

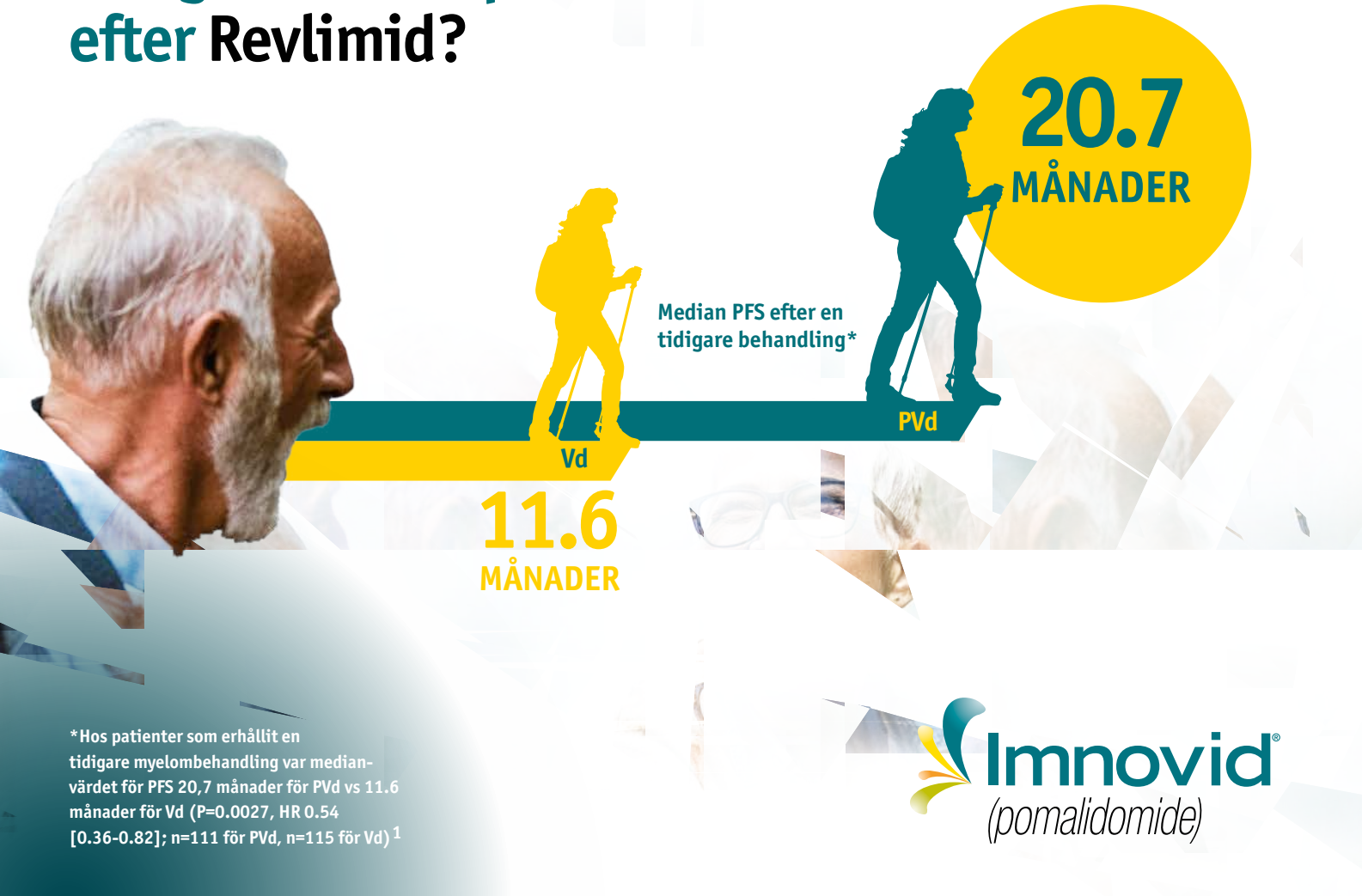
OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2023 årgång 35



Hematologidagarna genom tiderna
SFH Verksamhetsplan
Årets Avhandling

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 graviditet-spreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män.

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

Patienter som får pomalidomid antingen i kombination med bortezomib och dexametason eller i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas 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 uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem och anafylaktisk reaktion.

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

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 symtom.

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 differentiaaldiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller med kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen, eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

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

Om PML misstänks måste fortsatt behandling skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML 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, förmaksflimmer 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: Blistreförpackning 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: 25 augusti 2023.

Celgene AB, Tel: 08-704 71 00



2204-SE-2300005, OKT 23

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

Styrelsen

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

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

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

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

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

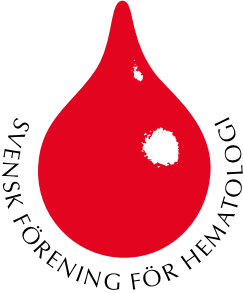
Andreas Asklund (skattmästare elect)
Östersunds sjukhus
E-post: [andreas.asklund\(a\)regionjh.se](mailto:andreas.asklund(a)regionjh.se)

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

Anneli Enblom Larsson (övrig ledamot)
Sunderby sjukhus
E-post: [anneli.enblom-larsson\(a\)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
Nya styrelsen	9
Verksamhetsberättelse	12
Kalendarium	15
Verksamhetsplan	17
Hema hos	21
Nya och uppdaterade vårdprogram	23
Hematologisk fortbildning 38 år	26
Rapport från Hematologidagarna	28
Koagulationsstudie från KI	42
Reserapporter	45
Rapport från KML gruppen	54
Validering av MPN registret	55
Rapport från SK kurs MPN	57
Årets Utbildningsinsats	59
Årets avhandling	61
Avhandlingar	65
Aktuella artiklar	68

HÖJ TROMBOCYTNIVÅN*, UTAN KOSTRESTRIKTIONER¹

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

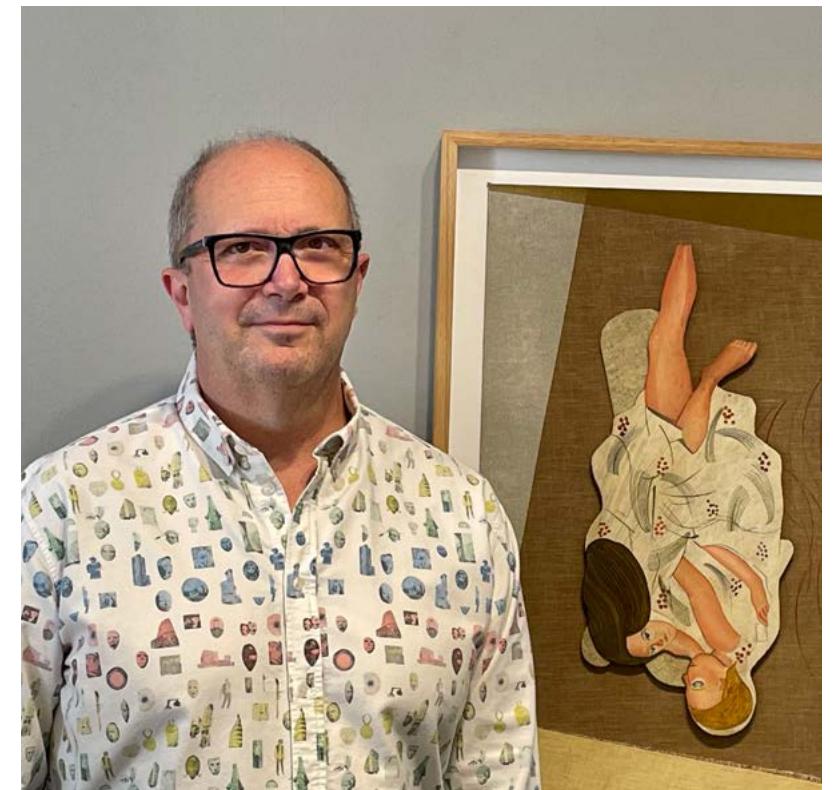
ITP = primär kronisk immunologisk trombocytopeni, TPO-RA = trombopoietinreceptoragonist. * målvärde bibehålla ett trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/l$. Referens: 1. Doptelet produktresumé, www.fass.se.

PP-20414 SEPTEMBER 2023 © 2023 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved.
Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Doptelet®
(avatrombopag) tablets

sobi

Ledare



I Göteborg hade många medlemmar förmånen att få avnjuta ett mångfacetterat och givande vetenskapligt program i en fin konferensmiljö. Du kan ta del av innehållet dels i en rapport i detta nummer, dels via Powerpointpresentationer och inspelade filmer på hemsidan. Stort tack till Sigrun och alla andra i utbildningsutskottet och organisationskommittén för ert arbete. I Göteborg valdes tre nya styrelseledamöter in i styrelsen. Lovisa Wennström från Göteborg är ordförande elect, Anna Ravn-Landtblom från Stockholm är sekreterare elect och Andreas Asklund Östersund är skattmästare elect. De presenterar sig närmare i tidningen. SFH tackar valberedningen för kloka val och de nya styrelseledamöterna för att de accepterat uppdraget som säkerställer en fortsatt framgångsrik utveckling av SFH. Föreningens verksamhet det gångna året beskrivs i verksamhetsberättelsen.

Under hematologidagarna presenterades många resultat med nya behandlingsprinciper vid ett flertal sjukdomar, ett tydligt exempel bland flera andra är olika bispecifika antikroppar vid myelom och lymfom. Samtidigt som preliminära data är mycket lovande får vi inte glömma att använda alla nya läkemedel med omsorg. I det rådande ekonomiska klimatet har den hematologiska chefsgruppen och styrelsen startat ett förnyat arbete för att säkerställa att nya medel ej används utanför CUP program till dess att ett nytt läkemedel är prisförhandlat med TLV och bedömts kostnadseffektivt. 2014 skrev styrelsen, Blodcancerförbundet och alla ordförande i våra diagnosgrupper under ett dokument där denna princip stadfästes, ett dokument som styrelsen syftar att uppdatera. Det förtjänar också att påpekas att det i Norge är fastställt att företagen förbinder sig att tillhandahålla läkemedel i CUP fram till dess att prisförhandling med myndighet är avklarad. Ett sådant tvingande beslut finns tyvärr ej i Sverige vilket medför att vissa företag förtjänstfullt agerar på detta sätt, medan andra avbryter leverans av läkemedel till CUP patienter en påtaglig tid innan förhandling gjorts. Detta synes viktigt för alla kliniker att kartlägga innan patienter inkluderas i CUP då kliniken annars riskerar att bli ansvarig för kostnad för medel som ännu ej befunnits vara kostnadseffektiva..

I Göteborg utdelades priset Årets avhandling, i hård konkurrens med 7 andra nominerade, till Kristina Kihlberg Malmö/Lund för hennes avhandling om Hemofili B. Kristina berättar mer om sjukdomen och huvudfynden i sin avhandling. Sista månaderna har minst tre nya utmärkta avhandlingar försvarats som säkert alla kommer att tävla om priset nästa år, korta sammanfattningar av dem hittar du också i detta nummer.

I Göteborg fick jag en mycket intressant idé till ny artikelserie från Jan Westin som föreslog att OHE skulle gagnas av att vi beskriver olika historiska händelser inom svensk hematologi. Jag håller helt med om att det är viktigt att vi alla har en kunskap om hur specialiteten har utvecklats. Jan har varit vänlig att skriva det första inlägget som handlar om hematologisk fortbildning då och nu. Nu vill vi se bidrag från alla delar av landet, kanske om den första vetenskapliga prövningen på er enhet, första transplantationen, första effektiva behandlingen av hemofili, första regiondagar mm. Vem av er blir först att sända ett bidrag?

Thomas Silfverberg har också föreslagit en ytterligare ny artikelserie om konst på sjukhus, något jag inte var sen att nappa på. Vi hoppas på ett första bidrag från Falun till nr 1 2024.

När du läser detta är förhoppningsvis flera svenska hematologer på väg till årets ASH möte i San Diego, nyheter rapporteras senare.

Med detta vill jag och styrelsen önska er all en God Jul och ett Gott Nytt år!

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!

BRUKINSA® (zanubrutinib) BTK-HÄMMARE FÖR BEHANDLING AV KLL*¹

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

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

[†] Vid median uppföljningen 29.6 månader, visade Brukinsa® statistiskt signifikant förbättrad PFS i ITT populationen jämfört med ibrutinib (87 vs. 118); HR: 0.65, P = 0.002[†]

⁺⁺ Utsättning till följd av kardiologiska biverkningar i Alpine studien, Brukinsa®: 1 av 324 (0.3%) vs. ibrutinib 14 av 324 (4.3%)[†]

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

Referenser:

1. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al. Zanubrutinib or ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;26;388(4):319-332.
2. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html (250523)



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, hårda kapslar. Rx. EF. ATC-kod: L01EL03. Antineoplastiska medel, Brutons tyrosinkinashämmare. **Indikation:** BRUKINSA som monoterapi är avsett för 1) behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som fått minst en tidigare behandling, eller för första linjens behandling av patienter som är olämpliga för kemo-immunterapi, 2) behandling av vuxna patienter med marginalzonslymfom (MZL) som fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling, 3) behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Asymtomatiskt lymfocytos ska inte betraktas som en biverkning, och dessa patienter ska fortsätta ta BRUKINSA. Allvarliga och fatala blödningshändelser har förekommit. BRUKINSA kan öka blödningsrisken hos patienter som får trombocyttaggregations- eller koagulationshämmande behandling och patienterna ska övervakas med avseende på tecken på blödning. Dosändring kan vara nödvändig för biverkningar av grad 3 eller högre enligt rekommendation. Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte ges tillsammans med BRUKINSA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på blödning och för kontroll av blodvärden. Överväg nyttan och risken med koagulationshämmande eller trombocyttaggregationshämmande behandling vid samtidig administrering av BRUKINSA. Överväg nyttan och risken med utsättning av zanubrutinib i 3 till 7 dagar före och efter kirurgi beroende på typen av ingrepp och risken för blödning. Fatala och icke-fatala infektioner (däribland bakteriella, virala och fungala infektioner, eller sepsis) samt opportunistiska infektioner har förekommit. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positiv hepatit B-serologi. Patienter ska övervakas och hanteras enligt de medicinska standarderna för att förhindra hepatit B-reakivering. Överväg profylax i enlighet med vårdstandarden hos patienter som löper ökad risk för infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas på lämpligt sätt. Cytopenier av grad 3 eller 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporterades, och under behandlingen med BRUKINSA ska fullständigt blodcellsantal övervakas månatligen. Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, och patienterna ska rekommenderas att använda solskydd. Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni och akuta infektioner. Övervaka för tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt. Tumörlyssyndrom har i sällsynta fall rapporterats i samband med zanubrutinib-behandling, särskilt hos patienter som behandlades för KLL. Bedöm relevanta risker (t.ex. hög tumörbörda eller urinsyrarivåer i blodet) och vidta lämpliga försiktighetsåtgärder. Övervaka patienter noggrant och behandla efter behov. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod när de använder Brukinsa. **Interaktioner:** Samtidig användning av BRUKINSA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A kan öka exponeringen för zanubrutinib. Samtidig användning av zanubrutinib och starka eller måttliga CYP3A-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av zanubrutinib. Zanubrutinib är en mild inducerare av CYP3A och CYP2C19. Samtidig användning av orala P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index bör tas med försiktighet eftersom zanubrutinib kan öka deras koncentrationer. **Graviditet och amning:** Graviditetstest före påbörjande av behandling rekommenderas för kvinnor i fertil ålder. Ej rekommenderat under graviditet. Amning ska avbrytas under behandling med Brukinsa. **För ytterligare information och pris se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén:** 2023/05. **Innehavare av godkännande för försäljning:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irland.

BeiGene Sweden AB
e-post: nordics@belgene.com
0723-BRU-PRC-058
date of preparation August 2023



"Winter is coming"! Och det betyder att vi nu i flera månader under resan till och från arbetsplatsen kommer att uppleva variationer av svart: becksvar, kolsvar, mörksvar. Samtidig närmar sig adventstiden och i personalrummen finns pepparkakor och saffransbullar.

Tröst i de mörka dagarna finns i upplevelsorna och minnet av Göteborgs Hematologi-dagar. Vilken (familje-) fest! De allra flesta har enligt utvärderingen varit väldigt nöjda med Göteborg. En stor eloge till Fortbildningsutskottet och konferensens arrangörer. Skannar man över utvärderingsmaterialet så uppmärksammas beröm för framför allt föreläsningarna – både innehåll och föreläsare. Medlemmarnas timme och SfHems årsmöte kan däremot förbättras ytterligare.

Önskemål till Gävle 2024 är att höra mer och prata om kloka kliniska val och geriatrisk hematologi, som är alltid en kontroversiell fråga. Lymfoproliferativa sjukdomar har kanske varit underrepresenterade i Göteborg.

Sedan ska styrelsen engagera sig för sjuksköterskornas specialistutbildning inom Hematologi. På hemmaplan ska vi alla betona att sjuksköterskorna är vår "skalpell". Det vill säga att de utför det icke riskfria arbete som vi planerar vid skrivbordet. Ännu viktigare blir alltså utbildningen när vi lämnar de klassiska behandlingarna med cytostatika som leder till alopeci, anemi och illamående och ägnar oss i stället till immunmodulerande behandlingar som leder till längre överlevnad med bibehållen hög livskvalitet.

Med vintermörkret kom också, ej oförväntat, en stor ekonomisk kris över sjukvården och även hematologin. Till följd av den demografiska utvecklingen och de talrika 50 och 60-talister kommer inom kort ett ökat behov av sjukvård. Inom hematologin tillkommer dessutom en inte enbart av ålder och livsstil beroende ökning av vårdbehov. Genom de nya läkemedlen ser vi redan idag en ökad prevalens för vissa sjukdomsgrupper inom hematologin. De tre sjukdomsgrupper som har haft mest nytta av framsteg är KLL, myelom och KML, där vi har dyra tillsvidarebehandlingar. Precis där behöver vi mer geriatrisk hematologi och en tydlig definition av vara målsättningar.

Åtgärder med besparingar är inget nytt för de äldre kollegor som upprepande gånger har varit med i stormen. Vi behöver tydligt förklara vad vi levererar för de resurser som vi får tilldelade. Anställningsstopp och kompetensförsörjning går inte ihop. Även om vi lyckades med minskning av slutenvårdplatsbehovet, så behöver vi inom dagvård/polikliniskt omhändertagandet vara flera kompetenta kollegor med hänsyn till ovan nämnda prevalensstegring. Det måste vi kämpa för.

Det finns ytterligare ljuspunkter i vintermörkret. SfHem:s styrelse har åter växlat in nya medlemmar. Lovisa Wennström, Anna Ravn Landtblom och Andreas Asklund är med i teamet och ska ta över stafettpippen. Verksamhetsplanen finns med i OHE. Där finns en hel del att arbeta med.

Trevlig vinter önskar
Franz Rommel
Ordförande



SFH:s nya styrelse

Efter årsmötet 2023 består SFH:s styrelse av Franz Rommel, Linköping, ordförande, Lovisa Wennström, Göteborg, ordförande elect, Emma Bergfelt Lennmyr, Uppsala, sekreterare, Anna Ravn-Landtblom, Stockholm, sekreterare elect, Thomas Silfverberg, Falun, skattmästare, Andreas Asklund, Östersund, skattmästare elect, Daniel Moreno Berggren, Uppsala, övrig ledamot (representant för yngre hematologer), och Anneli Enblom Larsson, Luleå, övrig ledamot.



Styrelsens nya ledamöter presenterar sig nedan;



Andreas Asklund

Jag blev invald som skattmästare elect på årsmötet i Göteborg men hade inte möjlighet att delta då, utan tackar för förtroendet här i stället.

Sedan 2006 bor och arbetar jag i Östersund och är specialist i hematologi och internmedicin. Sedan jag blev dubbelspecialist har jag varit ansvarig för hematologiverksamheten i region Jämtland Härjedalen. Med ett mellanstort uppdrag i form av 120 000 invånare i upptagningsområdet och 4,5 timmars vägtransport till närmaste regionsjukhus, så behöver man vara allsidig som hematolog i region JH.

Jag lockades till Östersund inte huvudsakligen av familjescäl, även om min fru kommer härifrån, utan framför allt av närheten till fjällen. På fritiden

är jag gärna i skidspåret och sommartid på fjällvandring, men med rötterna i Mälardalen så blir det ganska många resor söderut också.

Som del i föreningens styrelse hoppas jag kunna bidra till att föreningen fortsätter verka för gröna resor och möten och en sund användning av hematologins resurser, i form av kloka kliniska val vid utarbetandet av behandlingsriktlinjer.



Anna Ravn-Landtblom

Jag arbetar som hematolog på Karolinska, på sektionen för benmärgssvikt och leukemi i Huddinge, inom hela det myeloida diagnosfältet, men särskilt ansvar för MPN. Jag har i flera år varit aktiv i svenska MPN-gruppen, där jag är sekreterare. I våras disputerade jag med en epidemiologisk avhandling kring MPN.

Fritiden spenderar jag med min familj, man och två barn. Natur ligger mig varmt om hjärtat, särskilt skogarna runt vårt landställe i norra Västmanland. Utöver det, så gillar jag resor, yoga, vin och vänner. Jag är född och uppvuxen i Stockholm.

När jag blev tillfrågad om att bli sekreterare i SFH blev jag glad och hedrad, och sa ja direkt. Jag ser fram emot att få inblick och fördjupa mig i föreningsarbetet för att vi ska ha ett starkt kollegialt nätverk, och anta de utmaningar som kommer att bjudas.



Lovisa Wennström

Jag är hematolog (-06) och internmedicinare (-13) från Göteborg som efter AT i Halmstad varit Sahlgrenska troget. Delar av min ST gjordes dock i Bordeaux, Uddevalla och Lund. Jag disputerade 2011 på en avhandling om AML och epidemiologi. Nu har jag ett projekt om KML med singel-cell analyser och en påbörjad klinisk läkemedelsstudie, där den senare har drabbats av så många stopp att jag tvivlar på om den verkligen går att slutföra. Jag är med i AML och KML-gruppen och är också med i en grupp som skrivit vägledning om Cancer under pågående graviditet för RCC.

På Sahlgrenska arbetar jag helst på avdelningen och på våra myeloiska team där vi förutom AML, MDS, KML, MPN också tar hand om ALL-patienterna som är en rolig patientgrupp att möta. Vi är teamindelade på Sahlgrenska, ibland hamnar jag i schemat på myelom, lymfom eller BMT-team –men mer och mer sällan. Jag har också ett uppdrag som regional processägare (ordet processägare är lite märkligt tycker jag) för myeloiska maligniteter och ALL. Då arbetar jag ihop med processägare för myelom, lymfom, transplantation och omvårdnad med att försöka göra vården i västra regionen mer jämlik för patienter med hematologiska maligniteter.

