MDS-till-leukemiproggression in vivo. Mekanistiskt finjusterar ALKBH5-driven 5' UTR m6A-demetylering SF3B1-translation som styr splicing av central DNA-reparation och epigenetiska regulatorer under transformation.

Detta påverkar genomets stabilitet och leukemiproggression in vivo, vilket stödjer att en integrerad analys hos människor av SF3B1 molekyllära signaturer kan förutsäga mutationsvariabilitet och dålig prognos (m6A-driven SF3B1 translation control steers splicing to direct genome integrity and leukemogenesis, Mol Cell 2023; 83:1165-1179 Epub 2023 Mar 20).

Eva Hellström-Lindberg och **Gisela Barbany** (Stockholm) har medverkat i en nordisk studie av genen "biallelisk könslinjeexcisionsreparation korskomplementär 6 like 2" (ERCC6L2). Varianter predisponerar starkt för benmärgssvikt (BMF) och myeloida maligniteter, kännetecknade av somatiska TP53-muterade kloner och erytroida dominans. 52 försökspersoner (35 familjer) med ERCC6L2 bialleliska könslinjevarianter insamlade retrospektivt från 11 centra globalt, med en uppföljning på 1165 personår presenteras. Vid inledande undersökningar diagnostiserades 32

personer med BMF och 15 med en hematologisk malignitet (HM). Försökspersonerna presenterade 19 olika varianter av ERCC6L2, och studiegruppen identifierade en grundarmutation, c.1424delT, hos finska patienter. Medianåldern för försökspersonerna vid baslinjen var 18 år (intervall, 2-65 år). Förändringar i blodvärden var milda trots allvarlig benmärgshypoplasi (BM) och somatiska TP53-mutationer, utan någon signifikant skillnad mellan försökspersoner med eller utan HM. Tecken på progressiv sjukdom inkluderade ökad frekvens av TP53-variantallel, dysplasi i megakaryocyter och/eller er-

ytroida celler och erytroid övervikt i BM-morfologin. Medianåldern vid diagnos av HM var 37,0 år (intervall, 12-65 år). Den totala överlevnaden (OS) efter 3 år var 95 % för patienter med BMF och 19 % vid HM. Patienter med MDS eller AML med muterad TP53 som genomgick stamcellstransplantation hade ett dåligt resultat med 3-årig OS på 28 %. Resultat visar vikten av tidig igenkänning och aktiv övervakning hos patienter med biallelisk könslinje ERCC6L2-varianter (Hakkarainen M et al. The clinical picture of ERCC6L2 disease: from bone marrow failure to acute leukemia, Blood 2023;141:2853-2866).

Magnus Tobiasson, Maria Creignou och **Eva** (Stockholm) har i ett internationellt samarbete belyst effekten av genmutationer på hematologisk respons och total överlevnad (OS) efter azacytidin-

bahdnling av MDS, särskilt med fokus på deras klonstorlek efter behandling. 449 patienter med MDS eller relaterade myeloida neoplasmer analyserades för genmutationer i förbehandlings

($n=449$) och efterbehandlings ($n=289$) benmärgsprover för att bedöma effekten av genmutationer och deras klonstorlek efter behandling på behandlingsresultat, Multihit TP53-mutation (HR

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.

2,03; P<.001), EZH2-mutation (HR; P= 0,009), och DDX41-mutation (HR; P< 0,001), tillsammans med ålder, högriskkaryotyper, låga trombocyter och höga blastantal förutspådde oberoende av varandra OS. Efterbehandlingens klonstorlek som inkluderade alla drivande mutationer korrelerade signifikant med International Working Group (IWG)-svar (P<0,001), förutom DDX41-muterade kloner som inte förutspådde IWG-svar. IWG-svar och klonstorlek efter behandling kombinerat förbättrade ytterligare förutsägelsen av den ursprungliga modellen och till och med den för en nyligen föreslagen molekylär prediktiv modell, det molekylära International Prognostic Scoring System (IPSS-M; c-index, 0,653 vs 0,688; P<0,001). Sammanfattningsvis spelar utvärdering av klonstorlek efter behandling, tillsammans med mutationsprofilen före behandling samt IWG-svar en roll för bättre prognostisering av azacitidinbehandlade MDS patienter (Nannya U et al. Postazacitidine clone size predicts long-term outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms, Blood Adv 2023;7:3624-3636). Red.