På fritiden var jag förr en frankofil filmfestivalfantast, men nu är det mycket familj med barnens friidrott, fotboll, sim och andra aktiviteter i fokus. De sista åren har jag i smyg tränat in barnen på att se flera filmer varje dag på filmfestival och stora killen har börjat läsa franska i skolan så snart kan min frankofili och cineasm blomma ut igen hoppas jag.

Det känns roligt och mycket hedrande att få vara en del av Svensk Förening för Hematologis fina arbete igen. Jag hade 2008 det roliga uppdraget att arrangera Fortbildningsdagarna i Hematologi i Göteborg och var då som ordförande i fortbildningsutskottet inadjungerad i styrelsen under några år. Jag ser mycket fram emot att arbeta ihop med engagerade hematologer från hela landet igen.





IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Den första, tidsbestämda, kemofria kombinationsbehandlingen i tablettform i 1L KLL.¹⁻⁴

IMBRUVICA® subventionerades med begränsning den 25 augusti även som tidsbestämd behandling i kombination med venetoklax vid behandling av 1L KLL.^{1,5}

Läs mer på [Janssenmedicalcloud.se](https://janssenmedicalcloud.se)



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

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx). **Beredningsform och styrka:** 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 tabletter** Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. **280 mg filmdragerade tabletter** Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. **420 mg filmdragerade tabletter** Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. **560 mg filmdragerade tabletter** Gula till orange avlånga tabletter (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 takyarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtskifaktor inkluderande hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvica bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är 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 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2023/09. 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, jacse@its.jnj.com, www.janssen.com/sweden

Verksamhetsberättelse för SFH

Verksamhetsåret 2022-10-07 till 2023-10-05

Medlemmar

Svensk Förening för Hematologi har, per 2023-09-27, 701 medlemmar, varav 630 med fullt medlemskap (306 specialistläkare, 176 ST-läkare och 148 pensionärer) och 71 med associerat medlemskap. Av våra associerade medlemmar har 56 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året utgjorts av av Franz Rommel (ordförande), Emma Bergfelt Lennmyr (sekreterare), Thomas Silfverberg (skattmästare), Daniel Moreno-Berggren (yngre representant), Magdalena Kättström (ledamot), Anneli Enblom-Larsson (ledamot) och Maria Liljeholm har deltagit digitalt som ordförande emerita. Maria Samuelsson, Profiler BMC, har under verksamhetsåret varit ständigt adjungerad till styrelsen för administrativt stöd, se nedan. Övriga personer med förtroendeuppdrag har adjungerats till styrelsemöten vid behov.

Årsmötet hölls 2022-10-05 i samband med Fortbildningsdagarna i Visby. Under verksamhetsåret har styrelsen haft två styrelseinternat, i november 2022 i Sigtuna, samt i maj 2023 i Rättvik. Därutöver har nio planerade styrelsemöten hållits digitalt.

Valberedningen har bestått av Bertil Ugglå, Kristina Myhr Eriksson och Gunnar Juliusson. Revisorer har varit Per Axelsson och Anna Lübking.

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

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

SFH:s budget och resultat

Sammanfattningsvis har de sista åren på grund av pandemin genererat för stora ekonomiska överskott. Styrelsen tog därför beslut om flera extrasatsningar under året för att med aktiviteter för ST-läkare, specialister och diagnosgrupper generera en negativ balansräkning vid räkenskapsårets slut. Stora ansträngningar har gjorts för att på ett klokt sätt placera föreningens tillgångar som överskrider bankgarantin. För detaljer hänvisas till rapporten under årsmötet.

Verksamhetsplan

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

Fortbildning

Fortbildningsdagarna i hematologi – numer Hematologidagarna

Fortbildningsdagarna, vilka arrangeras av fortbildningsutskottet (FBU), är föreningens viktigaste aktivitet under året. Mötet genomfördes 5/10 – 7/10 2022 i Visby med Anders Aldrin som lokalt ansvarig. Beslut togs i styrelsen hösten 2022, tillsammans med fortbildningsutskottet, att byta namn på Fortbildningsdagarna till Hematologidagarna vilket bedömes bättre spegla innehållet och harmonisera med andra specialitetsföreningars fora.

Hematologidagarna 2023 går därmed av stapeln i Göteborg med Sigrún Einarsdóttir som lokalt ansvarig. Efter återkoppling om att mer läkarinteraktion önskas på mötet beslutade styrelsen tillsammans med FBU att starta mötet tidigare, redan kl 12, med en interaktiv läkarlunch med fokus på dialog med medlemmarna.

Samarbetet med Hematologisjuksköterskorna (tidigare Hemsis) har fortsatt under året och vad gäller mötet ska det utvärderas vart femte år, nästa gång 2027.

E-learning

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

Uppföljning av chefs- och ledarskapsutbildningen

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer och onkologer i samarbete med RCC, Svensk Förening för Onkologi (SOF), regioner och Handels-högskolan utvärderades (stor andel av deltagarna hade fortsatt med chefsuppdrag) och bedömdes av styrelsen som framgångsrik och värd att åter försöka genomföra. Som del i detta deltog representant från Handelshögskolan vid höstinternatet och dialog har förts med Hematologiklinikerna som varit intresserade men SOF har denna gång inte visat intresse eller återkoppling varför projektet i nuläget ligger på is.

ST-utbildning

ST-utskottet

SFH har anordnat tre ST-kurser under verksamhetsåret i myeloid patologi, ALL/KML och MPN. Kursplatserna har varit 30 st/kurs och följt de nya antagningsprinciperna vilka mottagits väl. Återkoppling från kursutvärderingarna används hela tiden för förbättringar, tex kommer antalet kursdagar för de kurser som inte infaller under Hematologiveckan variera för att bättre anpassas till innehåll. En ny kurs för antitumoral läkemedel ska hållas 2024.

ST-utskottet har under året haft tre möten och uppdaterat hemsidan enligt gällande författning. Examinationsgruppen har liksom tidigare erbjudit ett frivilligt progresstest (nedladdat 198 gånger) och specialisttentamen för ST-läkare. I år skrev 11 st tentamen.

Utbildningssamarbete med EHA

Janaki Brolin jobbar vidare inom EHA och ska till exempel hålla i en session under läkarlunchen vid Hematologidagar. Detta för att stimulera ST-läkare och andra att nyttja EHAs curriculum och web-baserade utbildningsmöjligheter.

Fackliga frågor

SFH:s facklige representant Love Tättning har under året bevakat fackliga frågor och aktiviteter i Sveriges läkarförbund.

Arbetsmiljö

Styrelsen har under året diskuterat arbetsmiljön och planerar kommande år en ny inventering av kompetens och återväxt. Som del i detta har vi också satsat på mer dialog med chefsnätverket och sjuksköterskornas organisation.

Kvalitetsarbete, forskning och utveckling

Nationella diagnosgrupper

Diagnosgrupperna är centrala för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. SFH stödjer detta arbete genom ekonomiskt stöd till möten samt genom att förmedla viktig information såsom vård-programsuppdateringar och fortbildningsaktiviteter. Arbeten med nationella vårdprogram och riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de olika diagnosgrupperna. I år kunde också alla diagnosgrupper ansöka om extra medel.

SFH har tagit initiativ till, och stöttat, bildandet av en ny diagnosgrupp, benign hematologi som nu kommit igång med sitt arbete och under hösten kommer att presentera nyskrivna riktlinjer för sicklecellsjukdom.

I mars genomfördes det årliga dialogmötet mellan SFH och alla diagnosgruppsordförande. Mötet hölls äntligen in persona. Fokus hölls på hur SFH kan stötta grupperna i stort och smått. Diskussion fördes kring förfrågningar om datauttag från våra kvalitetsregister som inte kommer från registergrupperna själva. Denna fråga kommer att arbetas vidare med via Blodcancerregistrets styrgrupp för en så likvärdig och rättvis process över landet som möjligt. Avslutningsvis avhandlades konceptet Kloka Kliniska Val. Martin Serrander från SLS, föreläste om resultatet av deras arbete och vi diskuterade hur vårdprogrammen kan bidra till/tillåta kloka kliniska val.

Kloka kliniska val

SLS åiterrapporterat sitt arbete vid fullmäktige enligt ovan. Konceptet syftar till att främja behovsstyrd vård, minimera onödiga åtgärder och slöseri - för såväl patienten som för sjukvården. Föreningen har tagit beslut att delta i detta arbete och ska under 2023/2024 konkretisera detta för Hematologin med avspark på Hematologidagarna.

Stipendier

Under året har det funnits ett stort intresse för de stipendier som styrelsen i år satsat extra på. Konceptet att resa junior och senior på gemensamt möte utökades till Lugano, EHA och ASH. Därtill har man kunnat söka rese- och forskningsstipendier och SFH har stöttat totalt ca 30 läkares resor på dessa möten. Vi har beviljat tre stycken nyinstittade startbidrag för forskning till dem som haft forskningsidéer i sin linda. Specialiststipendier kommer liksom tidigare tilldelas dem som klarat av den muntliga examinationen vid Hematologidagarna och året utbildningsinsats har utlysts.

Hematologisjuksköterskor

En helt nödvändig resurs i det hematologiska teamet är sjuksköterskorna och SFH har under året haft möten med representanter för arbetsgruppen som ordnar sjuksköterskemötet i samband med Hematologidagarna, tidigare Hemsis men numer, nätverk under Sjuksköterskor i Cancervård (SIC).

Styrelsen avser att fortsätta detta samarbete för att hjälpa sjuksköterskorna mot en mer självständig organisation.

Kommunikation

Nya mailadresser

Under året har tillskapats funktionsadresser; ordförande@sfhem.se, sekreterare@sfhem.se, skattmästare@sfhem.se samt st@sfhem.se. Detta för att underlätta för alla och särskilt vid skifte av förtroendevalda eftersom i princip all kommunikation med föreningen gällande remisser, Svenska Läkarsällskapet etc sker via e-post.

Oss Hematologer Emellan

Medlemstidningen OHE, som ges ut fyra gånger per år, är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Jan Samuelsson har fortsatt att vara en mycket uppskattad redaktör under verksamhetsåret och Maria Samuelsson har svarat för högkvalitativ layout och administration. Många reserapporter har publicerats, sammanfattningar av nya vårdprogram, registerrapporter och svenska presentationer på stora möten uppmärksammas.

Instagram

SFH gör reklam för aktiviteter på Instagram-kontot #sfhematologi för att synliggöra föreningen, belysa

viktiga nyheter och öka kunskapen om föreningens löpande arbete.

Hemsidan

Föreningens hemsida är välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete och pågående aktiviteter samt är en viktig plattform för lärande och kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easyweb. Under 2023/2024 ska hemsidan uppdateras med ny teknik och en app-funktion ska göras. En inventering har påbörjats. Diagnosgrupperna kommer att få möjlighet att disponera en egen del i hemsidan.

Ökad dialog

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

Remisser och uttalanden

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

SFH har också medverkat vid hearing om framtidens cancervård och framfört generella synpunkter kring kompetensförsörjning och ökade behandlingsmöjligheter och därmed läkemedelskostnader samt att (dagens) digitalisering inte löser alla patienters problem när ögon, öron och finmotorik försvagats.

I samarbete med FHM och andra specialitetsföreningar, däribland svensk onkologisk förening, SOF, har underlag och formulering kring rekommendation av ytterligare covidvaccin och RS-vaccin diskuterats.

Blodstamcellstransplantation 50 år

På initiativ av Hans Hägglund och Gösta Gahrton har styrelsen beslutat att ekonomiskt stötta framtagandet av en bok till år 2025 då man i Sverige kan

fira 50 år med blodstamcellstransplantationer. Ett redaktionsråd ska utses och en vetenskapsjournalist involveras i arbetet som huvudsakligen kommer att förläggas under nästkommande år.

Svenska Läkaresällskapet

Föreningen är numer medlemsförening och SLS fullmäktige bevakades av föreningen. Detta år

diskuterades till exempel åiterrapporteringen av projektet Kloka Kliniska Val.

För styrelsen för Svensk Förening för Hematologi 2023-10-05

Franz Rommel Emma Bergfelt Lennmyr
Ordförande Sekreterare

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2023		
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
2-4/10	Hematologidagar	Gävle
Studiegruppsmöten		
2024		
19/1	Svenska AML gruppen	Stockholm
24/1	Svenska lymfomgruppen, CNS lymfom	Zoom
25/1	Svenska myelomgruppen	Göteborg
31/1	Svenska PNH gruppen	NKS Stockholm
15/5	Svenska KLL gruppen	Stockholm
23-24/5	Svenska lymfomgruppen	Stockholm
Nationell föreläsningsserie		
2024		
11/1	Panagiotis Baliakas föreläser om Ärftliga myeloida tillstånd kl 12.15	
15/2	Christian Kjellander föreläser om sicklecellsjukdom kl 12.15	
SK-kurser		
2024 (prel. kurs och vecka)		
22-24/1	Antitumoral läkemedel	
22-26/4	Benign hematologi OBS! 4 dagar	
30/9-2/10	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

**3L R/R
DLBCL**

Ta vara på möjligheten

att förändra hans
framtid utsikter

Yescarta® (axikabtagenciloleucel) 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 ÖVERLEVAD

**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® (axikabtagenciloleucel), 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 kemoterapier, 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

Verksamhetsplan 2024 för SFH

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

Verksamhetsplanen är utformad mot bakgrund av den uppdragsbeskrivning som anges i stadgarna.

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

SFHs styrelse har därför i samband med höstens internat tagit avstamp för att under verksamhetsåret fortsätta det arbete som tidigare styrelseledamöter initierat men också blicka framåt och mot möjliga satsningar för SFHs medlemmar. Med pandemin i ryggen och därmed uteblivna utgifter är föreningens ekonomi fortsatt god och har därför även detta år genererat en del extra möjligheter som ni kan läsa om nedan.

Fortbildning

Hematologidagarna

Hematologidagarna, tidigare Fortbildningsdagarna, vilka arrangeras av fortbildningsutskottet, är föreningens viktigaste mötesplats för hematologer i Sverige. Hematologidagarna 2023 genomfördes i Göteborg och var ett mycket uppskattat möte. Hösten 2024 ordnas mötet i Gävle med Helena Gustafsson som lokalt ansvarig. Vi fortsätter att ordna mötet tillsammans med sjuksköterskorna men med i huvudsak skilda program. Utvärdering ska ske vart femte år, nästa gång efter mötet 2026. Styrelsen och många medlemmar anser att fortbildning för sjuksköterskor är en nyckelfråga för hematologisk vård och därmed ligger i våra medlemmars intresse.

För att tillgodose behoven av att som läkare och specialistläkare kunna möta kollegor från hela landet och utbyta tankar, idéer och erfarenheter vidareutvecklas den läkarlunch som på prov inledde mötet i Göteborg och önskemål från utvärderingen och medlemmar om tex nya ämnen och fortsatta state-of-the-art-föreläsningar har framförts till utskottet.

Föreläsningsserie

Styrelsen fortsätter med satsningen på den digitala föreläsningsserien med målet att på regelbunden basis vara en naturlig del av hematologers fortbildning. Målgruppen är specialistläkare men temat är fortsatt klinisk, vardagsnära hematologi som hur man implementerar nya behandlingsriktlinjer och rön och förhoppningsvis värdefullt för alla kliniskt aktiva.

Fortbildning av specialister

I tider av ekonomiskt mer strama ramar ser SFH en risk att fortbildning åsidosätts och kommer efter önskemål från flera medlemmar att se över hur man kan skulle kunna komplettera Hematologidagarna och de digitala lunchföreläsningarna med ytterligare fortbildning riktad till specialister. En idé som diskuterats är ett hybridmöte på våren med ett speciellt tema och detta ska diskuteras med Diagnosgruppsordförandena framöver.

Stipendiesatsningen fortsätter också, vg se längre fram.

”E-learning” – digital fortbildning

Styrelsen arbetar för att stärka E-Learning via hemsidan. Webbsända höjdpunkter från ASH i

samarbete med hematologisektionen i Lund kan ses live och via hemsidan. Även Hematologidagarna är möjliga att lyssna på i efterhand. Styrelsen ska se över om vissa filer framöver kan ligga lösenordskyddat endast tillgängliga för medlemmar.

Ledarskapsutbildning

Under 2018-2019 gjorde SFH en satsning på en chefs- och ledarskapsutbildning i samarbete med Handelshögskolan och Svensk Förening för Onkologi, SOF. Utbildningen har varit uppskattad med mycket nöjda medverkande och flera deltagare har tagit på sig nya eller större chefsuppdrag. Deltagarantalet var ca 24 st varav hälften hematologer och hälften onkologer från varje sjukvårdsregion. Finansieringen delades lika mellan SFH, SOF, Cancerfonden och huvudmannen.

Med detta i åtanke hade vi föregående år en diskussion med Handelshögskolan men har inte fått gehör från SOF denna gång och projektet ligger därför för stunden på is men styrelsen bevakar frågan om läkare som ledare.

ST-utbildning

Föreningen anordnar tre ST-kurser under 2024. Vecka 4 ges en ny, omarbetad kurs om antitumoral läkemedel, v 17 benign hematologi som ges över fler dagar än tidigare samt i anslutning till Hematologidagarna KLL/Lågmaligna lymfom. Det nya antagningsförfarandet har omarbetats till förturer och lottning och verkar uppskattat. ST-utskottet ska se över kursernas längd och sammansättning – kanske kan vissa ämnesområden slås samman och på så sätt återkomma oftare för att ge fler möjlighet att gå kursen under ST. Utskottet ska inventera återväxten av nya kollegor samt se över förutsättningarna för ST-läkare på mindre sjukhus. SFHs examinationsgrupp kommer liksom tidigare att erbjuda progresstest och specialistexamination för ST-läkare.

Samarbete med EHA

EHA har många utbildningsmöjligheter för ST-läkare. Under Hematologidagarna höll Janaki Brolin en översikt om vad man kan tillgå och denna 15-min dragning finns att se på hemsidan för den som missade denna utmärkta genomgång. EHA Campus (web-baserat) erbjuder fallpresentationer med frågor, minikurser i specifika ämnen, video-föreläsningar med mera. Master classes innebär fallbaserat lärande i internationella smågrupper.

Företrädare för SFH är aktiva i den grupp som arbetar med att uppdatera det europeiska curriculumet och den europeiska specialisttentamen. Man ger årligen ut ett europeiskt progresstest, baserat på de svenska erfarenheterna av denna typ av utbildningsverktyg.

Vi stödjer ökat samarbete mellan SFH och EHA och kommer att arbeta för att synliggöra detta. Ett första steg är att öka samarbetet med styrelsen och EHA-representanter och vi ska under året jobba för hur detta ska ske på bästa sätt, tex adjungera EHA-”linker” eller motsvarande till styrelsearbetet.

Fackliga frågor

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

Kvalitetsarbete, forskning och utveckling **Nationella diagnosgrupper**

Arbetet som pågår i diagnosgrupperna är centralt för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. Här skapas förutsättningar för kunskapsbaserad vård nationellt, gemensam forskning och möjlighet att tillsammans arbeta för ett ordnat införande av nya läkemedel. Vid läkarlunchen i Göteborg fick alla diagnosgrupper presentera sig liksom viktiga nyheter vilket var uppskattat. Styrelsen avser att fortsätta med liknande koncept på regelbunden basis.

Vid mötet i Visby bildades diagnosgruppen Benign Hematologi med Cecilia Karlström som dess första ordförande. Gruppen har kommit igång väl med sitt arbete och ett första vårdprogram för Sicklecells-sjukdom kommer ut i dagarna och ett om autoimmun hemolytisk anemi är i startgroparna.

SFH fortsätter att stödja diagnosgruppernas arbete genom ekonomiskt stöd med bidrag till möten. Styrelsen ordnar det årliga diagnosgruppsordförandemötet i mars och ämnar fortsätta verka för bättre kommunikation och struktur så att fler i SFH kan ta del av öppna utbildningar mm. Diagnosgruppsmötet ger också grupperna möjlighet att rapportera om sin verksamhet samt diskutera gemensamma intresseområden och hur SFH kan stödja detta fortsättningsvis.

Kloka kliniska val

SLS har under året slutrapporterat från sitt arbete kring konceptet ”Choosing wisely” - ”Kloka kliniska

val”. Det syftar till att främja behovsstyrd vård, minimera onödor och slöseri - för såväl patienten som sjukvården. En kortare dragning gjordes under Hematologidagarna och styrelsen har valt att fortsätta detta arbete som ett fokusområde under året.

Stipendier

SFH gör även i år en satsning på stipendier där både antal, summa och målgrupp är väsentligt större än tidigare år. Som motprestation skriver stipendiaterna en återslag till OHE. Detaljer finns att läsa på annan plats i tidningen/på hemsidan. Gruppsorna till EHA har varit uppskattade och fortsätter i år med stipendier att söka där SFH ordnar boende och står för kongressavgift, sista ansökningsdag är 31/1. Nästa höst kommer även en gemensam resa till ASH för en mindre grupp att stödjas, deadline för ansökan är 31/5. För övriga stipendier är ansökningstiden löpande.

Kommunikation

Oss Hematologer Emellan

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson är redaktör för tidningen under 2024 och Maria Samuelsson ansvarar för layout och administration. Styrelsen välkomnar bidrag till tidningen, exempelvis i samband med disputation, vid uppdatering av vårdprogram eller annat av intresse för medlemmarna. ST-utskottet kommer att ha en återkommande spalt i tidningen. ”Hema-hos” med syfte att lyfta hematologers vardag runt om i landet fortsätter och en ny serie om konst på våra sjukhus startar.

Hemsida och Instagram

Föreningens hemsida är välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete, pågående aktiviteter och för kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easy-web. Under året kommer hemsidan att göras om med mer modern, underliggande teknik och förhoppningsvis app, sökfunktion, prenumerationsvänligt kalendarium och filareor med dokument enbart för medlemmar. För att synliggöra föreningen, belysa viktiga nyheter och öka kunskapen om löpande arbete finns Instagramkontot #sfhematologi. Kontot används för envägskommunikation.

Utökad dialog

Styrelsen avser att fortsätta med en monter på Hematologidagarna för att öka möjligheterna till dialog med medlemmarna. Likaså fortsätter vi med ”Lokala representanter” för att sprida information om föreningens aktiviteter och engagemang och nyhetsmail några gånger per år.

Remisser

Möjligheten att framföra åsikter på inkommande remisser är en viktig del i det löpande föreningsarbetet. Vi är remissinstans för SLS, SLF och RCC. Remisserna ger oss, förutom möjligheten att lämna synpunkter, även en god inblick i vilka frågor som för närvarande bereds i de nämnda organisationerna samt på socialdepartementet. Föreningens svar finns samlade på hemsidan förutom till alla vårdprogram som nu är så många. Vi kommer vid behov fortsätta synliggöra SFHs ställningstagande i olika frågor, exempelvis genom kortfattade sammanfattningar i OHE.

Övrigt

Stötta sjuksköterskor med hematologiskt intresse

Styrelsen har utöver Hematologidagarna beslutat att fortsätta samarbetet med sjuksköterskornas organisation, för att se på vilka sätt vi skulle kunna stödja dem i sin yrkesroll och i rekrytering av nya sjuksköterskor till hematologin.

Nya, dyra läkemedel och ordnat införande

Med ordförande i spetsen har styrelsen på höstinternatet blivit uppdaterat av en NAC-medlem angående gällande regelverk och processer för införandet av nya läkemedel och avser att under året fortsätta verka för snabbare och tydliga processer så att patienterna får tillgång till jämlik och kostandeffektiv vård.

Blodstamcellstransplantationer i Sverige 50 år.

År 2025 är det 50 år sedan den första allogena Blodstamcellstransplantation gjordes i Sverige och detta vill SFH uppmärksamma framöver.

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, melphalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen
diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcells-
transplantation, 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 sjukdoms-
progression 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/18.439eaa9418048fbb7.310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7.310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf)
3. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/vardprogram/>

Darzalex är indicerat i kombination med cyklofosamid, 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 erytrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt
antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. Darzalex-medierat positivt
antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling.

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

Darzalex rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder
preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med Darzalex och som har 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.

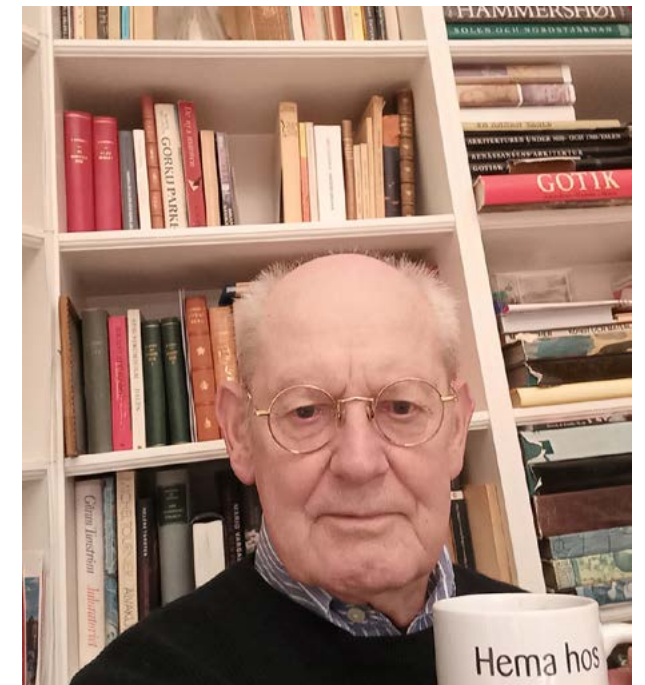
Datum för senaste godkända produktresumé: 02/2023

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

Hema hos några frågor till...



Moa Forsberg
Överläkare
Nyköpings lasarett



Jan Palmblad
Professor emeritus
Karolinska universitetssjukhuset

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En av mina myelompatienter. Han hade enorma
smärtor när han insjuknade för 1 år sedan. Nu efter
behandling är han smärtfri och jobbar heltid. Härlig
känsla!

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag bestämde mig när jag läste Patolog-kursen i
Uppsala termin 5. Jag blev fascinerad av hemato-
patologi och de hematologiska sjukdomarna och
deras uppkomstmekanismer.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Det är nog min första handledare i Nyköping, Bernt
Thulé. Han lyckades vara en bred internmedicinare
som kunde det mesta, inkl att ta leverbiopsier och
att obducera. Men var också en förebild och mentor
inom hematologi.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag tror att vi kommer att använda bispecifika
antikroppar och Car-T redan tidigt i behandlingarna.
Att vi ger allt mer individuellt utformade behand-
lingar. Men att vi också kommer att behöva göra fler
avsteg vad gäller diagnostik och behandlingar, att

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Förra veckan mötte jag en man, som 6 år tidigare kom
med CVID (common variable immunodeficiency),
livshotande neutropeni och akut pure red cell aplasia.
Han mår nu ganska väl. – Men vad ska vi kalla sådan
hematologisk verksamhet? "Klassisk hematologi"? Att
kalla det "icke-malign" eller "benign" hematologi är ju
ej adekvat eftersom han kunde ha dött av minst 2 av
sjukdomarna. Vi behöver ta fram en bättre terminologi
för verksamhet som inte sysslar med leukemier, lymfom
och myelom!

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Slumpen - Jag skulle bli infektionsläkare. Min
mentor menade att jag behövde 3 års internmedicin
först (det var innan AT införts). När jag gick den
studieavslutande medicinmånaden på Södersjuk-
huset 1969 fick jag erbjudande om sådan tjänst och
placerades 2 januari 1970 på den avdelning som hade
hematologi-platser. Strax därpå infördes högdos-
behandling av AML. Jag fick förtroendet av Mellan-
svenska leukemigruppen att utveckla program för
antibiotikabehandling av de svåra infektionerna som
följde cytostatikabehandlingen. Intresset väcktes då
för hur neutrofilerna försvarar oss mot bakteriean-
grepp. Det intresset finns fortfarande kvar.

fundera mer över patientnytta och rimlighet i linje med kloka kliniska val.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att i många fall få lära känna och få en relation till patienter och deras anhöriga. Att kunna göra så stor skillnad vad gäller livskvalitet och mående även i de fall patienterna inte blir botade. Att det forskas så oerhört mycket inom det hematologiska fältet och att det gör att vi får tillgång till nya, mer effektiva och vältolererade behandlingar.

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

Hur bra är du som hematolog på en skala 1-10? (Frågan ställd av en son till Myelom-patient på ett nybesök. Minns ej riktigt vad jag svarade)

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 skulle vandra hela PCT, Pacific Crest Trail som går i USA från gränsen mot Kanada till gränsen mot Mexico. Kanske inte helt lätt med 4 barn dock, så det får nog vänta till de är utflugna.

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

Var inte rädd att ställa frågor. Man lär sig så oerhört mycket av sina kollegor. Gå med i Sfhem och försök få plats på de fantastiska ST-kurserna.

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

Nameer Al-Sadaawi. Han är en otroligt kompetent hematolog och fin människa som jag hade förmånen att arbeta med i Nyköping för några år sedan.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Jag har haft många förebilder för hur en god läkare ska verka. Dessa personer företräder såväl goda exempel ("så vill jag bli!") som mindre goda ("så vill jag aldrig bli!"). Här finns kollegor likaväl som sjuksköterskor och andra yrkesgrupper. Ingen ska nämnas vid namn, ej heller ska någon glömmas. En del har funnits med i årtal, medan andra kanske visade vägen under några få betydelsefulla minuter.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Samma egenskap som för att vara en bra läkare: att vinna patienternas förtroende! Att lyssna och visa empati är grunden för detta. Kontinuitet i patient-läkarrelationen är en viktig beståndsdel för att skapa trygghet. Kunnighet i yrket är en självklarhet. Att visa hänsyn till att patienten alltid är i underläge.

Uppdaterat vårdprogram

ALL

Detta är den första revideringen av det nationella vårdprogrammet för ALL, som i juni 2020 ersatte de nationella riktlinjer som Svenska Vuxen-ALL-gruppen (SVALL) tidigare skrivit.

I denna uppdatering av vårdprogrammet är de viktigaste förändringarna följande:

- Ny checklista inför, som ger stöd vid utredning och behandling av nydiagnostiserad ALL samt vid behandling med vissa läkemedel.
- Uppdaterad rekommendation om genetisk utredning vid diagnos ALL för både Philadelphia-negativ och -positiv sjukdom.
- Uppdaterad information om klassifikation av ALL enligt WHO och ICC-klassifikationerna.
- Förändrad rekommendation vid Philadelphia-negativ ALL där MRD-analys bör utföras med två metoder (flödescytometri och RQ-PCR) för patienter där intensivbehandling inkluderande HSCT kan bli aktuell.
- För Philadelphia-positiv ALL utan CNS-leukemi rekommenderas ett ökat antal intratekala metotrexatinjektioner.
- För Philadelphia-positiv ALL rekommenderas mini-VABA som andra kur även för patienter med inadekvat svar på induktionsbehandling.
- Förtydligande av definition av refraktär sjukdom och återfall.
- Uppdaterade riktlinjer om målsättning för MRD inför allo-HSCT samt rekommendationer för att uppnå fullgott behandlingssvar.
- Uppdatering om behandling med TKI efter allo-HSCT och MRD-monitorering.
- Utvidgat kapitel om understödjande vård under ALL-behandling.
- Rekommendationerna inkluderar numera även formellt behandling av lymfoblastlymfom med protokollet NOPHO ALL 2008, med dos-reduktioner för patienter > 45 år. Uppdaterad information ges kring responsutvärdering och behandlingsval.
- Burkittleukemi ingår inte längre i nationella vårdprogrammet för ALL utan tas upp i nationella

vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom tillsammans med Burkittlymfom i enlighet med WHO-klassifikationen.

Indolenta lymfom

Nytt i denna reviderade version fastställd 230530 är följande:

- R2 (rituximab-lenalidomid) föreslås som ett alternativ också vid första linjens behandling av follikulärt lymfom
- Prognostiska faktorer har uppdaterats med B2M och LD
- Stycket om behandling vid upprepade återfall vid follikulärt lymfom har utökats med handfasta förslag vid PI3K-hämning samt kortare diskussion utan rekommendation map. CAR-T och bispecifika antikroppar
- Indikationer för CAR-T-cellsbehandling vid transformerat lymfom har införts
- Stycket om multipla återfall av marginalzonslymfom diskuterar nu flera olika alternativ utan rekommendation
- Vi har generellt föreslagit inklusion i prövning som behandlingsalternativ

KML

Den första versionen av svenska nationella riktlinjer eller vårdprogram för KML publicerades redan 1984, och har därefter uppdaterats ett flertal gånger, med en mer genomgripande revision och utvidgning senast i september 2019.

Efter revision av hela vårdprogrammet har ändringar och kompletteringar införts i merparten av kapitlen. Detta är några av de viktigaste förändringarna:

- Baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter.
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på ELTS-score), samt en värdering av patientens samsjuklighet, speciellt

Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.

förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

- Rekommendationer för cytogenetisk och molekyllär monitorering har uppdaterats
- Vårdprogrammet innehåller utvidgade rekommendationer om försök till stopp av behandling med TKI hos patienter med långvarigt s.k. djupt molekyllärt behandlingssvar.
- Vårdprogrammet innehåller en utvidgad del om riskskattning kopplad till kardiovaskulära (hjärta och blodkärl) händelser i anslutning till användning av TKI. I denna del har specialister inom angiologi och kardiologi, med kardio-onkologisk inriktning, involverats i vårdprogramarbetet.

KLL

KLL programmet har fastställts av RCC 230912. De viktigaste uppdateringarna är;

- Behandlingsindikationer har uppdaterats i enlighet med iwCLLs rekommendationer.
- Rekommendationerna vid primärbehandling har ändrats och målriktade terapier rekommenderas nu även vid omuterad IGHV gen samt vid del(11q). Kemoimmunterapi har nu helt tagits bort som behandlingsalternativ i denna patientgrupp.
- Klorambucil + CD20 antikropp har tagits bort som behandlingsalternativ.
- Vid del(17p) och/eller TP53-mutation rekommenderas tills vidare behandling med BTK hämmare i första hand före tidsbegränsad behandling med BCL2-hämmare + CD20 antikropp.
- Rekommendationerna om pneumokockvaccinationer uppdaterats med det nya konjugerade 20-valenta pneumokockvaccinet.
- I omvårdnadskapitlet har mer information lagts till om målriktade terapier samt ett stycke om behandlingsrelaterade komplikationer.

MDS

MDS gruppen har publicerat ett första vårdprogram på svenska. MDS och MDS/MPN har en incidens i Sverige på 4,2/100 000 (1), där 80 % av fallen är MDS och 20 % MDS/MPN. Medianåldern är cirka 75 år. Cirka 60 % av patienterna är män.

I Sverige är MDS och MDS/MPN sjukdomar som diagnostiseras och följs upp på över 70 sjukhus. Det är viktigt att patienter med högrisksjukdom, där

det kan vara aktuellt med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT), diskuteras med eller remitteras till regionala centrum.

Utredningen initieras om patienten har varaktig cytopeni under 2–4 månader och efter att vanliga differentialdiagnoser har uteslutits. En fullständig utredning bör innefatta

- benmärgsutstryk
- benmärgsbiopsi
- kromosomanalys
- sekvensering av gener (NGS)

Man behöver i regel upprepa benmärgsundersökningen en tid senare för att säkra att förändringarna inte är reaktiva eller att patienten har gått över i en AML. Patienter med MDS eller MDS/MPN bör tas upp på en multidisciplinär konferens (MDK) med både kliniker och diagnostiker innan diagnosen kan fastställas. Med dagens avancerade diagnosmetoder har man även definierat vissa tillstånd som är patologiska, men som inte uppfyller kraven till en MDS-diagnos: Clonal Cytopenia of Unknown Significance (CCUS) och Clonal Cytopenia of Indetermined Significance (CHIP). Dessa patienter ska planeras för fortsatt uppföljning.

I 2022 har det presenterats två olika klassifikationer: den 5:e WHO-klassifikationen för myeloida maligniteter och International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias (ICC). ICC har sänkt blastandelen för AML till 10 %, under förutsättning av fynd av vissa mutationer i NGS-analysen. WHO har inte definierat någon procentandel för AML-specifika mutationer samt mutation i NPM1. För övriga mutationer kommer dock blastgränsen ligga kvar på 20 %. Detta understryker värdet av att utföra NGS. Tills vidare rekommenderas att rapportera in WHO 2016 till MDS-registret.

Riskklassifikationen har också utvecklats, genom att man har lagt till NGS-resultat till International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R). Det nya IPSS molecular (IPSS-M) förutsäger risk betydligt bättre, något som får konsekvenser för valet av behandling. Vissa mutationer (som TP53) kan vara avgörande för valet av behandling.

Behandling av patienter med MDS ges utifrån riskindelning. Patienterna delas in i högre, intermediär och lägre risk. För patienter med lägre risk handlar det oftast om behandlingar som kan förbättra livskvaliteten, som tillskott av erytropoietin,

blodtransfusioner och behandling för att avlägsna järn i kroppen. Det finns få specifika behandlingar, men lenalidomid vid MDS med lägre risk med 5q- är en sådan. För MDS med högre risk är förstahandsbehandlingen hypometylerande medel (HMA) som azacitidin eller decitabin, vilket har visat sig kunna förlänga överlevnaden men inte bota sjukdomen. Både patienter med lägre, intermediär och högre risk kan bli föremål för ren palliativ behandling.

För yngre patienter med lägre risk och ett kroniskt transfusionsbehov och för patienter med högre risk måste man ta ställning till om det är aktuellt med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT). Nya behandlingar som inte är godkända än (till exempel venetoklax) diskuteras kort.

För KMML ingår ofta hydroxyurea som förstaval för att reducera antalet vita blodkroppar. Högre risk KMML kan som MDS behandlas med azacitidin, och där bör man också tidigt värdera om patienten ska diskuteras för allo-HSCT.

Den enda kurativa behandlingen för MDS och KMML är allo-HSCT. Både patienter med lägre, intermediär och högre risk kan bli föremål för ren palliativ behandling, och det är viktigt att identifiera när man kommer i en sådan situation.

Alla patienter bör, oavsett om behandlingsmålet är bot eller palliation, ha en kontaktsjuksköterska för att få kontinuitet och uppföljning av behandlingsplanen. Psykosocialt stöd till patienten och de närstående är mycket viktigt. Det team som ansvarar för vården bör ha väl utarbetade rutiner för kontakter med palliativ specialistkompetens.

Alla patienter med MDS och MDS/MPN ska registreras i det nationella kvalitetsregistret för MDS (MDS-registret). Tills vidare ska man sätta diagnoser efter WHO2016, så i en övergångsfas måste man ha tillgång till både WHO 2016 och de två versioner från 2022 (WHO 2022 och ICC). De patienter som får palliativ vård i livets slutskede bör även registreras i Svenska Palliativregistret.

Kvalitetsindikatorer för MDS-registret är att

- > 90 % av alla patienter har gjort kromosomanalys vid diagnos
- > 80 % av alla patienter har gjort NGS vid diagnos.
- Andel patienter < 70 år med transplantationsintention vid diagnos, målvärde > 25 %.

Vårdgivarna bör säkerställa rutiner för att kunna inkludera patienter i kliniska studier där nya behandlingsalternativ utvärderas.

Frivilliga specialistexaminationen

I Göteborg examinerades som vanligt ett antal unga blivande hematologer av rutinerade kollegor. De som detta år tog examen var; Emelie Andersson, Agnes Bratt, Staffan Ericsson, Henric Lindqvist, Foad Rashed, Anna Ravn-Landtblom, Jenny

Rydén, Love Tättning, Petter Willner Hjelm och Anna Österlind. Som bevis på SFH:s uppskattning fick dessa kollegor ett resestipendium på 10.000 kr för deltagande i kurs, kongress eller studiebesök, samt ett litet glaskonstverk av Fredrik Nielsen.



När Efterutbildningsdagarna kom till

I tjugio år – från bildandet 1962 till början av 1980-talet – höll hematologföreningen en ganska låg profil. Ordförandeskapet sågs mest som ett hedersuppdrag för medlemmar av den då "regerande" första egentliga hematologgenerationen. Huvudaktiviteten var föreningens session på *Riksstämman* med ett 10-tal presentationer och ett formellt, glest besökt årsmöte. Sedan 1970 fanns ett årligt *Nordiskt hematologiskt vårmöte* som delvis hade vidareutbildningskaraktär och en hel del hade gått den årliga hematologkursen på *Hammersmith Hospital* i London. Ett 10-tal åkte på de stora ASH och ISH-mötena. Någon svensk satsning på vidareutbildning av den ökande skaran av hematologspecialister

– inte minst utanför universitetssjukhusen – fanns dock inte.

Detta tyckte några av oss yngre fanns anledning att ändra på och vi såg till att få styrelsens uppdrag att bilda ett *utbildningsutskott*. De som ingick var förutom undertecknad Magnus Björkholm, Bo Nilsson, Bengt Simonsson, Ann-Mari Stalfelt och Åke Öst. Vår målsättning var att redovisa breda sammanfattningar av diagnostik och behandling vid olika sjukdomar, men också att inkludera "mjuka ämnen" som sällan berörs i läroböcker. Det fanns en ambition att om möjligt i presentationerna utgå från konkreta patientfall.



Östra sjukhuset, Göteborg

Efter något års förarbete arrangerades sålunda i oktober 1985 de första *Efterutbildningsdagarna i hematologi* på Östra sjukhuset i Göteborg. Suget efter att få delta var stort och till slut var vi 108 personer som "knödde sig in" i kvinnoklinikens föreläsningssal. Viktiga lokala medhjälpare var framför allt Stig Rödger och Herman Nilsson-Ehle. Vi

startade på torsdag morgon och slutade på fredag eftermiddag. Ambitionerna var högt uppskruvade. Huvudrubrikerna i programmet var *Akut lymfatisk leukemi*, *Diagnostik och behandling av ITP*, *Behandling av polycytemia vera*, *Aspekter på splenektomi vid hematologiska sjukdomar* och *Vårdprogram och kliniska prövningar*. Utbildningsutskottets ledamöter

fungerade som moderatorer och ett stort antal kollegor deltog som experter. På torsdagskvällen bjöd AB Sandoz på föredrag och middag i Göteborgs Läkaresällskaps dåvarande hus. Ämnet var *Cyklosporin inom hematologin* med Olle Ringdén och Tomas Tötterman som föreläsare. Avslutningsvis gav Gunnel Biberfelt *Aktuell information om AIDS*.

Sammanfattningsvis kan man nog säga att de första utbildningsdagarna var lyckade. Mycken information gavs och diskussionerna var långa och givande. Det vi inte hade räknat med var att suget efter att i frihet få framföra sitt kunskande hos experterna var minst lika stort som suget efter att få delta. Vissa ville aldrig sluta. Det var alldeles uppenbart att vi levde upp till begreppet *fortbildning*. En del talade till och med om *racerhematologi*. Kanske det viktigaste ändå var att mötet ledde till att vi lärde känna varandra bättre i den hematologiska gemenskapen, början till den familjekänsla som idag är så uppenbar i föreningen.

Nu 38 år senare

För den som varit med och dragit igång ett projekt känns det förstås mycket tillfredsställande att få vara med en "mansålder" senare och se att projektet

inte bara lever utan har utvecklats på ett fantastiskt sätt. Jag är uppriktigt imponerad över vad Sigrun och medhjälpare åstadkom på årets hematologidagar. Kolossalt mycket folk (tänk att vi blivit så många!), lyckosam samverkan med hematologisjuksköterskorna, spännande ämnesval, inriktningen på att brett använda inskickade faktiska patientfall som utgångspunkt för presentationer och diskussioner, förnämliga lokaler och logistik och inte minst trevlig samvaro. För mig personligen, som inte varit särskilt verksam hematolog de senaste 10 åren, men som har kvar "själ och hjärta" i hematologin, var det glädjande att inte bara de fyra andra närvarande som deltog 1985 (Bo Björkstrand, Eva Kimby, Herman Nilsson-Ehle och Ingemar Turesson), utan många fler faktiskt kände igen den gamle. Och för mig var höjdpunkterna den viktiga (eviga!) diskussionen om optimal samverkan mellan hematologi och intensivvård och förstås den glädjespridande göteborgska musikaliteten. Stort tack och lycka till i fortsättningen! 2035 borde det vara dags för ett femte göteborgskt efterutbildningsmöte (50-årsjubileum). Min målsättning är naturligtvis att kunna delta även då: ingen vet hur gammal en hematolog kan bli.

Jan Westin



Nöjda arrangörer för fortbildningsdagarna i Göteborg: Lovisa Wennström (2008), Jan Westin (1985), Herman Nilsson-Ehle (1995) och Sigrun Einarsson (2023)



Rapport från Hematologidagarna

Hematologidagar gick i år av stapeln på Clarion Hotel Post i Göteborg och inleddes med ett interaktivt lunchmöte anordnat av styrelsen för att ge läkarmedlemmarna ett tillfälle att umgås med varandra och styrelsen. Information gavs bl.a om styrelsens verksamhet, man efterhörde önskemål från medlemmarna, "choosing wisely" diskuterades och information om allt som EHA har att erbjuda i utbildningsväg gavs. Du som inte var där se gärna filmen på hemsidan där även alla andra föredrag finns tillgängliga.

Därefter gick **Rosa Chaireti** (Stockholm) igenom höjdpunkterna från SK-kursen i MPN som hållits tidigare under veckan. Rosa började med att poängtera vikten av mutationernas roll för patogenesen av MPN och benmärgsdiagnostiken. Vid MPN förvärvas mutationer i JAK2 tidigt, hos vissa kanske

redan i fosterstadiet, med tiden ökar mutationsbördan eller så tillkommer fler mutationer, mekanismer som leder till sjukdom. Det vore förstås önskvärt att upptäcka patienterna innan de hinner få alla tecken till fullt utvecklad sjukdom, men hur detta skall gå till rent praktiskt är oklart. I flera länder har man byggt upp sk CHIP-kliniker där bl.a människor med MPN relaterade CHIP följs upp.