Hematologiskt Kalendarium

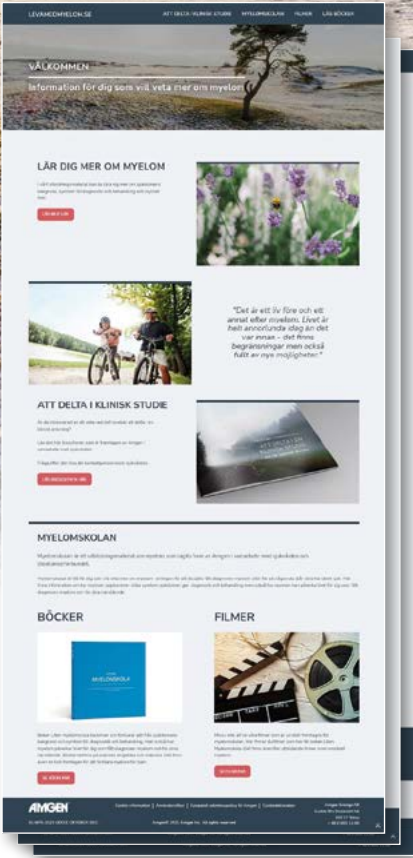
Datum	Möte/Kongress	Plats
2023		
4-6/10	Hematologidagarna	Göteborg
6-9/10	29th Int workshop CLL	Boston
9-12/12	ASH	San Diego + virtuellt
2024		
14-17/4	EBMT	Glasgow
31/5-4/6	ASCO	Chicago
13-16/6	EHA	Madrid
22-26/6	ISTH	Bangkok
Studiegruppsmöten		
2023		
13/9	Svenska lymfomgruppen	Zoom
16/11	Svenska KLL gruppen	Uppsala
16/11	Svensk Norska BMT gruppen	Arlanda
23-24/11	Nordiska MDS gruppen	Sigtuna
Nationell föreläsningsserie		
2023		
21/9	Johanna Ungerstedt föreläser om VEXAS 12.15.	
26/10	Anders Sjalander föreläser om antikoagulantia och cancerassocierad trombos 12.15.	
SK-kurser		
2023		2024 (prel. kurs och vecka)
2-4/10	MPN	v. 4 Antitumoral läkemedel
		v. 17 Benign hematologi OBS! 4 dagar
		v.40 KLL/lågmaligna lymfom

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

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



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



Gå till sidan www.levamedmyelom.se



Utan kostrestriktioner
vid behandling av ITP¹



Doptelet® (avatrombopag) är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Läkemedlet administreras regelbundet tillsammans med föda för optimal absorption i kroppen.¹

Doptelet® (avatrombopag) ▼, ATC-kod: B02BX08 Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk. Rx, (F). Blisterförpackning 20 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Doptelet är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. Doptelet är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). För denna indikation ingår Doptelet i förmånssystemet. **Varningar och försiktighet:** Trombotiska/tromboemboliska händelser. QTC-förlängning med samtidiga läkemedel. Återkomst av trombocytopeni och blödning efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. Ökat benmärgsretikulin. Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS). Grav leverfunktionsnedsättning. För fullständig information vid förskrivning se www.fass.se. Senaste översyn och uppdatering av SPC: 31 mars 2021. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08-697 20 00, www.sobi.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

1. Doptelet produktresumé 31/03/2021, fass.se.

PP-19215 JUNI 2023 © 2023 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved. Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).



Doptelet®
(avatrombopag) tablets