Med dagens behandling har prognosen förbättrats markant jämfört med tidigare, t ex var den genom-



snittliga överlevnaden vid PV i en dansk studie på 60-talet 18 månader, medan överlevnaden idag är ringa skild från befolkningen, i alla fall hos patienter som inte debuterat med en trombos. Det är viktigt att riskstratifiera patienterna för att ge optimal behandling. Vid ET rekommenderas riskgradering enligt revised IPSET. NGS kommer sannolikt att spela en stor roll i framtiden vid både PV och ET då samtida andra mutationer försämrar överlevnad. Mål med behandlingen vid PV och ET är bl.a att minska trombosrisk, förbättra livskvalitet och hantera risksituationer som ex graviditet och planerade operationer. Förhoppningsvis kan man även minska risken för fibrosutveckling och transformation till AML, något som ännu så länge ej är bevisat. Vid PV har den största randomiserade studien mellan rho-PEG IFN (medlet ej prispförhandlat av TLV) och hydroxyurea (HU) visar bättre hematologisk respons och större minskning av JAK2-bördan med rho-PEG-IFN.

Diagnosen MPN UNS diskuterades, många som fått diagnosen ändras vid granskning när mer striktare kriterier används, t ex när diagnostiken inte har baserats på benmärgsbiopsi. En MPN-U diagnos kräver noga genomgång för eventuell reklassifikation, där cytogenetik och NGS samt diskussion med hematopatolog ingår.

Vid myelofibros är femårsöverlevnaden låg hos patienter med högre riskprofil. En viktig rekommendation är att inte förlita sig för mycket på ruxolitinib och glömma bort allogen SCT hos potentiella kandidater. En svensk genomgång från 2015-2019 (ännu ej publicerad) visade 70 % överlevnad hos patienter med MF som genomgick allogen SCT. Behandling med ruxolitinib ges regelmässigt för att optimera patienten inför SCT.

Vid leukemisk transformation är prognosen överlag dålig. Om patienten i övrigt är vital och går i remission på induktionsbehandling med antingen konventionell cytostatika eller azacitidin och venetoclax är allogen SCT enda kurativa möjligheten och rekommenderas om patienten bedöms tåla detta. Om inte föreslås fortsatt AZA-VEN behandling. Hos äldre och sköra patienter kan

HU eller busulfan användas för att hålla sjukdomen i schack så gott det går. SRSF2-mutation är en stark markör för AML-transformation och patienter med denna mutation rekommenderas tätare uppföljning och att man är "på tårna".

Patienter med MPN har en påverkad hemostas, dels pga kvantitativa förändringar men framför allt kvalitativa, som leder till ökad risk för trombos och blödningar. Underlåt aldrig att behandla högrisk-patienter med cytoreduktion. Atypiska tromboser (fr.a i buken) drabbar ofta yngre patienter med normala blodvärden och låg allelfrekvens. Vid val av antikoagulation rekommenderas idag DOAK istället för warfarin då de i icke jämförande retrospektiva studier tycks vara lika säkra vid venös tromboembolism hos MPN patienter, tillsvidare behandling rekommenderas.

Avslutningsvis diskuterades MPN och framtiden. Studier från Oxford visar att AI kan hjälpa till i benmärgsdiagnostiken för att t ex skilja ET från tidig MF eller reaktivt benmärg. Ska man behandla patienter med interferon tidigare i förloppet när mutationsbördan är lättare att bli av med? En fransk studie lyftes fram där man hos JAK2 positiva patienter som behandlats med peg-IFN α2a till en allelbörda under 10 % noterat att efter tio år hade fortfarande 50 % av patienterna inget behov av ny behandling. Nya läkemedel är på gång för behandling av PMF



i kombination med ruxolitinib, bl a pclarisib (BET-hämmare) och navitoclax (Bcl-2-hämmare) där fas tre studier kommer att presenteras på ASH.

Näst på tur var **Stig Lenhoff** (Lund) och en föreläsning om aplastisk anemi (AA), vilken inleddes med en kort översikt av patofysiologi, diagnoskriterier, utredning osv. Diagnostiken fordrar

två benmärgsprov från två olika lokaler, även om det kanske inte alltid är strikt nödvändigt. Man bör analysera cytogenetik, FISH avseende kromosom 7 och NGS om man siktar på aktiv behandling. Man skall alltid ställa sig frågan om benmärgsvikten som kännetecknar aplastisk anemi är förvärvad eller

kongenital? Förekomst av PNH-klon och uinparentell disomi (UPD) talar starkt för förvärvad sjukdom. Kongenital sjukdom ska framför allt övervägas vid ålder < 40-45 år och vid familjeanamnes. Differentialdiagnostiskt är det viktigt att skilja från hypoplastisk MDS där morfologin i benmärgen spelar stor roll, men även cytogenetik och NGS ihop med förekomst av eventuell PNH-klon, UPD, och CD34-nivåer ger viktig information. Molekylära markörer kan dock inte differentiera mellan AA och MDS, tex nämndes en japansk studie där 47 % av patienterna med AA hade klonal hematopoes dvs mutationer.

Prognosen styrs mer av ålder än svårighetsgraden av AA. Potentiellt botande behandling är allogen SCT eller immunosuppressiv terapi (IST) där målet är CR eller åtminstone PR.

Om man siktar på remissionssyftande behandling bör benmärgstransplantation kontaktas tidigt och HLA-typning genomföras även om man primärt planerar för IST, typa gärna även helsyskon. Allogen SCT är en bra behandling hos unga patienter med mycket hög femårsöverlevnad. Enligt nationella vårdprogrammet är allogen SCT med HLA-identisk syskondonator är att föredra hos patienter utan komorbiditet med vSAA upp till 50 år och de med SAA upp till 40 år eftersom den transplantationsrelaterade mortaliteten stiger med ålder och ökad komorbiditet. I de sällsynta fall det finns en enäggstvilling kan HCT utföras direkt även i högre åldrar. URD HCT kan övervägas som första linjens behandling för patienter med vSAA under ca 35 år om mycket väl matchad donator (10/10 eller 12/12) finns som går snabbt att få fram (ca 8 v from diagnos till SCT

IST är i praktiken den vanligaste primärbehandlingen med en kombination av cyklosporin, eltrombopag och (för yngre) ATG. I Sverige rekommenderas responsutvärdering efter sex månader, studier har visat på ca 40 % overall respons och

femårsöverlevnad 70 %. Tillägg av eltrombopag har i RACE-studien visat signifikant bättre respons, både bättre och snabbare, dock ingen skillnad avseende tvåårsöverlevnad.

Till stor del baserat på det omfattande arbete Krista Vaht (Göteborg) gjorde i sin avhandling rekommenderas idag i Sverige ciklosporin, där önskad koncentrationen i blod är beroende på vilken analysmetod som används (se nationellt vårdprogram), i 12 månader följt av en gradvis nedtrappning och utsättning efter totalt två år vid stabil respons. Sätt in eltrombopag dag ett och behandla i sex månader, eventuellt tre om CR, och trappa ut. Om ingen respons eller relaps därefter bör man överväga allogen SCT om möjligt eller ATG #2.



Avslutande take home message: AA är en sällsynt sjukdom som bör handläggas på universitetssjukhus. Om patienterna sviktar på IST gå vidare med allogen SCT (förutom vid non severe AA). Vid PR avvakta lite då överlevnaden inte verkar styras så mycket av CR eller PR.

Sigrun Thorsteinsdottir inledde onsdagskvällen som inbjuden gästföreläsare med föreläsningen "Smoldering myelom: state-of-the-art". Sigrun, som betraktas som en "rising star" i myelomvärlden, arbetar som hematolog på

Rigshospitalet i Köpenhamn. Hon disputerade på en screeningstudie för MGUS på Island (iSTOP-MM). Under sin postdoc har hon fokuserat framför allt på Smoldering Myeloma (SMM) och höll en uppskattad Educational på ASH om just detta ämne år 2022. Hennes gästföreläsning på hematologidagarna blev inspirerande och underhållande och hon poängterade att det saknas konsensus i myelomvärlden kring behandling vs expektans vid SMM. Ungefär 50 % av patienterna får ett symtomgivande myelom inom en tvåårsperiod, men en subgrupp patienter har ett väldigt indolent förlopp. Generellt så är amerikanerna

mer behandlingsbenägna medan européer hellre expekterar. En av anledningarna till svårigheten att avgöra vilka patienter som ska behandlas och vilka som inte ska behandlas är att det finns olika riskmodeller. Sigrun jämförde de olika riskmodeller som finns: Mayo, Pethema, Pangea eller IMWG (som även tar hänsyn till FISH-data). Dessa olika riskmodeller uppvisar relativt stor diskordans angående vilka som klassas som högrisk. Olika behandlingsstudier vid SMM har använt olika riskstratifieringsmodeller, varför data blir svåra att jämföra. Det talas mycket om att använda dynamiska riskmodeller som tar hänsyn till förändringstakt i tex M-komponent, vilket känns mer likt verkligheten. Fråga vilken klinisk hematolog som helst! Om en dynamisk modell skulle vara en bättre metod återstår att se. Det pågår många kliniska studier angående behandling av SMM, där endast ett fåtal har observation som kontrollarm. Med allt mindre toxisk behandling (kanske mest ekonomiskt toxisk) kan man fundera på om 39 cykler daratumumab jämfört med observation, ja den studien pågår, kan förbättra PFS eller OS. Sigrun var imponerande påläst och kunde alla studier på sina fem fingrar. Högsta betyg till den yngsta gästföreläsaren någonsin på Hematologidagarna.

På torsdagen var det dags för **Hege Garelius** (Göteborg) och **Maria Creginou** (Stockholm) att prata om det nya vårdprogrammet för MDS och ett förbättrat risk-score IPSS-M. MDS är en diagnos där benmärgsprover inte är ensamt diagnostiska. Vikten av ett tätt samarbete med hematopatologer poängterades, gärna i form av benmärgsronder. Orsakerna till att man inte har infört ett SVF för MDS togs upp. Högrisk MDS fångas sannolikt upp av SVF leukemier, MDS/MPN av SVF för ET/PV och lågrisk MDS får ta längre tid eftersom det sällan är så bråttom att ställa diagnos ur ett medicinskt perspektiv.

Eftersom 40-50 % av patienterna har cytogenetiska förändringar och > 90 % mutationer i

NGS panel rekommenderas att man tar dessa på (nästan) alla. För prognos/riskbedömning rekommenderas IPSS-R och IPSS-M tills vidare. IPSS-R kan kalkyleras enkelt, IPSS-M behöver dock en internetbaserad kalkylator pga många variabler och tillägg av information om eventuella mutationer. "IPSS-M risc calculator" kan dock enkelt laddas ner i form av en app. Många patienter som tidigare klassificerats som låg risk ändras nu till hög risk, vilket är viktigt eftersom det kan styra val av behandling tex indikation för allogen SCT. Alla ingående mutationer analyseras inte överallt i landet, men det är inte nödvändigt för att göra en beräkning. Ännu så länge är IPSS-M endast validerat vid diagnos, men studier är på gång för att värdera om det går att använda senare i sjukdomsförloppet. Till skillnad från IPSS-R är IPSS-M även validerat vid terapiorelaterad MDS

Vad gäller behandling av lågrisk MDS är allogen SCT sällan aktuellt. Vid anemi och s-erytropoetin (EPO) < 200 (eventuellt <500) är primärterapi EPO. Bättre livskvalitet och förlängd överlevnad ses om EPO sätts in innan transfusionsbehov uppstått. Vid deletion 5q, avsaknad av TP53-mutation, uteblivet svar på epo och frånvaro av komplex karyotyp kan lenalidomid vara aktuellt. Vid hypoplastisk MDS kan man

överväga IST som vid aplastisk anemi. Azacitidin kan ges vid samtidig inflammatorisk bild som tex VEXAS, men då i lägre doser. Luspatercept som behandling av anemi är godkänt i USA, men är dyrt och fortsatt under förhandling hos TLV.



Vid högrisk MDS är allogen SCT den enda potentiellt botande behandlingen. Om blaster i benmärgen >10 % rekommenderas cytoreduktiv behandling inför transplantationen, men frågan om hur mycket förbehandling patienten tål och hur länge man ska vänta är inte enkel. Vid recidiv efter allogen SCT rekommenderas azacitidin eller DLI och minskning av immunosuppression. Om allogen SCT inte är aktuellt är azacitidin den enda behandling som visat förlängd överlevnad och minskat transfusionsbehov. Venetoclax är inte godkänt vid MDS, men för AML, där gränsdragningen mellan tillstånden inte alltid är självklar. Det kan vara lämpligt att prova venetoclax, men inte lika intensiv dosregim som vid AML, och vara uppmärksam på att det kan ge långvariga cytopenier. Eltrombopag minskar transfusionsbehov, men påverkar inte överlevnad.

Näst på tur var **Cecilia Karlström** (Stockholm) och "ITP bortom kortison". Tidigare i år kom ett uppdaterat vårdprogram för ITP. Man poängterar den ändrade nomenklaturen från idiopatisk trombocytopen purpura till immunologisk trombocytopeni då flertal patienter inte har purpura vid diagnos och att man idag har mer kunskap om patofysiologin, även om mekanismerna är komplicerade och inte helt klara. Primär ITP är en komplex, förvärvad, autoimmun sjukdom och en uteslutningsdiagnos där det är viktigt



att inte missa andra orsaker till sekundär ITP som SLE, lymfom, HIV mm eller andra orsaker till trombocytopenin som TTP. Om patienten inte svarar på behandling som förväntat och vid ålder > 60 år ska man ha en låg tröskel att göra benmärgsdiagnostik. Vid långvarig trombocytopeni fundera på hereditär sjukdom. Om patienter blöder vid nivåer du inte förväntar dig överväg t ex von Willebrands sjukdom.

Avseende när behandling ska initieras råder ingen konsensus. ASH rekommenderar behandling vid TPK < 30, ICC < 20 eller blödningar. Målet med behandlingen är att förebygga allvarliga blödningar

med så få biverkningar och god livskvalitet som möjligt. Förstahandsval är fortfarande kortison och IVIG. Prednisolonbehandling över sex till åtta veckor ska helst undvikas. Remission definieras som ihållande TPK > 30 utan behandling, bara 25 % av patienter når långtidsremission med kortison. Steg två i behandlingsarsenalen är TPO-mimetika där det finns olika varianter i form av injektioner med romiplostim eller perorala alternativ som eltrombopag och avatrombopag. Biverkningarna är ganska likvärdiga med huvudvärk, trötthet, ledvärk, diarré (perorala). Till skillnad från avatrombopag kan eltrombopag ge levertoxicitet och interagera med katjoner varför det inte ska kombineras med mat och vissa mediciner. Vad gäller eventuell trombosrisk och TPO-mimetika verkar denna inte vara kopplad till TPK-nivåer, studier pågår. TPO-mimetika tros kunna ge benmärgsfibros, men är i så fall reversibel.

Rituximab ger en respons hos 50-60 % av patienterna och en varaktig respons hos 20-30 %.

Medlet förefaller ha bäst effekt hos yngre kvinnor och patienter med kortare duration av ITP. Fostamatinib, som inte är TLV-förhandlat, blockerar aktiviteten hos enzymet mjält-tyrosinkinase ("spleen tyrosine kinase", SYK) och därmed immunsystemets destruktion av trombocyter. Total respons ses hos drygt 40 % av patienter, knappt 20 % bestående svar i de första studierna.

Medlet bör ges i 12 veckor innan effekten säkert kan utvärderas. Patienter som är splenektomerade kan även svara på behandlingen.

Splenektomi ska helst inte göras < 12 månader efter diagnos då patienter kan gå i spontan remission. Långvarig remission ses hos ca 70 % enligt tidigare studier, men stämmer detta idag? Förr utfördes splenektomi tidigare i sjukdomsförloppet, idag rekommenderas det framför allt om patienten inte svarat på rituximab och TPO-mimetika. Solida data på effekten av splenektomi som 3:e linjesbehandling saknas fn. En annan 3:e linjesbehandling för patienter

som ej är kandidater för splenektomi är immunosuppression med t ex azatioprin, MMF eller cyklosporin som verkar ha ganska likvärdiga effekter. Framtiden kommer sannolikt vara olika kombinationsbehandlingar, t ex pågår studier med TPO-mimetika och cyklosporin, MMF och IVIG, lågdos rituximab och ATRA, kortison och MMF upfront.

Därefter var det dags för "Myelombehandling 2023. När ska patienten ha bispecifika antikroppar eller CAR-T? Val av underhållsbehandling?" med **Markus Hansson** (Lund), **Johan Lund** (Stockholm), **Konstantinos Lemonakis** (Lund), **Ulf-Henrik Mellqvist** (Borås) och **Cecilie Blimark** (Göteborg).



Markus Hansson inledde med att diskutera erfarenheter av BITE behandling hittills, framför allt av elramatamab och teclistamab som binder till BCMA på myelomcellen samt talquetamab som har en annan target som benämns GPRC5D. Overall respons ligger mellan 50-70 %, inte sällan djupa och långa responser trots att patienterna är tidigare tungt behandlade och oftast refraktära. CRS är vanligt, men oftast grad 1 och risken minskar vid step up dosering med tre doser som ges inläggande, vilket innebär sju till tio dagars vårdtid. GCS-F ökar eventuellt risken och bör undvikas under step up fasen och vid CRS. Tocilizumab är effektivt vid CRS, likaså kortison även om vissa upplever att febern går över initialt för att därefter komma tillbaka. Infektioner är inte ovanligt, ca 25 % allvarliga, risken förefaller ökad vid BITE riktade mot BCMA och framför allt rör det sig om luft-

vägsinfektioner. Man rekommenderar profylax med trimetoprim-sulfa och aciklovir, och eftersom i princip alla immunoglobuliner slås ut även behandling med iv eller sc gammaglobulin. Talquetamab verkar ge en mindre infektionsrisk. Vanliga biverkningar av detta medel inkluderar förlust av smak, trötthet, hud- och nagelbesvär. Injektioner av samtliga BITE kan glesas ut till varannan eller fjärde vecka om bra respons. Vid oklara artriter kan man prova kortison peroralt.

EMA har godkänt teclistamab och talquetamab. CUP program är nu stängda, och NT rådet förhandlar om teclistamab. I framtiden kommer allt fler patienter få BITE, säkerligen i tidigare behandlings-

linjer, vilket kommer att innebära stora utmaningar inklusive kostnad och logistiska problem. Kan man skifta till att fler patienter startar behandlingen polikliniskt? Avseende dosintervall, behövs verkligen behandling varje vecka efter step up och hur länge ska man behandla? Studier pågår för att utvärdera vad som händer om behandlingen avbryts efter att man sett en god och stabil respons.

Vad gäller CART har Cartitude 1 studien visat på imponerande resultat. CRS är mindre vanligt men ICANS desto vanligare. TLV har preliminärt beräknat att CART har lägre QoL-kostnad än BITE. Ännu finns ingen kommersiell CART att tillgå för myelom.

Därefter var det dags att prata om underhållsbehandling och först ut var **Johan Lund** som

talade om IMiDs. Efter autolog SCT är framför allt lenalidomid studerat. Den progressionsfria överlevnaden och total överlevnad ser betydligt bättre ut när studier poolas. Hematologiska och solida tumörer är vanligare under lenalidomidbehandling, men progress av myelom och mortalitet som följd därav är vanligare än mortalitet orsakad av annan malignitet. Hos patienter som inte genomgår SCT ses ingen förbättrad OS, men bättre PFS och PFS2. En rekommendationen i dagsläget är såldes att ge lenalidomid oavsett SCT eller ej.

Cecilie Blimark gick vidare med att istället diskutera proteasominhibitorer som underhållsbehandling. Hon påpekade att studierna som visat bättre PFS av lenalidomid jämför bara med placebo dvs ingen behandling. Effekt verkar vara sämre vid ålder > 60 år, bland kvinnor och ingen vinst ses vid ISS3 eller högriskgenetik. En studie, där flera patienter var högrisk, av karfilzomib och lenalidomid vs lenalidomid visade PFS 75 respektive 65 %. Detta utmynnade i att patienter med högriskgenetik eller plasmacellsleukemi rekommenderas profylax med proteasominhibitorer. Daratumumab har mindre toxicitetsproblem och kan enkelt ges i hemmet. Avseende evidensläget har Cassiopeiastudien jämfört daratumumab varannan månad vs ingen behandling och visade bättre PFS, men kanske inte om patienten redan fått daratumumab i induktionsbehandlingen. Studier pågår med daratumumab och lenalidomid vs enbart lenalidomid. Rekommendationen blir att ge daratumumab som underhåll om patienten inte tål bortezomib eller lenalidomid.

Slutligen tog **Ulf-Henrik Mellqvist** upp frågan om man ska ge underhållsbehandling överhuvudtaget? Är den höga kostnaden för t ex daratumumab motiverad? Studier visar förbättrad PFS av olika underhållsbehandlingar, men känner sig patienten "frisk" av att behöva gå till mottagningen hela tiden? Medicineringen är inte biverkningsfri, myelom är en obotlig sjukdom, och till skillnad från t ex lymfom lättare att monitorera där biokemisk relaps ofta hittas tidigt dvs innan patienten utvecklar symtom. En strategi i vissa fall kan alltså vara att följa MRD, om negativ ta det lugnt?

Dagen rundades av med tre "Meet the expert" sessioner. "Utmaningar inom diagnostik. Molekylärgenetik i praktiken" med **Thoas Fioretos** (Lund), "Komplikationer efter allogen stamcellstransplantation-med speciellt fokus på VOD" med **Jan-Erik Johansson** (Göteborg) och "högt Hb" med **Erik Ahlstrand** (Örebro)

Hemoglobinvärde är en dålig markör för absolut erythrocytos och många uppfyller med Hb ett av WHO:s kriterier för PCV, men få patienter med ett förhöjt Hb har en äkta polycytemi. Hematokrit (EVF) är en bättre markör för röd blodkroppsmassa, framför allt vid nivåer > 0,59, vilket är det man egentligen är intresserad av att veta (men som inte går att mäta idag i Sverige och på få sjukhus i världen). SVF-kriterierna för att remittera patienter med polycytemi är en hjälp för primärvården, men inte för hematologen och inflödet av remisser är omfattande. Orsakerna till förhöjt Hb är många och inte sällan övergående som t ex bristande vätskeintag. Högt Hb och lågt ferritin talar starkt för diagnosen. Ett lågt s-EPO och fr.a JAK2-mutation har ett mycket högt positivt prediktivt värde, men det är svårt att hitta negativa

prediktiva markörer dvs sjukdomen är svår att enkelt utesluta.

Mutationer i JAK2 V617F förekommer i ca 95 % av fallen med PV. Analys av JAK2 mutation i exon12 vid negativ V617F bör övervägas vid andra faktorer som talar för PV som samtidig trombos, låga järndepåer, trombocytos/leukocytos och splenomegali. I praktiken analyserar många laboratorier redan exon 12 tillsammans med V617F i en NGS panel. Sekundär polycytemi pga intag av testosteron är inte ovanligt och förekommer inte bara i "stereotypa" fall. Som exempel berättade dr Ahlstrand om ett antal lite

äldre män med inslag av det metabola syndromet som fått testosteron förskrivet av privatläkare. Vid misstanke rekommenderas att man tar FSH och LH för vägledning. Slutligen diskuterades även när man ska utreda patienter för ärftlig/kongenital erythrocytos, vilket i första hand rekommenderas hos yngre patienter med uttalad polycytemi.

Per Ljungman (Stockholm) avslutade torsdagen med att tala om infektionsrisk vid användning av nya läkemedel och behandlingar. Vad kan vi göra för att minska risken? Många nya läkemedel snabbregistreras, ofta med kort uppföljningstid och begränsad kunskap om infektionskomplikationerna vid tiden för registreringen. Studierna ger sällan detaljer om vilka organismer som orsakat infektionerna, har bristande information om vilken profylax som använts och infektionerna registreras sällan på ett strukturerat sätt. I verkligheten får ofta patienter en kombination av olika hematologiska läkemedel, kortison läggs till osv och skiljer sig därmed från patienterna i studierna.

Idag finns fler läkemedel med mer specifika mekanismer med olika effekter på immunförsvaret, vilken förväntad effekt har det aktuella läkemedlet? Vad kan man förvänta sig när ett läkemedel används till att behandla en annan diagnos än vad det studerats för, till exempel ruxolitinib mot GvH istället för MPN. Vid MPN ger ruxolitinib mest en liten ökad risk för herpes zoster, men vad som händer hos en patient med GvH som står på höga doser

kortison och med en långvarig cytopeni är mer oklart.

Per resonerade därefter lite kring hur man kan tänka när en patient med en hematologisk sjukdom och behandling mot denna drabbas av en misstänkt infektion. Vilken typ av infektion kan man förvänta sig? Patientspecifika faktorer? Det finns över 500 primära immundefekter, där många kan klara sig utan problem tills de får ett läkemedel och därefter får svåra infektioner. Om en patient drabbas av en "konstig infektion", överväg helgenomsekvensering. Vidare har olika läkemedel olika farmakokinetik hos olika individer, dels pga interaktioner men även pga genetik. Är patientens symtom = infektion? Några exempel är svårigheten att skilja på CRS eller infektion, och läkemedelsorsakad pneumonit vs infektionsorsakad pneumoni osv.

Hur kan man försöka minska risken för infektioner hos patienterna? Står patienten på ett nyare läkemedel och får en misstänkt infektion, rapportera! Var aggressiv i diagnostiken vid symtom, tänk utanför "boxen", utred! Monitorera t ex CMV, EBV mm. Profylax? Slutligen, vaccin?

Fredagens program inleddes av **Mattias Carlsten** (Stockholm) som berättade om "NK-cellen-med rätt att döda-men har den betydelse vid cancer?" NK-cellen, som upptäcktes 1975, är en viktig del av försvaret mot virusinfekterade celler och tumörtransformerade celler. Hos möss där man tagit bort NK-celler noteras ökad risk för cancer och studier i Japan har visat ökad incidens cancer hos individer



med dålig NK-cellsfunktion. Ökad NK-cellsinfiltration i tumörer verkar ge bättre chanser att överleva cancer och man har sett att tumörceller utvecklar olika "immune escape" för att undvika NK-cellerna. I studier av hematologiska sjukdomar har man t ex vid KML visat att patienter med vissa populationer av NK-celler och med bättre funktion klarade sig i större utsträckning utan TKI efter planerad utsättning av TKI. Hos patienter med AML/ALL som genomgått allogen SCT med haplodonator hade de med bättre matchade NK-celler mindre risk för GvH och minskad recidivrisk.

Tanken om mogna NK-celler som direkt cellterapi har vuxit fram. Mindre studier med aktiverade NK-celler istället för CART har visat lovande resultat. I andra studier har NK-cellsterapi visat sig kunna vara en brygga till allogen SCT vid högrisk MDS och AML.

Nackdelen med NK-celler är att de är kortlivade och dåliga på att vandra in i samt överleva i tumörer. Kan man uppreglera kemokinreceptorer på NK-cellen som förbättrar deras förmåga att vandra in i benmärgen och attackera t ex AML-cellerna? Med hjälp av chimära cytokinreceptorer för JAK/STAT hjälpa NK-cellen att överleva bättre i tumörvävnaden? Går det att undersöka en biopsi från en tumör och med flödescytometri få en bild av kemokinmiljön för att kunna skraddarsy NK-celler till bättre tumörinfiltration? Vi kommer sannolikt få se mer av NK-cellen i framtiden.

Johanna Ungerstedt (Stockholm) modererade postersessionen. Här rapporteras de postrar där vi fått godkännande av presentatören att publicera data.

Lena von Bahr (Göteborg) rredogjorde för sin studie om vård i livets slutskede hos patienter med hema-



tologiska maligniteter. Arbetet omfattar 8550 patienter med hematologisk sjukdom tagna ur Svenska palliativregistret som jämförts med 111377 patienter med annan cancer.. Patienter med hematologisk sjukdom avlider oftare i akutsjukvård, har mer sällan fått ett brytpunktsamtal och får en sämre symtomlindring i slutskedet än patienter med annan cancer. Detta trots att man inte ser någon större skillnad jämfört med annan cancer avseende symtom de sista sju dagarna i livet. Hematologiska patienter får sämre lindring av smärta, ångest, dyspné och konfusion. Studien visar på behovet av en förbättrad vård i livets slutskede av patienter med hematologiska sjukdomar. En tydligare övergång till palliativ vård skulle sannolikt kunna förbättra symtomlindringen och även ge patienter och anhöriga en bättre chans att förbereda sig och påverka hur vården utformas i livets slutskede. Hos hematologiska patienter som fick tillgång till palliativ specialistvård såg man dock ingen skillnad jämfört med övriga sjukdomar.

Henna-Riika Junlén (Stockholm) diskuterade



spleniskt marginalzonslymfom (SMZL) utifrån data på 358 patienter ur svenska lymfomregistret 2000-2020. Medianåldern var 73 år och 61 % var kvinnor. Singelbehandling med rituximab har ökat påtagligt, splenektomi och kemoterapi minskat. Överlevnaden var sämre hos patienter som erhöll kemoterapi, men lika för patienter behandlade med rituximab monoterapi, R-kemoterapi och splenektomi. Wait and watch verkar vara ett bra alternativ om patienten är symtomfri. Överlevnaden bland patienterna med SMZL har inte ökat signifikant, förutom hos de äldre patienterna (≥ 73 år). Troligtvis beror detta på att de idag i större utsträckning erhåller behandling med rituximab.



Niklas Landberg (Lund) arbetar med sällsynta preleukemiska hematopoetiska stamceller (pHSC) som kan detekteras vid AML diagnos. Dessa celler innehåller endast initierande mutationer och inte de efterföljande mutationerna som är närvarande vid etablerad leukemi. Dessa muterade pHSCs är fenotypiskt omöjlig att skilja från kvarvarande vildtyp hematopoetiska stamceller (HSC), och är både ursprunget till leukemisjukdom och en potentiell reservoar för återfall. Studien visar att IDH1-muterade pHSC har en unik transkriptionsprofil jämfört med vildtyp HSC och LSC hos AML-patienter. Introduktion av IDH1R132H i humana CD34+ HSPCs inducerar 2HG-produktion, blockerar differentiering, orsakar epigenomiska och transkriptionella förändringar som leder till förändrad metabolism. Denna lägre basala metabolism är kopplad till ett högre mitokondrieberoende, vilket tyder på att dessa celler kan vara mottagliga för selektiv metabol behandling. Behandling av IDH1R132H pHSCs med den mutationsspecifika hämmaren ivosidenib vände defekten i kolonibildning som förorsakas av mutationen, vilket ökar totalantalet muterade kolonier, medan oxfos-inhibitorn IACS-010759 effektivt hämmade IDH1R132H-kolonin bildning. Detta sågs i båda konstruerade HSPC-cellerna och primära pHSC från IDH1-muterad AML men inte IDH2- muterad AML.

Axel Rosell (Stockholm) hade hela 3 postrar på mötet. Hans studier rör neutrofilers fångstnät (NETs) och deras koppling till venös tromboembolism. Av patienter med oprovocerad VTE får 6-10 % en cancerdiagnos inom ett år. Cancerceller frisätter cytokiner mm som stimulerar neutrofila granulocyter att "spotta" ut extracellulära fibrer (NETs) som bidrar till trombosformation. Studien inkluderade 460 patienter med akut VTE där man observerade högre nivåer av nukleosomalt citrullinerad Histon H3 (H3cit-DNA)



vilket är en biomarkör för NETs, vid cancerassocierad VTE. H3cit-DNA visades vara en oberoende prediktor för dold cancer inom ett år efter VTE (hazardkvot för cancer 1.79 per 500 ng/ml ökning av H3Cit-DNA, respektive hazardkvot 1.60 per 200 ng/ml ökning av cellfritt DNA). De vanligaste cancerdiagnoserna var hematologisk malignitet (25 %), pankreas, gallblåse- och gallgångsmaligniteter (11 %), samt lungcancer (8.1 %). Metastaserad sjukdom hittades i 101 av 115 (86 %) patienter med solida tumörer. Av de 315 patienter utan cancer fick 159 (50 %) en annan diagnos. Sammantaget talar studierna för att H3Cit-DNA bör övervägas för inklusion i de multianalysblodprov som nu utvärderas som cancerdetektionsverktyg vid VTE. I en separat studie noterades att nivåer av H3Cit-DNA inte var högre hos patienter med systemisk mastocytos (SM) än hos friska kontroller. Vidare var nivåer av NETs, mätt som H3Cit-DNA, inte högre hos patienter med avancerad SM än hos patienter med indolent SM.

Erika Sarvik (RCC Mellansverige) har studerat



ett förändrat arbetssätt under MDK med hjälp av validerade observationsinstrument där 387 patienter avhandlades på MDK. Vidare gjordes 5 intervjuer. Bakgrunden var att myelomteamet på Sahlgrenska sjukhuset hade upplevt deras MDK-er som stressiga och ineffektiva. Det var svårt att få en överblick av patientens sjukdomshistoria och aktuellt status, man fick växla mellan flera olika IT-system etc. Teamet fick hjälp med att ta fram ett nytt arbetssätt bl.a genom att använda en storbildsskärm och sjuksköterskorna började sortera patienterna bättre. Man införde även en individuell patientöversikt (IPÖ) inkluderande data från patientenkäter om hälso-skattning.

Förbättringsarbetet bidrog till att patienter diskuterades utifrån fler perspektiv och samtidigt på kortare tid. Teamet upplevde att kvaliteten ökade när fler tillsammans tolkade informationen om patienterna utifrån IPÖ. Teamarbetet ansågs även bidra till ökad arbetsglädje. En lärdom var att sjuksköterskor delgav ett betydelsefullt perspektiv då de bidrog till strukturerade arbetssätt samt förmedlade patientens perspektiv vilket är viktigt att ta med i diskussioner för en mer individanpassad behandlingsrekommendation. Valfungerande MDK gav möjlighet till lärande mellan vårdgivare, högre kvalitet samt en mer jämlik bedömning.

I övrigt presenterade **Tommy Etekal** (Umeå) data om PFS som en bristfällig endpoint i myelomstudier och **Sophia Maassarani** (Stockholm) beskrev trombocyt-heterogenitet i relation till kliniska parametrar vid kronisk myelomonocytleukemi



Efter kaffepaus på fredagen fortsatte programmet med "Den kritisk sjuka hematologpatienten, kontroverser och samarbete med IVA". **P-O Andersson** (Göteborg) agerade moderator och två erfarna slutenvårdshematologer, **Lovisa Wennström** (Göteborg)

och **Martin Jädersten** (Stockholm) inledde denna session som var nästan helt fallbaserad. **Johan Apelqvist Malmgren** (Göteborg), intensivvårdsläkare med specialintresse för hematologiska/onkologiska patienter var också inbjuden. Det första fallet

handlade om en ung patient med symtomatisk hyperleukocytos, spontan TLS och lättare tecken på koagulopati som kom in på ett länssjukhus en torsdag eftermiddag. Lovisa och Martin diskuterade på ett fint sätt hur de skulle ha resonerat kring ev behandlingsstart, överflytt till regionsjukhus och understödjande åtgärder. Insprängt i falldiskussionen visades bilder kring patogenes och handläggning av TLS och hyperleukocytos vid AML. Take-home-message var att hyperleukocytos alltid ska ses som ett urakut tillstånd där tät monitorering är viktig med prover flera gånger per dag, rejäla doser hydroxyurea vid bekräftad myeloisk celltillhörighet och att snabbt överväga högre vårdnivå för att kunna förbereda patienten bättre, t ex lägga CVK. Johan fick frågan om patienten skulle ha accepterats för IVA-vård direkt. Den diskussionen mynnade också ut i rent sjukvårdsorganisatoriska frågor, det finns oerhört få, egentligen alldeles för få IVA-platser i Sverige. Det diskuterades om en s k intermediärvårdsenhet hade varit ett bättre alternativt och i det så kallade retrospektoskopet hade nog snabb transport till regionsjukhus varit att föredra.

Johan tog sedan vid och visade data från svenska IVA-registret. Det var tydligt att det går dåligt för våra hematologiska patienter som IVA-vårdas vid hög ålder, speciellt för patienter över 80 år. Det känns viktigt att identifiera denna subgrupp som riskerar att gå miste om god palliativ vård. Men på det hela taget har det gått betydligt bättre för patienter med hematologisk diagnos som vårdats på IVA den senaste 10 årsperioden, med undantag för de patienter som gått igenom alloSCT, vilket jag tror många i publiken fann lite förvånande. Vidare föreslog Johan forskningssamarbete med samkörning av IVA-registret och några av våra diagnosregister och uppmanade till kontakt (johan.malmgren@vgregion.se). Ytterligare två intressanta fall presenterades under sessionen. Ett från Örebro där ST-läkare **Simon Golowin** presenterade ett fall av Burkitt-leukemi med spontan TLS



som sedan försämrades under behandling. Där hade njurmedicin och IVA olika åsikter angående dialys eller inte. Det finns inte så mycket data på cellgiftsbehandling under pågående dialys, en del data finns på hemodialys men egentligen oerhört lite angående kontinuerlig CRRT som används alltmer på IVA. **Ingigerdur Sverrisdottir**, ST-läkare på Sahlgrenska avslutade sessionen med ett på



många sätt svårt fall. Kvinna som inkommer i dåligt allmäntillstånd. Körtelförstoring, splenomegali och labmässigt en grav laktacidosis. Preliminär bedömning är att det rör sig om misstänkt lymfom med sk Warburg effekt, där stora mängder laktat produceras p g a intensivt glukosupptag i cancercellerna. Cellgiftsbehandling (CHOP) ges på IVA på vitalindikation. IVA-läkarna kämpar med svikt i alla organsystem under totalt 45 dygn på IVA innan patienten avlider. Runt detta fall diskuterades en del etiska aspekter. Ibland är det

svårt att avbryta när det inte finns någon klar diagnos, diagnostiken kan ofta dra ut på tiden.

IVA-föreläsningen innehöll precis allt som är svårt att få till sig ur en lärobok eller session på EHA eller ASH, jordnära verklighetsbaserad diskussion kloka kollegor emellan. Mer sån't!



Årets avhandling presenterades av **Johanna Ungerstedt** och **Lars Skagerlind** från Blodcancerförbundet, på sidan 61 finns nomineringarna och presentation av årets avhandling.

Avslutningsvis var det dags för **Valdemar Erling** (Göteborg) att prata om narrativ medicin. Finns det plats för patientens berättelse? I dagens sjukvård ska "hög kvalitet" eftersträvas, men oftast är det kvantitativa mått man använder t.ex. tid till läkare.



Patientmötet får ofta stå tillbaka till förmån för annat, som att sköta administrativa uppgifter vid datorn, fylla i checklistor, logga in och leta information i otaliga olika IT-system etc. Patienten har ett behov av att bli sedd som en person, inte en diagnos. Tilliten till läkaren är lika viktig som läkarens medicinska kompetens.

Syftet med narrativ medicin är att vi behöver ge mer plats åt patientens berättelse, patientmötet måste uppgraderas och värdesättas mer. Inom narrativ medicin vill vi lyfta fram tre begrepp som kan bidra till att förbättra samtalet med patienten. *Attention*, dvs att under de första 30 sekunderna ge fullt fokus på vad patienten säger. Oftast kommer det som är mest centralt för patienten och viktig medicinsk information fram i början av samtalet. *Representation* handlar om att fånga upp vad som representera patienten. *Affiliation* betyder knyta an till patienten. Förespråkare för narrativ medicin betonar att ett sådant förhållningssätt ökar patientens compliance, och får patienten att känna förtroende för vården. Patientens narrativ påverkar hur hen hanterar sin sjukdom med mindre oros som följd.

Peter Forsberg,
Göteborg



VENCLYXTO® (venetoklax)
– rekommenderad i
alla linjer vid KLL¹

Designad för att avslutas

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



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

1. RCC i samverkan. Nationellt vårdprogram KLL version 7.0, 12 september 2023.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, 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 dositineringsfasen. VENCLYXTO kan även orsaka febril neutropeni, allvarliga infektioner såsom lunginflammation och sepsis. Samtidigt intag av VENCLYXTO och CYP3A-hämmare ökar exponeringen för VENCLYXTO, se fass.se för information. Trötthet har rapporterats hos - 1 (cont) - vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 11 aug 2023. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. För KLL subventioneras Venclyxto endast vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling mot KLL, som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

SE:VNCCLL-230026v1.0 2023

abbvie

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

Koagulationsnyhet från KI

Resultaten från en studie som bedrivits vid Akutmottagningen/Akutkliniken och Koagulationsmottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna har publicerats i Nature Communications (Iglesias MJ et al, Elevated plasma complement factor H related 5 protein is associated with venous thromboembolism, Nat Commun 2023;14:3280)

Arbetet baseras på den så kallade Venous thromboEmbolic BIOmarker Study (VEBIOS), en studie som har letts **Jacob Odeberg**, professor vid KTH/SciLifeLab

och specialistläkare vid Koagulationsmottagningen, Solna. I syfte att finna nya bättre diagnostiska markörer för VTE gjordes en proteomikbaserad analys, där man, med antikroppsreagens från Human Protein Atlas, analyserade > 400 olika proteiner i blodprover från patienter som sökte akutmottagningen på Karolinska sjukhuset med symptom talande för DVT eller LE. Under en tidsperiod av 15 månader så inkluderades 158 patienter. Prover togs vid ankomst, innan diagnosen var klar, och proteinprofiler jämfördes mellan prov från de patienter som fick diagnosen VTE efter genomgången bilddiagnostisk undersökning, och de patienter där VTE kunde uteslutas.

Ett protein, Complement Factor H Related Protein 5 (CFHR5), som tidigare inte var känt i VTE sammanhang, var starkt associerad med akut VTE, och man kunde också visa hur inkludandet av CFHR5 i en modell för s.k. kliniskt beslutsverktyg

hade potential att förbättra diagnostiken. Fynden kunde replikeras i prover från en annan studie med inklusion av patienter med misstänkt VTE, den så kallade DFW-VTE studien som bedrivits vid akutmottagningen på Huddinge sjukhus under ledning av Prof Jovan Antovic, överläkare vid MDK, KUL. Fyra andra kohorter, inklusive 3 större internationella studier, undersöktes och CFHR5 hade högre nivåer i plasma inte bara hos de med akut VTE, utan också de som tidigare hade haft en VTE och avslutat behandling, liksom hos de som senare fick ett återfall. Dessa data indike-

rade sammantaget att CFHR5 kunde ha en roll i den bakomliggande predispositionen till VTE.

Genom experimentella studier fann gruppen att CFHR5 hade en funktionell roll genom att stimulera trombocyter och göra blodet mer trombosbenäget. CFHR5 var tidigare huvudsakligen känt som ett protein som reglerade den s.k. alternativa vägen till aktivering av komplementsystemet, men var inte känt att ha en roll vid trombos. Komplementsystemet är viktigt vid ex. försvaret mot bakterieinfektioner i blodet, men på senare år har man funnit vissa

indikationer på att delar av komplementsystemet skulle ha en roll avseende risken för att drabbas av VTE. Studie är den första som visar hur blodnivåer av CFHR5 är kopplat till diagnos av akut VTE och risken för att få en VTE. Gruppen går nu vidare med en prospektiv valideringsstudie för att utvärdera den kliniska potentialen för CFHR5 i diagnostik av VTE.



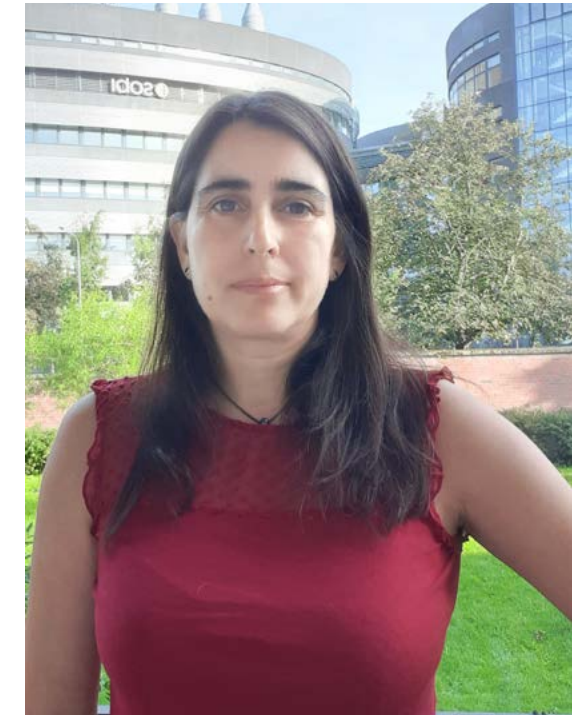
Jacob Odeberg, professor i kliniskt tillämpad proteomik KI



Dr Lynn Butler, Institutionen för molekylär medicin och kirurgi KI

Studien har genomfört i samarbete med forskare från mer än 10 olika universitet internationellt, och letts av Jacob Odeberg (KTH) tillsammans med **Lynn Butler** (KI), i nära samarbete med två franska partners, David Alexandre Tregouet (universitetet i Bordeaux) och Pierre Morange (Universitetssjukhuset i Marseille). **Dr Maria Jesus Iglesias** (KI/Sci Life) är försteförfattare.

En förutsättning för att kunna genomföra studien var tillgång till antikroppar mot de drygt 400 proteiner vi studerade, antikroppar producerade inom



Dr Maria Jesus Iglesias, SciLifeLab/KTH

ProteinAtlasen, samt tillgång till infrastruktur och resurser vid SciLifeLab, i första hand enheten för affinitetsproteomik.

VEBIOS studien har finansierats utav medel från Region Stockholm (ALF och HMT). Övriga svenska finansiärer av arbetet i artikeln är Hjärt-lungfonden, Vetenskapsrådet, Familjen Erling Perssons Stiftelse, KAW genom Human Protein Atlas, samt SFO genom SciLifeLab.

Jacob Odeberg

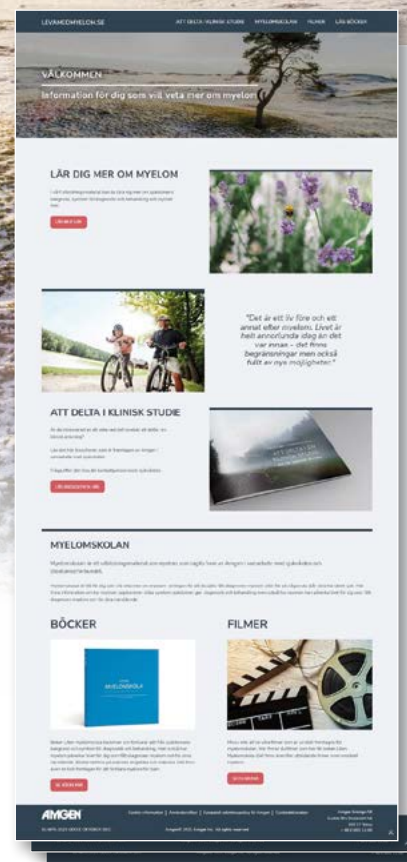
**Vill du ha ett ex av OHE till din klinik?
Maila mig på maria@profilera.se så ordnar jag det.**

NY WEBSIDA

www.levamedmyelom.se

För alla som vill veta mer om myelom

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



SWE-171-0223-80006 | Februari 2023



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



Gå till sidan
www.levamedmyelom.se

ESH 6th International Conference: AML

Årets bästa möte för AML-intresserade kliniker och akademiker har precis gått av stapeln i Estoril, Portugal. European School of Hematology's 6th International Conference on AML lyckas kombinera en talarlista med alla toppnamn från ASH men istället för 30 000 besökare är det närmare 500 och bara en konferenslokal. Det mindre formatet gör att man kan se samtliga föredrag och har goda möjligheter att personligen diskutera med världsexperten i pauserna mellan födragen. ESH har dessutom som uttalad policy att mötet är till för att facilitera diskussion och erbjuder därför inget virtuellt alternativ. Vill man vara med så förväntas man vara på plats i Estoril. Och det är man mer än gärna – även om årets upplaga hölls under en grå himmel med en hel del regn får helhetsupplevelsen höga betyg för fantastisk miljö, god mat och rikligt med kaffe.

Jag fick på uppdrag och stipendium från OHE besöka konferensen och presentera en poster på mitt postdoc-arbete om preleukemiska stamceller vid AML. Dessa celler, om de är IDH1-muterade, har visat sig vara svåra att eradikera med gängse behandling men är potentiellt väldigt metabolt känsliga, en känslighet som gör att man kan döda dem med läkemedel som inhiberar oxidativ fosforylering. Postersessionen på ESH innehöll strax under 100 posters av genomgående hög kvalitet, inte minst från de svenska hematologerna Anna Robelius, Albin Österroos och Sören Lehmann. AML-forskaren Anna Hagström-Andersson hade inte mindre än fyra posters som presenterades av Ton Falqués-Costa, Louise Ahlgren, Mattias Pilheden och Varsha Singh.

Mötet öppnades den 28e oktober av Bob Löwenberg och stängdes tre dagar senare av Hartmut Döhner, däremellan hördes presentationer från många välrenommerade talare och här följer ett urval av det digra programmet.

Caroline Watson från Cambridge sammanfattade lärdomar om klonal hematopoes från en brittisk studie där 200 000 kvinnor följts under 20 år. Ur detta material identifierades 50 fall av AML som föregåtts av longitudinell blodprovtagning upp till 20 år innan leukemin utvecklats. Materialet visar fyra principiella vägar för klonal hematopoes att progrediera till leukemi: *Linjär evolution* där en klon långsamt ackumulerar mutationer under 20 år, *Klonal Kompetition* där flertalet kloner uppstår och internt konkurrerar om expansionsutrymme

och där en slutligen ger leukemi, *Statisk evolution* med en konstant tillväxthastighet över flera år eller *Sen evolution* där mutationerna ger en uttalad och omgående tillväxteffekt direkt vid uppkomst och leukemin utvecklas inom ett år. Implikationen blir att vissa av dessa utvecklingsmönster potentiellt kan angripas tidigt innan leukemi uppstått. Mycket av de därpå följande diskussionerna kretsade kring hur man bäst exkluderar de > 95% individer med klonal hematopoes som aldrig kommer besväras av sin benmärgskomposition. Både **Paresh Vyas** från Oxford, **Margaret Goodell** från Baylor och **George Vassiliou** från Cambridge presenterade också data från gränslandet mellan klonal hematopoes och myeloida neoplasier. George Vassiliou visade lämpligt nog ett förslag på hur man riskstratifierar klonal hematopoes baserat på data från UKBioBank i form av online riskkalkylatorn MN-Predict som ser väldigt användbar ut. En reflektion om riskkalkylatorn i en sydsvenk kontext är att vi nog bör försöka få ut parametern RDW: red cell distribution width som ofta analyseras men inte svaras ut. Detta då RDW tillsammans med MCV, blodstatus, kön, BMI, och VAF på de vanligaste mutationerna tillsammans kan prediktera risk för progression till MPN, MDS eller AML. Hur man sedan kliniskt hanterar dessa patienter återstår att se men sannolikt kan den stora majoriteten helt slippa uppföljning. Enstaka procent skulle kunna vara hjälpta av närmare uppföljning och på sikt potentiellt även för intervention men det är ännu okänt om denna intervention innebär statiner, vitamin C, riktade mutationsinhibitorer eller

specifika antikroppar. Ett i princip omvänt sätt att tänka kring de med lågriskvarianter av klonal hematopoies lyftes också: kan man, med tanke på den extrema höga prevalensen av klonal hematopoies i hög ålder, tänka sig att expansion och dominans av enstaka icke maligna kloner snarast räddar en åldrande person från svårare cytopenier och tillstånd liknande aplastisk anemi? Ingen konsensus råder men tydligt är dock att det är ett växande fält där man bör förbli ödmjuk inför vår okunskap och att en eventuell intervention i möjligaste mån måste vara behäftad med minimal eller helst ingen toxicitet.

För AML-intresserade är det på läkemedelssidan både spännande och nedslående tider med viss ljusning på en annars mörk horisont. Flertalet FLT3-hämmare fortsätter att prövas i olika kliniska situationer och kombinationer och även om den totala överlevnadsnyttan har visat sig vara ganska begränsad så har dessa tyrosinkinashämmare en tydlig plats i behandlingen. Vilket preparat som ska användas i vilket sjukdomsskede återstår att avgöra. **Courtney DiNardo** från MD Andersson tog ett helhetsgrepp om IDH muterad AML. Framtida val av behandling

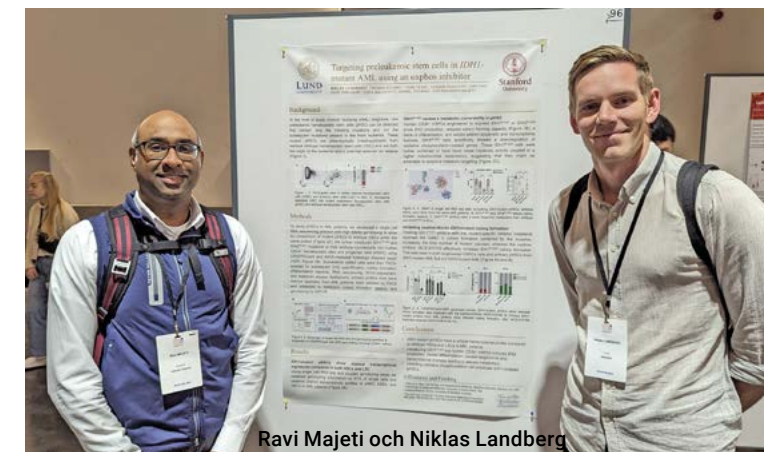
stor nytta av att alternera kurer och deras innehåll och den begränsade preliminära data som finns antyder att det kan vara en fördel att då börja med en regim som innehåller ivosidenib. Om så blir fallet bör man förbereda sig på att kliniskt behöva invänta mutationsstatus innan man kan påbörja behandling.

Marina Konopleva från Albert Einstein och **Ben Ebert** från Dana-Farber hade som vanligt massiva och imponerande presentationer om translationell forskning med allt från utveckling av nya *molecular glues* som specifikt kan mediera proteasomal nedbrytning av protein till kliniska studier med nya preparat eller kombinationer. Konopleva föreslog även en 1+1 kur som hon refererade till som Metronomiskt doserad, innebärande att man ger Decitabin och Venetoklax en dag per vecka, något som i tidigare studier visar väldigt lovande CR rates med låg toxicitet.

Det logiska nästa utvecklingssteget efter BCL2-hämmaren venetoklax är enligt **Andrew Wei** från Melbourne att angripa övriga delar av de antiapoptotiska signaleringsvägarna, så som MCL1 eller BCL-

Ett mekanistiskt helt annat sätt att angripa AML sammanfattade **Eytan Stein** från Memorial Sloan Kettering i form av menin-inhibitorer. Sex olika preparat är under utveckling, några nu i fas 2 studier. De kommer potentiellt vara användbara vid AML med NPM1-mutation eller KMT2A-rearrangemang men ett nyligen publicerat arbete i Nature beskriver problem med mutationsdriven resistensutveckling redan efter väldigt kort behandlingsduration. Det positiva sättet att tolka denna data är att man tydligt bevisat att man har on-target effekt på en för AML-cellerna central process.

Det mörkaste molnet på himlen var när **Ravi Majeti** från Stanford tvingades sammanfatta att ENHANCE



studierna av CD47 antikroppen magrolimab stop-pats i både MDS och AML på grund av utebliven effekt. Föredraget var i övrigt intressant och lyfte alternativa vägar och kompletterande mekanismer som skulle kunna angripas men känslan var ändå att luften lite har gått ur immunterapisektorn i AML.

John DiPersio från St. Louise påminde dock alla om att allogen stamcellstransplantation fortsätter vara en av mycket få kurativa terapier och att detta kanske innebär att ett bredare, polyklont immunmedierat svar riktat mot multipla epitoper är vägen framåt för förbättrad effektivitet för immunterapier i AML. På det ämnet presenterade **Saar Gill** från Pennsylvania de många olika sätt man kan modifiera CAR-T celler med logiska, biologiska IF, AND, och OR kretsar. Potentiellt kan man även tänka sig att man använder bispecifika CD123-CD3 antikroppar för att rekrytera T-celler som indirekt via interferonutsöndring uppreglerar MHC class II på AML-cellerna som då blir lättare att angripa immunologiskt. Eller, som tre olika grupper publicerat under 2023, att man genetiskt deleterar mål-molekylen från det friska allogena stamcellsgräftet och

låter en exempelvis anti-CD45 CAR-T eradikera allt i benmärgen innan transplantation. I väntan på detta fortsätter sökandet efter nya specifika cellyteantigenen som lämpar sig för riktad behandling inom samtliga myeloida maligniteter.

Ny kunskap presenterades även inom ärftliga myeloida maligniteter, både av **Katherine Calvo** från Bethesda och **Coleman Lindsley** från Dana-Farber. Bland annat bör man känna till att DDX41 predisponerar för AML även i högre ålder, medan andra kända germline varianter så som de i RUNX1, CEBPA, TP53, GATA2, SAMD9 typiskt predisponerar för debut vid yngre ålder och kan misstänkas föreligga vid VAF nära 50%. Precis som vid klonal hematopoes råder det ingen konsensus om hur man bäst följer eller intervenerar dessa patienter.



Den prekliniskt mest intressanta diskussionen var kanske mellan Simon Haas på DKFZ, **Ben Ebert** och **Brian Huntly** från Cambridge som diskuterade relevansen av de nyligen publicerade rönen om att hematopoetiska stamceller presenterar antigen via MHC class II vilket orsakar en interaktion med CD4 T-celler. Resultatet av interaktionen har bedömts vara att CD4 T-celler screenar friska stamcel-

ler för eventuella avvikelser och om felaktigheter påvisas forceras dessa stamceller till differentiering vilket gör att de elimineras från stamcellspoolen. Detta som ett skydd för att undvika att defekta stamceller expanderar och transformerar. Motsvarande interaktion verkar även kunna vara aktuell i AML och kan man på ett bra sätt modulera detta är man möjligen ett steg närmare en framgångsrik immunterapi i AML.

Jag åker hem från mötet, nöjd efter tre dagar fyllda av portugisiskt Pastel de Nata-bakelser och AML-forskning i absolut världsklass. Djupast spår lämnar Oxfordprofessorn som efter mötets avslutning rådde mig att man nästan alltid kan vänta på mutationsinformation innan man börjar behandlar sina AML-patienter men att det man däremot inte kan vänta med är att sätta sina barn i kricketskola, absolut senast vid fem års ålder. Fortsatt osäker på hur jag ska förvalta något av dessa råd återgår jag till arbetet i Sverige och tackar OHE och ESH för denna gång.

Niklas Landberg, MD, PhD
Lund



för IDH1-muterade patienter kommer innebära det angenäma dilemma att välja mellan Vidaza med Venetoklax, Vidaza med Ivosidenib, eller triplettan Vidaza, Venetoklax och Ivosidenib som visar oerhört lovande resultat. Det föreslogs även att man kan ha

XL. Tidiga data på en MCL1-inhibitor visar lovande resultat men ett varningens finger höjt då man sett uttalade GI-biverkningar och troponinstegring. Om det fortsätter att se lovande ut även för TP53-muterad AML kan det dock vara ett pris värt att betala.

NYHET

CALQUENCE – NU SOM TABLETT SAMT UTÖKAD SUBVENTION

Nu godkänd som tablett och kan administreras samtidigt med läkemedel som reducerar magsyran t.ex PPI, antacida eller H2-receptorantagonister.

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

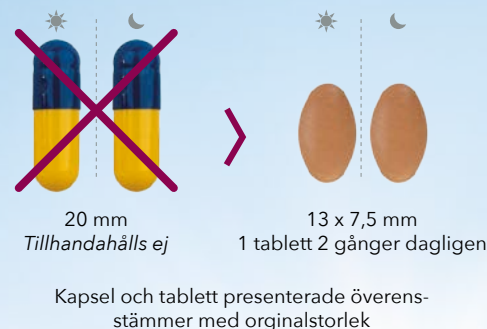
Nu subventionerad som ensam behandling för patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV-gen eller med kromosomavvikelsen 11q-deletion.¹

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Calquence (akalabrutinib) Rx, (F) = ingår i förmånen med begränsning: För behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02, 100 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel. **Varningsföreskrifter och begränsningar:** 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: 2023-08-16. 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



Rapport från EULAR, Milano

Sommaren började med en tur ner till Milano och EULAR (European League Against Rheumatism) där jag presenterade min poster "Thrombocytopenia and impaired kidney function are major risk factors for recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome."

Antifosfolipidsyndrom (APS) är en diagnos där nära samarbete ofta krävs mellan hematologer och reumatologer varför jag var på plats.

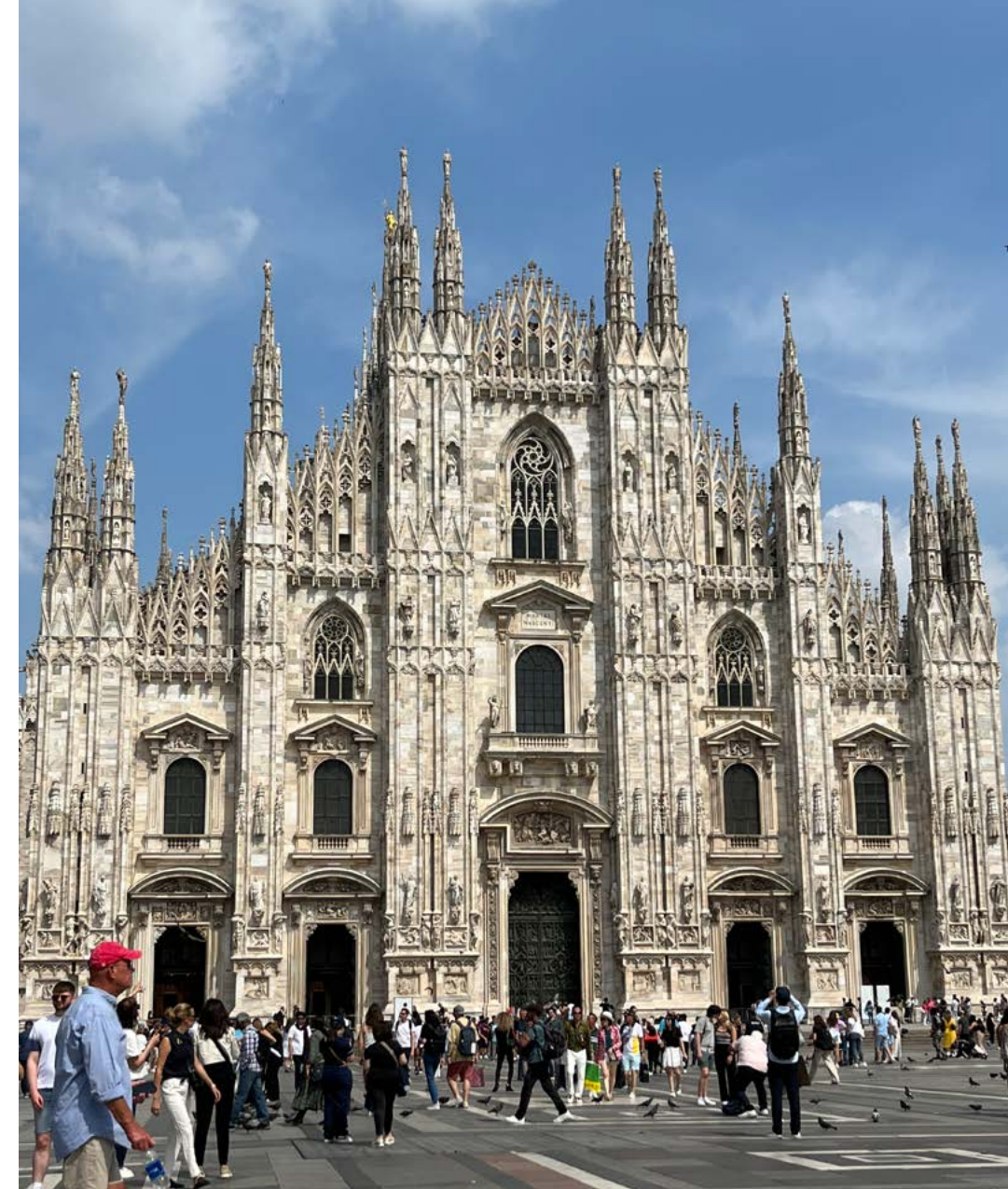
Det var inte många sessioner som täckte området APS men jag ska sammanfatta och förmedla en del av det jag fick med mig.

Under sessionen "Antiphospholipid syndrome - from pathogenesis to treatment" presenterade bland annat **Dr Sciascia** några av de kända hypoteserna om mekanismer och patogenes bakom APS, där sambandet mellan B-celler och APS lyftes. Den totala andelen B-celler kan mätas oförändrad vid APS. Dock är andelen av CD5+ celler ökade vid primär APS (PAPS) och nivån naiva B-celler är högre samtidigt som nivån av minnes B-celler är minskade.

Vidare har man kunnat studera att andelen plasma-blastar är ökade vid PAPS och kan hypotetiskt vara en bakomliggande orsak till antifosfolipidantikroppar (aPL) hos patienter med PAPS. Förutom B-cellernas betydelse beskrev dr Sciascia hur B-cell activating factor (BAFF) spelar in i patogenesen och att studier tyder på att överskott av patogena B-celler och

BAFF kan försämra såväl immunologiska mönster som kliniska manifestationer vid APS. Detta sker genom en kombination av generering av plasmaceller, produktion av auto-antikroppar, stimulering av autoreaktiva T-celler och produktionen av proinflammatoriska cytokiner.

För att vidare koppla ovanstående till en potentiell behandling presenterade Dr Sciascia resultatet av behandling hos fem patienter med SLE som samtidigt hade APS. Dessa patienter hade en hög sjukdomsbörda och var resistent mot annan hittills given SLE-behandling. Efter att ha erhållit Daratumumab fann man hos dessa patienter symptomförbättring med en betydande minskning av nivån av poäng i SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), normalisering aPL-nivåer, sjunkande Tissue Factor (TF)-nivåer samt negativisering av lupusantikagulus. Detta visar på en vinst i så väl sjukdomsmanifestationer som i antikropsprofil vid APS. Det är känt att TF spelar en viktig roll i den trombotiska processen.



Man såg en ytterligare positiv effekt hos dessa patienter med en ökning av BAFF. Det rör sig om endast fem patienter som nu presenterades men om samma positiva resultat kan ses hos en större grupp vore det en enorm vinst hos en ofta svårbehandlad patientgrupp med hög mortalitet.

Vidare presenterades en studie av Sciascia om "klusterindelning" av APS-patienter som hade identifierat olika sjukdomsfenotyper vid APS. 486 patienter inkluderades i analysen och delades in i 5 kluster i grupperna PAPS, SLE/APS (sekundär APS), obstetrisk APS, kluster 4 – (icke namngivet kluster) samt patienter med positiv serologi utan tromboser.

Det man kunde se var att kluster 4 representerade patienter med ett överlappande tillstånd mellan renodlad PAPS och definierad SLE, med lägre trombotisk risk jmf med PAPS men med generellt högre förekomst av ANA-antikroppar och cytopenier (ffa trombocytopeni) vilket man då kategoriserade som "systemisk APS". Värde i att identifiera denna grupp av är att dessa patienter bedöms gynnas av annan behandlingsregim än att endast behandlas för ett protrombotiskt tillstånd.

Dr Erkan presentation handlade om andra, ofta mer svårupptäckta och sällsynta undergrupper av APS, mikrovaskulär APS och katastrofal APS (CAPS). Båda kan vara mycket svårbehandlade tillstånd där antikoagulation inte räcker enbart. I RITAPS-studien av Erkan et al. studerades effekten av B-cellsinhibition för antikoagulantia-resistenta symtom som påverkan av blodbild, hjärklaffsjuk-

dom, aPL-nefropati, kroniska sår, kognitiv dysfunktion och samtidigt förekommande APS-antikroppar. 17 patienter med ett eller flera av dessa symtom behandlades med Rituximab. Bäst effekt såg man på kroniska sår, kognition och hälften av patienterna fick även förbättrade trombocytnivåer.

Slutligen lyfte Dr Erkan att Defibrotid, som idag används vid hepatisk veno-ocklusiv sjukdom, kan komma att vara av värde i patientgruppen med svår APS. Just tack vare sina egenskaper som antitrombotiska, fibrinolytiska och antiinflammatoriska egenskaper. Detta testades för första gången för 20 år sedan på CAPS och kan slå igenom på nytt på sikt.

Natali Karandyszowska
Stockholm



Nya medlemmar

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

Ordinarie: Johanna Abelson, Uddevalla, Martin Agrell, Falun, Clara Atterby, Visby, Sofia Berglund, Stockholm, Einar Elmfors, Kristianstad, Israa Enabtawi Said, Örebro, Halla Faisl, Stockholm, Peter Forsberg, Göteborg, Elin Forsgren, Örnsköldsvik, Charlie Gillberg, Hudiksvall, Anders Hedin, Hudiksvall, Louise Häggenda, Halmstad, Michael Karlsson, Växjö, Måns Rosén, Nyköping, Rebecca Skagerström, Umeå, Jonathan Ström, Rydaholm, Peter Sundberg, Göteborg, Agata Swinarska-Kluska, Ljungby, Anna Thorbiörnson, Stockholm.
Associerade: Hani Abdulkadir Ali, Sanofi, Kajsa Ax,

KI, Ulrika Axelsson, Merc, Annette Dahlberg, Medac, Cecilia De Carvalho, Sjuksköterska, Skåne, Eva Gymnander, Interenetmedicin, Erik Holgén, Servier, Urban Jarum, Servier, Martin Kober, Iqvia, Peter Lundgren, Janssen, David Hjelm Sempaya, Onco-peptides, Anita Thunell, Interenetmedicin, Pontus Tillenius, Janssen, Aina Törnblom, Pfizer.

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

Rapport från 20th biennial iwCLL meeting Boston

Det sägs att Boston är vackert på hösten. Tyvärr hann jag inte se så mycket annat än kongressbyggnaden då "20th biennial iwCLL meeting" startade samma dag som jag lämnade hematologidagarna i Göteborg. iwCLL står för International Workshop on CLL och är drivande i kunskapsutvecklingen och riktlinjerna gällande KLL. Det var Dr Binet (ni vet stadiindelningen) som bjöd in till det första mötet i Frankrike för 44 år sedan, där även Dr Rai (ni vet stadiindelningen) deltog. **Dr Kanti Rai** deltog faktiskt även på detta möte i Boston. Han visade bilder från det första mötet 1979 där jag tyckte mig se vår Lundabaserade hematologkollega Gunnar Juliusson bland de 12 läkare som startade iwCLL! Nu deltog över 1000 KLL intresserade kollegor från 48 länder i mötet.

Det är roligt att vara på en kongress med fokus på en diagnos och utan parallella sessioner. Det ger tid för kliniskt relevanta paneldiskussioner och fördjupningar, särskilt spännande nu när behandlingsarsenalen för våra KLL patienter förändrats med huvudsaklig användning av nya målriktade terapier. Preklinisk forskning gällande multiomics inom KLL, tumörmikromiljö och transformation blandades med mer kliniska sessioner. Många av föreläsningarna och diskussionerna handlade om vilka behandlingar vi ska använda till vilka patientgrupper. Kemoimmunterapi nämns nu enbart som kontrollarmar i tidigare studier och är helt borttaget som behandlingsalternativ i många länder. Nu är fokus på vilka kombinationer av målriktade terapier +/- CD20 antikroppar som skall ges samt hur behandlingsutfall relateras till MRD och hur det kan användas i klinisk praxis.

Kerry Rogers, Ohio, höll i en session om BTKi vid primärbehandling. Patienter med pågående BTKi ses i Resonate-2 studien få en fördjupad respons över tid med ökad andel CR vid 8 års uppföljning, vilket stödjer tills vidare behandling. För TP53-muterade patienter med kontinuerlig BTKi ses i Alliance studien ingen försämrad PFS vid 72 månader jämfört med omuterade även om Mato

et.al. publicerat real-world data med sämre OS bland TP53 muterade patienter. **Dr. Rawstron** från Peter Hillmens grupp i Leeds informerade om den pågående STATIC studien där 800 patienter randomiseras 1:1 för kontinuerlig behandling jämfört med intermittent behandling med BTKi med time to treatment failure som primary outcome. **Nitin Jain**, MD Anderson, Houston, presenterade studier med behandlingar som kombinerar BTKi och BCL2i +/-CD20 antikropp. I en fas II studie utvärderades 24 cykler Ibrutinib och Venetoclax som tidsbegränsad behandling men med ytterligare 12 cykler om MRD positivitet efter 24 cykler. Vid 4-års uppföljningen uppnådde 72 % uMRD (inkl högrisk patienter) och PFS var 94,5 %. Högre uMRD nivåer uppnås vid användning av andra generationens BTKi. Nya BCL2i (sonrotoclax och lisaftoclax) är under utveckling och planeras för nya kombinationsstudier.

John Seymour, Melbourne, presenterade långtidsuppföljning av Muranostudien som jämförde VR vs BR hos R/R CLL. Efter 7 år kvarstod både PFS och OS fördel för VR, uMRD var kopplat till längre PFS. I en substudie har behandling med VR upprepats efter progress i en mindre patientgrupp där 92 % uppvissade minst ett av hög-risk kriterierna omuteradIGHV, del (17p)/TP53 mut eller komplex karyotyp. ORR var 72 % med median PFS 23,3 månader. uMRD uppnåddes hos 32% och var relaterat till längre PFS. För patienter med relaps efter BCL2i + CD20 antikropp kan upprepad behandling vara ett alternativ.

T cellernas betydelse för sjukdom, komplikationer och behandling lyftes i flera session. **Arnon Kater**, Nederländerna, redogjorde för den bispecifika antikroppen Epcoritamab (CD3-CD20) som nu studerats i EPCORE CLL-1 studien för R/R CLL. I en relativt liten (n=23) men tungt behandlad population med hög andel genetiska högriskmarkörer sågs bra resultat med ORR på 62 % och CR hos 33 % med djup respons och duration (83 % kvar i CR efter 9 månader). Ett par studier kommer att starta i Europa med Epcoritamab vid R/R CLL men med tillägg av BCL2i eller BTKi. Förhoppningen är att

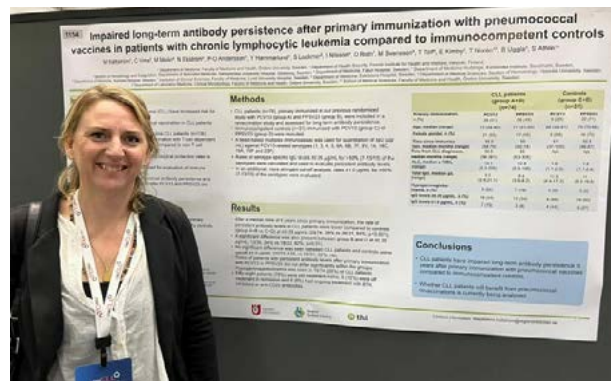
tilläggsbehandlingen kan minska den KLL-orsakade T cellsdysfunktionen och då förbättra effekten av bispecifika antikroppar. Även studier med CAR-T och BTK degraders lyftes fram som framtida alternativ i den behandlingsrefraktära patientgrupp som nu börjat visa sig efter några år med tillgängliga målriktade terapier.

Sista dagen ägnades en session åt immunsuppression, vaccinationer och infektioner hos KLL patienter. Det var särskilt intressant för mig då jag hade en poster på mötet där en del data från våra studier om vaccinationssvar efter pneumokockvaccination hos KLL patienter presenterades. Vaccination mot SARS-CoV-2 är inte oväntat det mest studerade vaccinet hos KLL patienter, men bättre evidens efterlystes gällande immunrespons efter andra vaccin för att förbättra vaccinationsstrategierna och förebygga svåra infektioner hos KLL patienter. Vi vet att pågående BTKi och CD20 ak påverkar vaccinationssvaret negativt. Dr. Chris Pleyer, NIH, redogjorde för en studie som pågår där immunrespons efter flera olika vaccin

värderas efter tillfällig utsättning av BTKi (totalt upp till 7 veckors paus), data som förhoppningsvis kan ge kunskap om hur vi ska agera hos det ökade antalet BTKi behandlade patienter som årligen rekommenderas vaccination.

Tack SFH för bidraget som möjliggjorde tre stimulerande dagar på iwCCL 2023!

Magdalena Kättström,
Örebro



SFH stipendier 2024

Resestipendier EHA i Madrid 13-16/6

Stipendierna vänder sig till dig som är ST-läkare eller nyfärdig specialist (ca 2 år efter uttagen specialistexamen) samt till dig som är senior specialist och kan anta rollen som mentor.

I stipendiet ingår kongressavgift och boende tillsammans med övriga stipendiater samt medlemskap i EHA om detta saknas. Ni kan söka stipendiet i par, ST/nyfärdig specialist tillsammans med mentor eller söker du som ST/nyfärdig specialist som enskild.

Resestipendier ASH Dec

Stipendiet omfattar boende samt kongressavgift.

Sista ansökningsdag 31/1 för EHA och 31/5 för ASH

Resestipendier för fortbildning och forskningskongresser

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

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

Som motprestation för alla resestipendier förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) med stipendiats viktigaste intryck från kursen/ kongressen. Rapporter publiceras i OHE.

Auskultationsstipendium

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

Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) som publiceras i OHE.

Startbidrag forskningstid

Startbidraget kan sökas av dig som ska börja planera för hematologisk forskning. Bidraget motsvarar ca två veckors arbetstid som kliniken fakturerar, dock

max 50 000 kr. Stipendiet kan inte sökas om du är antagen till en forskarutbildning eller redan har beviljade anslag för mer än två veckor för detta projekt.

Ansökan ska innehålla uppgifter om

- Preliminär projekttitel
- Namn på handledare
- Beskriva vad det tänkta projektet handlar om
- Motivering till varför du ansöker om startbidrag
- Finns beviljade anslag/forskningsstid för samma projekt skall det framgå av ansökan med motivering till varför sökande utöver denna tid söker startbidrag.

Resestipendier för specialistläkare, forskningsstipendier, auskultationsstipendier samt startbidrag forskning har löpande ansökningsfönster och behandlas på månatliga styrelsemöten. Maxantal över året, således i viss mån "först till kvarn".

Årets utbildningsinsats

Stipendiet "årets utbildningsinsats" delas ut i samband med fortbildningsdagarna. Prissumman är 20.000 SEK att använda för egen fortbildning. Nominering görs på en A4-sida. En nominerad person måste vara informerad. Vinnaren skall inom ett år rapportera om de erfarenheter som priset medfört. Rapporten publiceras i OHE. Sänd nominering via e-mail senast 30 augusti till sekreterare@sfhem.se. ST-utskottet och styrelsen kommer tillsammans att utse vinnaren.

Godkänd specialistexamen

Efter godkänd specialistexamen i SFHs regi erhåller man ett resestipendium à 15.000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Stipendiekommittén består av styrelsen för Svensk Förening för Hematologi.

Utsedda stipendiater kommer att meddelas skriftligen snarast efter ansökningstidens utgång eller månatligt styrelsemöte. Frågor kan ställas till sekreterare@sfhem.se.

För att kunna söka stipendierna skall du ha varit medlem i SFH i minst ett år och arbeta som hematolog alternativt lymfommonkolog och utnyttja stipendiet inom 1 år. Välkommen med din ansökan!

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

Purpura

Thrombocytopenia[†]
Organ involvement
MAHA

aTTP diagnosed

HOME

Cablivi[®]
caplacizumab

aTTP = förvärvat Trombotisk Trombocytopen Purpura. PEX = Plasmaferes.
MAHA=Mikroangiopatisk Hemolytisk Anemi.
[†] Allvarlig trombocytopeni (<30/10⁹/l)
1. Cablivi SmPC, 04/2023

CABLIVI® (kaplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07. **Indikation:** Cablivi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvat trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabytning och immunsuppressiv behandling. **Varningar och försiktighet:** Cablivi ökar risken för blödning. Risken ökar vid samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostasen och koagulationen. I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. På grund av eventuellt ökad risk för blödning, krävs nytta/risk-bedomning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia, trombolytika eller heparin. För ytterligare information, se fass.se. **Kontaktuppgifter:** CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, tel 08-634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 2023/04.

sanofi
MAT-SE-230054(V1.0)SEPT2023

Forskning och utveckling av KML-registret

Covid-19 och KML

I studien, publicerad som ett letter i *Leukemia*, undersöker vi påverkan av Covid-19 på patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas i Sverige mellan 1 februari 2020 och 1 april 2022. Totalt ingick 1146 KML-patienter, med separata kohorter för de som diagnostiserats innan och under pandemin¹.

Data hämtades från SCIFI-PEARL-projektets databas, som innehåller omfattande information om Covid-19-testresultat, sjukhusvistelser, dödsfall och vaccinationsdata². Individer födda utanför Europa exkluderades. Varje KML-patient matchades med fem kontroller baserade på ålder, kön och bostadslän i samband med pandemins start. Patienterna följdes sedan från pandemins start till den 1 april 2022.

Studien fokuserade på fyra huvudutfall: risken att testa positivt för Covid-19, sjukhusinläggning, intensivvårdsinläggning och död relaterad till Covid-19. Analysen justerades för ålder, kön, och utfördes separat för de två KML-kohorterna och deras kontroller.

I huvudanalysen, som studerade ovaccinerade KML-patienter, fann vi att risken för att testa positivt för Covid-19 var likartad mellan KML- och kontrollkohorterna. Däremot var risken för sjukhusinläggning signifikant ökad med en relativ riskkvot på ca 2. Riskkvoten för död på grund av Covid-19 var ej signifikant men demonstrerade en relativ risk av samma dignitet som för sjukhusinläggningar. Samtliga KML-patienter som lades in hade utöver KML också komorbiditeter som associeras med svår Covid-19. För individer som diagnosticerades under pandemin såg vi inga signifikanta skillnader avseende utfallsmåtten, studien innefattar dock ett begränsat antal individer varför starka slutsatser ej är lämpliga att göra. Vid jämförelse inom KML-kohorten kunde vi ej demonstrera några tydliga skillnader avseende utfallen beroende av vilken typ av TKI som användes (imatinib mot övriga TKler).

I sekundära analyser, där vi inkluderade vaccinerade individer, var riskerna för alla Covid-19-relaterade

utfall betydligt lägre jämfört med de ovaccinerade individerna. Vaccinationstäckningen var hög, 94 % vs 92 % hos KML-patienter respektive kontroller. Inga signifikanta skillnader kunde här ses vid jämförelse av vaccinerade KML-patienter och dess kontroller. Dock kan man notera ett återigen låg punkttestimatet för sjukhusinläggning i paritet med de estimerade som var signifikanta för den ovaccinerade populationen.

Studien kan idag ses som en del av en historieberedning över Covid-19 pandemin. Den visar således att patienter med KML har en ökad risk för allvarliga konsekvenser av Covid-19, i form av sjukhusinläggning, i jämförelse med kontroller. Studien visar även på vikten av vaccinering för att minska riskerna för Covid-19 och dess konsekvenser även hos KML-patienter.

Registerutveckling

Under tidig höst har variablerna i KML-registret justerats något. Det innebär att vid registrering av nya patienter och uppföljning av tidigare patienter kommer inrapporterare möta ett något justerat formulär. Förutom att införa asciminib i behandlingsarsenalerna har den största förändringen varit att införa ett bättre behandlingsformulär där varje enskild patient kan följas behandlingsmässigt över tid och inmatningen möjliggör även en kvalitetsuppföljning av patienter som genomför multipla utsättningsförsök över tid. Vi har även justerat och adderat tillägg av mutationsanalys för att kunna utvärdera att dessa görs enligt vårdprogram.

Torsten Dahlén
Medicinsk Enhet Hematologi,
Karolinska sjukhuset

Referenser

1. Dahlén, T. et al. The impact of Covid-19 in patients with chronic myeloid leukemia—a nationwide population-based study. *Leukemia* 37, 1156–1159 (2023).
2. Nyberg, F. et al. Swedish Covid-19 Investigation for Future Insights – A Population Epidemiology Approach Using Register Linkage (SCIFI-PEARL). *Clin Epidemiology* 13, 649–659 (2021).

Valideringsprojekt MPN-registret

Under 2022 startade MPN gruppen en större validering av MPN-registret med syfte att skatta registrets tillförlitlighet för de tre stora väl karakteriserade MPN diagnoserna PV, ET och MF. Arbetet är nu slutfört och hela rapporten finns att läsa på: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-mylom/myeloproliferativa-sjukdomar-mpn/kvalitetsregister/rapporter/>

Målen med valideringsarbetet har varit att skapa ett underlag för förbättringar av registerformulär samt att förbättra tolkning av registerdata i rapporter och forskningsprojekt utgångna från MPN-registret.

Valideringen har omfattat ett stort representativt stickprov från inrapporteringen av PV, ET och MF under åren 2017-2018. MPN-U har utelämnats på grund av sjukdomens heterogenitet. MPN-U kommer istället att belysas i ett separat projekt utgående från registergruppen. Re-abstrahering av journaldata har skett med hjälp av särskilt MPN intresserade läkare representerande alla sex sjukvårdsregioner och har blivit möjligt med hjälp av ekonomiskt stöd från Blodcancerregistret.

Slutsatser

Validiteten i MPN diagnostiken är generellt god, diskrepanta fall finns fram för allt inom JAK2 positiva ET och PV. Inom denna grupp är diagnostiken svår och diagnoserna kan sannolikt delvis överlappa.

Validitet gällande diagnosdatum är generellt hög. Tänkbara orsaker till att överensstämmelsen inte är fullständig kan vara att datum för första besök eller provtagning för mutationsanalys kan ha registrerats som diagnosdatum i motsats till etablerad standard som är datum för benmärgsprov.

Alla fall som är utredda med benmärgsprov har inte registrerats korrekt i registret. Detta beror troligen på att en inte registrerar benmärgsprovet såsom diagnosgrundande om svaret inte är konklusivt. För att förbättra användbarheten av registerdata finns ett värde att registrera alla fall som genomgått benmärgsprov korrekt.

Validiteten av variabel "Uppfyller WHO kriterier" behöver förbättras. Resultaten talar för att vi i re-

gistret för närvarande underskattar följsamheten till WHO kriterierna. Registret bör förbättras med utvikbara och klickbara fönster med WHO kriterier för att förbättra registreringen av denna variabel. Detta blir sannolikt än viktigare framgent då vi för närvarande har flera parallella diagnoskriterier för MPN.

Korrekt registrering av tromboemboliska komplikationer är av vikt då detta styr behandlingsval vid PV och ET och denna variabel är även en kvalitetsindikator vid MPN. Överensstämmelsen är hög men kan förbättras, här kan förtydliganden kring vilka tidigare tromboemboliska händelser som ska registreras i registret bidra till förbättrad samstämmighet.

Manual och indata formulär har förbättrats avseende hemorragiska komplikationer senaste åren. Dessa förändringar bedöms inte ha haft fullt genomslag under den studerade perioden men trots detta har variabeln god validitet.

Variabeln konstitutionella symtom behöver sannolikt förtydligas i kommande uppdateringar. En möjlighet är att här utgå ifrån WHO:s definition av dessa symtom och lägga in utvikbara fönster i inmatningsformuläret.

Variabler gällande mutationsstatus har generellt en hög validitet vilket är av stor vikt för uppföljning av medicinska resultat utifrån registerdata.

Det finns förbättringsmöjligheter gällande hur behandlingskrävande sjukdom registreras. En stickprovskontroll har gjorts av fem diskrepanta fall, och i fyra av dessa har patienterna haft en pågående behandling med ASA eller annan trombo-cythemmare vid tiden för diagnos och i dessa fall har inte denna antitrombotiska behandling korrekt registrerats såsom behandlingskrävande sjukdom i diagnosformuläret.

Variablerna gällande planerad behandling har en inneboende svaghet då man i samband med inrapportering inte säkert vet vilka behandlingar som kan tänkas bli aktuella. I samband med validering bedöms vilka behandlingar som har getts första tiden och valideringen registrerar då inte planerad behandling i egentlig mening.

Trots detta har re-abstraherade journaldata och registerdata för de vanligaste förekommande behandlingarna venesektio och hydroxyurea relativt hög samstämmig. Detta kan tolkas såsom att då inrapportering i regel sker med fördröjning så blir ändå dessa variabler valida. Diskussion pågår i styrgruppen om hur registrering av planerade behandlingar bör ske på bästa sätt, till vidare bör försiktighet iaktas om dessa variabler används i forskning.

Förslag på förbättringar

- Förtydliga att om benmärgsprov har tagits ska det alltid rapporteras oavsett om provet var enkom diagnostiskt för MPN eller ej.

- Införa utvikbara fönster med WHO kriterier för MPN diagnoser.
- Ta bort variabel Tidigare MPN.
- Bättre beskrivning av vilka tromboemboliska händelser som ska registreras.
- Lägga in WHO kriterier för konstitutionella symtom i registret.
- Variabeln Behandlingskrävande sjukdom behöver förtydligas.
- Fortsatt diskussion hur variabler kring planerade behandlingar vid diagnos bör hanteras på bästa sätt framgent.

Erik Ahlstrand, Örebro
för Svenska MPN gruppen



Kurs i MPN Göteborg

Kuren i myeloproliferativ neoplasia ägde rum i ett höstveckert Göteborg, och leddes av Roza Chairati, Anna Ravn Landtblom båda Karolinska Universitetssjukhuset, Erik Ahlstrand, Universitetssjukhuset Örebro, Mats Ehinger, Skånes Universitetssjukhus Lund, Peter Johansson, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Marie Lindgren, Länssjukhuset i Kalmar och Jan Samuelsson, Universitetssjukhuset i Linköping.

Cirka 30 ST-läkare i hematologi från hela Sverige deltog i kursen, med många olika erfarenheter och hemmahörande på sjukhus av olika storlek. Innan kursstart fick samtliga deltagare skicka in ett eget fall rörande en patient med MPN-sjukdom.

Kursen berörde alla MPN-sjukdomarna, med allt från patofysiologi, diagnossättning, behandling, komplikationer och framtiden. Första dagen ägnades åt framförallt PV men även ett generellt intro och en genomgång från patologens sida, där många blev införstådda med hur svårt det kan vara att ställa rätt diagnos. Andra dagen fokuserades på ET och PMF och den sista på transformation till leukemi, stamcellstransplantation vid MPN och genomgång kring framtiden. Kursledningen höll spännande föreläsningar som varvades med kursdeltagarnas egna fall, som engagerade alla deltagare.

Bilder på röda fötter (erytromelalgi) och William Dameshek (som första gången klassificerade MPN-sjukdomarna 1951) blev lite av en röd tråd när det förelästes om respektive sjukdom. PV föreläsningarna inleddes dock med en bild på hematologmottagningen Örebro, där det nog var många som missade att pilträden som frodas precis utanför är en del av grunden till behandlingen (acetylsalicylsyra). Många blev smått förvånade kring forskningen om när JAK2-mutationerna uppstår, där det i en del fall förväntats kunnat uppstå bara 3 veckor efter konception för att senare kunna ge upphov till sjukdom många år senare. Hur man ska tänka kring utredningen av högt Hb var också något som gav huvudbry, då man kunnat

konstatera att till exempel i Quebec har flera procent av befolkningen Hb värden som är diagnosgrundande för PV. Hur Hb och EVF korrelerar till absolut erythrocyt-massa, vad är egentligen ett "sub normalt" EPO, vilka preparat ger läkemedelsutslöst erythrocytosis var en del andra diskussionsämnen.

Vid föreläsningarna om ET fick vi lära oss att trots ET har lägst risk för progression till leukemi, lägst trombosrisk och längst överlevnad upplever dessa patienter mer oro för sin sjukdom än alla andra MPN sjukdomar. De patienter som man som läkare kanske bör "oroa" sig lite extra för, eller åtminstone övervaka som "worst-case scenario" är de patienter med MPN-U, som har liknande 5-årsöverlevnad som myelofibros och står för en stor del av leukemitransformationer vid MPN sjukdom trots att det är mindre än 10 % som får denna diagnos.

Ytterligare en röd tråd i föreläsningarna var vanmakten över omöjligheten att behandla för att minska risken för transformation. Transformation till akut myeloisk leukemi har mycket dålig prognos, och den kan ske utspjätt under hela sjukdomsförloppet i alla MPN-sjukdomarna. Den enda botande behandlingen är som välkänt allogen stamcellstransplantation, som kan övervägas hos selekterade patienter, på likande sätt som för högrisk-MF patienter.

En hel del diskussioner fördes om JAK2 CHIP, och hur vi ska tänka kring JAK2V617F-mutationen som en ny cerebrovaskulär riskfaktor. Mycket kvarstår att undersöka, men sannolikheten att CHIP-mottagningar kommer behövas i framtiden bedöms som hög.

Efter vår avslutade kurs lämnar vi Göteborg fullprop-pade med kunskap, motiverade att ta hand om våra patienter och en lättare väg vid kommande samarbeten.

Carolin Lindholm, ST-läkare i hematologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Nytt poddavsnitt IGHV vid KLL

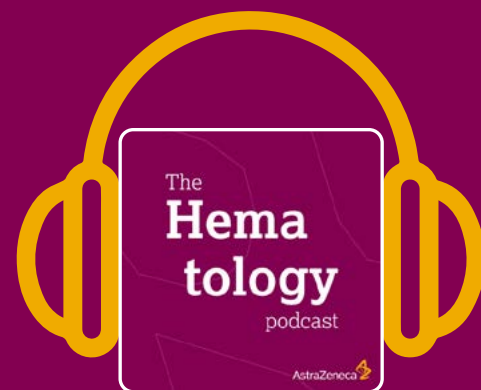


Dr Paolo Ghia,
professor i medicinsk onkologi
vid Universitetet Vita-Salute
San Raffaele i Milano



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

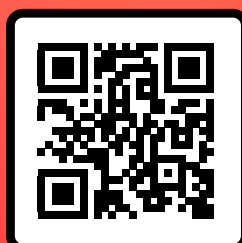
Se även
hematologi.se för
mer information om
produkter, webinar mm



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

Årets utbildningsinsats

Utbildning kräver goda utbildare! Som ett led i att främja god utbildning vill SFH lyfta goda förebilder inom detta område. Årets utbildningsinsats delas ut till en person som under föregående år gjort en fin insats för utbildning av blivande hematologer eller fortbildning av specialistkollegor. Exempelvis kan det handla om utformningen av ST-program, anordnande av lokala eller nationella kurser, goda handledarinsatser eller andra initiativ inom utbildning. Årets utbildare 2023 delas ut till två personer som under föregående år gjort en fin insats för utbildning av hematologer. Priset tilldelas:



Gustav Orrsjö
med motiveringen;

"Gustav gör en fantastisk insats för ST-läkarna i regionen genom att arrangera gemensamma utbildningstillfällen för experter varje tisdag för fallgenomgångar och diskussioner i olika ämnen. Hans entusiasm smittar av sig och han vill verkligen att alla ska lära sig och få utbyte av utbildningen. Vidare är han otroligt ödmjuk inför sin egen kunskap och bidrar alltid till att driva diskussionerna framåt så alla får utbyte. Gustav arrangerar också gemensamma träffar för regionens ST-läkare ett par gånger om året och hjälper oss att nätverka och lära känna varandra. De olika regiondagarna är alltid intressanta och lärorika för oss. Kort sagt så bidrar Gustav med ett fin lärande- och utvecklingsmiljö för regionens ST-läkare och det förtjänar att uppmärksammas."



Jan Samuelsson
med motiveringen;

På hematologen finns ett litet rum under trappan, närmast en skrub. När man öppnar dörren ser man först och främst de yngre läkarnas kaosartade skrivbord. Om man lyfter blicken ser man ett annat skrivbord, också detta välfyllt. Här ligger dokumenten i jämna högar och artiklarna hålls reglements enligt samman med gem. Allt som oftast är det svårt att se vem som sitter vid detta skrivbord eftersom personen ifråga döljs av frågvisa kollegor.

När dimmorna skingras kan man med lite tur ana en arbetshäst från Hässelby med ett starkt vetenskapligt förhållningssätt och en djupt engagerad personlighet. Här sitter en man som lär ha besegrat J-O

Waldner och som AT-läkare gastroskoperat hundratals patienter. En man som sett lite av allt, bland annat insidan av Roche, och klarat av det mesta så länge pollennivåerna hållit sig på en acceptabel nivå.

Till sist hamnade han hos oss i Linköping. Det är vi väldigt tacksamma för eftersom han bland sina andra företrädare är en exceptionell handledare. Till hans starkaste egenskaper som handledare hör att han både engagerar sig i sina adepts fall utan att ta ifrån dem beslutsmandatet och också aktivt bjuder in till engagemang i sina egna patientfall. I sin handledning öser han ömsom ur sin erfarenhets djupa brunn och ömsom ur Pubmeds senaste rön. Alltid med ett praktiskt förhållningssätt så att det blir lätt att applicera.

Vi som är de senaste lärjungarna gör inte anspråk på att ha sett allt, men vi har sett tillräckligt för att veta att Janne Samuelsson är årets handledare 2023.



Portalen för dig som är verksam inom
multipelt myelom och kronisk lymfatisk leukemi



KUNSKAPSBANK

Ta del av vetenskap och de senaste publikationerna inom terapiområdena samt sjukdomarnas behandlingsalternativ.



UTBILDNINGAR & FÖRELÄSNINGAR

Fortbildning när det passar dig – delta i en utbildning eller titta på våra on-demand föreläsningar.



THE MYELOMA STORY

Följ med på en unik tidsresa där experter diskuterar utveckling, forskning och milstolpar inom multipelt myelom.



Besök Hematologiportalen
på janssenmedicalcloud.se

Årets avhandling

Åtta avhandlingar hade nominerats till priset för bästa avhandling försvarad under perioden 220801-230731. I bokstavsordning var de nominerade Torsten Dahlén (Stockholm), Parashar Dapola (Lund), Sara Harrysson (Stockholm), Simon Hultmark (Lund), Kristina Kihlberg (Malmö/Lund), Karin Larsson (Uppsala), Anna Ravn Landtbom (Stockholm) och Julia Westerlund (Lund).

Bedömningskommitten bestod av Sigrid S. Skånland, Department of Cancer Immunology, Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital, Caroline Heckman, Finland Institute for Molecular Medicine (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, och Carsten U. Niemann Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital

Deras utlåtande löd; "The undersigned committee has carefully evaluated the eight theses submitted for evaluation. It has been a pleasure to experience the quality and breadth of Swedish hematology, as evidenced by these theses, all of which reveal science with a clear international scope. Among these, we nominate that of Kristina Kihlberg as the best for the following reasons:

Kihlberg's thesis "Haemophilia B. Diagnostic Insights, Genetic Aspects and Clinical Outcomes" is

well composed and has a clear structure, as presented in her "Thesis at a Glance" table. She shows a great sense of detail, exemplified by the cover of her thesis and the quote both being related to the topic of the thesis. The thesis is very well written and a joy to read. Furthermore, the results from Kihlberg's studies have immediate practical impact on patient care. Kihlberg has four first author papers published.

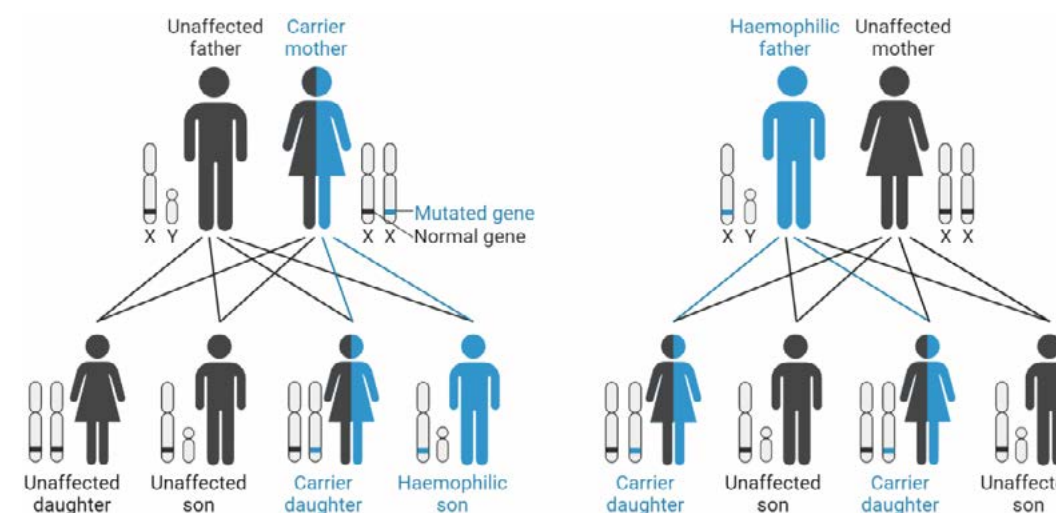
We congratulate the candidate and the supervisors with the excellent PhD thesis, and the Society can be proud to have among its members a student like Kristina Kihlberg".

Nedan beskriver Kristina framför allt hemofilisjukdomen, medan resultaten i avhandlingen berörs i korthet eftersom hennes avhandling redan har refererats i OHE nr 3 2023.

Haemophilia B - Diagnostic Insights, Genetic Aspects and Clinical Outcomes

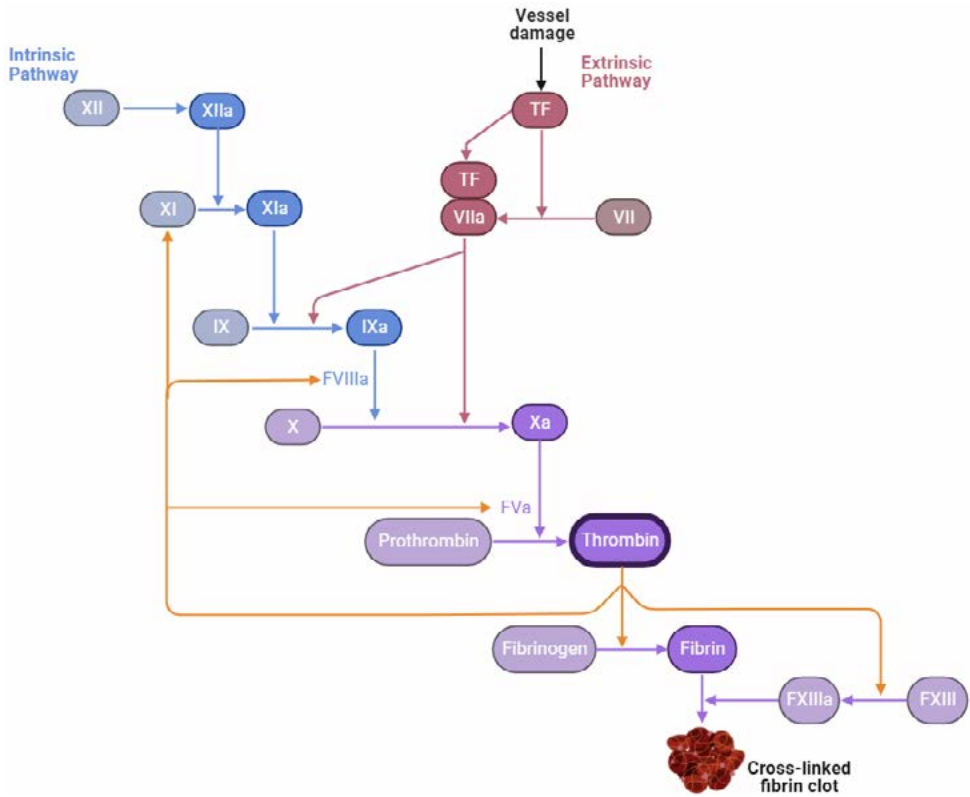
Hemofili B är en sällsynt ärftlig blödersjuka. Sjukdomen ärvs X-bundet recessivt, det vill säga i stort sett enbart män drabbas av sjukdomen i dess svårare former. Uppskattningsvis 1 på 20 000 pojkar föds

med sjukdomen men trots att sjukdomen är sällsynt är den relativt välkänd bland gemene man. Många känner till sjukdomen som den kungliga sjukdomen eftersom drottning Victoria, regent i Storbritannien 1837-1901, var bärare av hemofili B och via hennes barn spreds sjukdomen till kungahus över kontinenten.



Hemofili B beror på brist på fungerande koagulationsfaktor IX (FIX). Sjukdomen delas in i tre olika svårighetsgrader, beroende på den uppmätta FIX-aktiviteten;¹

Svår	<0.01	IU/mL
Moderat	0.01 - 0.05	IU/mL
Mild	>0.05 <0.4	IU/mL



Personer med hemofili i de svårare formerna löper ständig risk för smärtsamma, till synes spontana, inre blödningar, där framför allt ledblödningar är vanliga. Blödningar hos obehandlade personer med hemofili är mycket svårstoppade och ett mindre sår kan vara förenligt med livsfara. De upprepade ledblödningarna leder till artropati med smärta och rörelsesvärigheter till följd. Obehandlad leder sjukdomen ofta till tidig död relaterat till blödning, ofta innan 15-20 års ålder.

Den första blodtransfusionen för behandling av hemofili beskrevs i The Lancet 1840² och utvecklades av fraktionering av plasma under andra världskriget ledde i sin förlängning till den första behandlingen med ett humant FIX preparat 1961³. Under 1970-talet utvecklades frystorkade faktorpreparat och dessa produkter möjliggjorde hembehandling med intravenös faktorsubstitution så snart en blödning uppstod och senare även profylaktisk behandling för att minska risken för blödningar. Vid denna tid var

produkterna inte virusinaktiverade och transfusions-smitta med både hepatit C och HIV blev en fruktad komplikation till behandlingen. En hepatitepidemi bland personer med hemofili förekom under åren 1961-1985 och en HIV-epidemi 1978-1985, vilket resulterade i stor morbiditet och mortalitet. Virusinaktiverade plasmaderiverade faktorprodukter introducerades 1985 varefter transfusionssmittan upphörde.⁴

Efter kartläggandet och publiceringen av FIXs molekylära struktur möjliggjordes tillverkningen av rekombinanta FIX-koncentrat och 1997 fanns den första produkten tillgänglig på marknaden. Faktorprodukterna är än idag grunden i behandlingen av hemofili B och profylaktisk behandling ses som standard vid de svårare formerna av sjukdomen i resursstarka områden, där den höga kostnaden för behandlingen

kan betalas. Även om profylaktisk medicinering ges, krävs i händelse av en operation eller olycka, att ytterligare faktorpreparat ges omedelbart, för att en blödning ska upphöra. Som tillägg till faktorpreparaten, eller ensamt vid mindre blödning eller lindring sjukdom, används tranexamsyra, vilket kan användas systemiskt eller lokalt.

En del personer med hemofili utvecklar neutraliserande antikroppar, inhibitorer, mot sin medicinering, som då blir mer eller mindre verkningslös. Vid hemofili B förekommer i samband med inhibitorutveckling inte sällan även allvarliga allergiska reaktioner mot FIX samt i vissa fall även utvecklandet av nefrotiskt syndrom. I händelse av blödning hos en person med inhibitorer används så kallade by-passing agents för att stoppa blödningen. De vi idag har att tillgå är rFVIIa (NovoSeven) samt aPCC (Feiba). Vid hemofili B är dock i realiteten enbart rFVIIa ett alternativ då aPCC innehåller FIX och därför kan öka inhibitornivåerna och kan inte använ-

das hos personer som har haft allergiska reaktioner mot FIX. I ett försök att behandla bort inhibitorerna kan behandling med immuntoleransinduktion, ITI, försökas, vilket innebär frekvent och långvarig behandling med faktorkoncentrat ofta i höga doser och eventuellt med tillägg av immunsuppression.

Hemofili B har mycket gemensamt med hemofili A, den något vanligare formen av blödersjuka, men det finns också viktiga skillnader. Det finns rapporter som beskriver att hemofili B har en mildare blödningsfenotyp, lägre frekvens av ledkirurgi och mindre användande av profylax globalt jämfört med hemofili A. Andra rapporter visar dock på att det inte finns någon skillnad i svårighetsgrad mellan de två sjukdomarna. Inhibitorprevalensen är vanligare i hemofili A jämfört med hemofili B men inhibitorutveckling är mer svårbehandlat hos personer med hemofili B på grund av de allergiska reaktioner och njurpåverkan som kan ses vid hemofili B, men som inte förekommer vid hemofili A. En jämförande översikt mellan de två sjukdomarna presenteras i Tabell 1.

Haemophilia B		Haemophilia A
General characteristics		
X-linked recessive	Inheritance	X-linked recessive
5/100,000	Incidence	25/100,000
Bleedings in joints, muscles, soft tissues	Clinical symptoms	Bleedings in joints, muscles, soft tissues
Characteristics of the missing coagulation factor and replacement therapy		
FIX	Deficient coagulation factor	FVIII
Enzyme	Molecular function	Co-factor
55 kDa	Molecular weight	280 kDa
8	Gene exons	26
Intra- + extravascular	Distribution of coagulation factor	Intravascular only
0.8-1	Recovery of replacement products (U/dL)/(U/kg)	1.5-2
18 h	T½ SHL products	12 h
Inhibitor characteristics		
3-5%	Inhibitor incidence	25-30%
30-35%	ITI therapy success	60-80%
>50%	Anaphylaxis in inhibitor patients	Rare
Can occur in inhibitor patients	Nephrotic syndrome	Not reported

Hemofilivården är komplex; diagnostiken kräver tillgång till speciallaboratorier och läkemedlen idag är dyra, inte botande och behöver startas tidigt i livet för att förebygga invalidiserande leddeformiteter och tidig död. Tyvärr är vården för personer med hemofili idag inte globalt jämlik och World Federation of Hemophilia uppskattar att över 75 % av personer med hemofili globalt sett ännu inte har blivit korrekt diagnostiserade.⁵ Stora regionala skillnader vad gäller behandling förekommer, där många höginkomstländer erbjuder profylaxbehandling till samtliga personer med svår hemofili medan profylax inte förekommer alls i andra, mindre resursstarka, länder. Vid sidan om forskning på nya terapier behövs därför även projekt

för att sprida den kunskap och resurser som finns, för att möjliggöra diagnostik och behandling för fler.

Studier med personer med hemofili B i fokus är på grund av sjukdomens sällsynthet få och mycket av vår kunskap om hemofili B har därför extrapolerats från studier där framför allt personer med hemofili A har inkluderats. Som ovan nämnts finns dock viktiga skillnader mellan de två sjukdomarna. Stora framgångar i utvecklingen av nya behandlingar för hemofili har gjorts de senaste åren. Faktorpreparaten behöver ges intravenöst och även om många av personerna med hemofili i mycket ung ålder lär sig göra detta hemma själv så innebär det en stor påfrestning och medicinen kan behöva ges flera gånger i veckan för att ge ett bra skydd. Nya faktorprodukter med förlängd halveringstid finns på marknaden och har för många inneburit att behandlingen inte behöver ges lika ofta som tidigare. Nya produkter, så kallade non-factor replacement products, det vill säga läkemedel som inte är faktorsubstitution utan har andra verkningsmekanismer inom koagulationen och som har fördelen att de kan ges subkutant, finns på gång. Den enda som än så länge är godkänd i Sverige är Emicizumab, en bispecifik antikropp som binder till FIXa och FX och på så sätt ersätter FVIII:s funktion. Läkemedlet är följaktligen enbart användbart vid hemofili A och inte vid hemofili B. Genterapi är ett annat område som det den senaste tiden forskats mycket på inom hemofili. Lovande resultat har presenterats och detta kommer med all sannolikhet också att bli en verklighet i behandlingsarsenalen för hemofili framöver, så länge priset blir betalbart. De nya terapierna kommer förhoppningsvis att leda till nya möjligheter till en mer individanpassad och bättre vård för våra hemofilipatienter. Med nya terapier ställs dock högre krav på att förstå sjukdomen för att kunna tydliggöra vilka patienter som bäst har nytta av de olika terapierna.

Det övergripande målet med denna avhandling har varit att med fokus på personer med hemofili B, kartlägga och belysa hemofili B-sjukdomen vad gäller dess diagnostiska utmaningar, behandling, konsekvenser i form utav blödningar, artropati och antikroppsutveckling, samt att undersöka livskvaliteten hos personerna som lever med sjukdomen. Ett ytterligare mål var att jämföra några av dessa karakteristika med hemofili A, för att utvärdera eventuella skillnader mellan sjukdomarna.

Avhandlingen bygger på två studier; Assay Discrepancy studien och B-NORD studien. Assay

Discrepancy studien ligger till grund för artikel I i avhandlingen och resultaten från B-NORD studien är presenterade i artikel II-IV. De olika delarbetena är i korthet presenterade i Tabell 2.

Studie	FIX Assay Discrepancy Study		B-NORD Study	
Artikel	I Diagnostik	II Behandling och ledhälsa	III Antikroppar mot FIX	IV Livskvalitet
Titel	<i>Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B</i>	<i>Treatment outcomes in persons with severe haemophilia B in the Nordic region: The B NORD study</i>	<i>Factor IX antibodies and tolerance in hemophilia B in the Nordic countries – The impact of F9 variants and complications</i>	<i>No difference in quality of life between persons with severe haemophilia A and B</i>
Mål	Att jämföra analysresultaten av enstegsmetoden och den kromogena metoden hos personer med hemofili B för att undersöka om den skillnad i analysresultat som ses vid hemofili A också föreligger vid hemofili B.	Att kartlägga behandling och behandlingsutfall hos personer med svår HB, med fokus på ledhälsa och jämföra ledhälsan med matchade kontroller med HA.	Att undersöka förekomsten av FIX-antikroppar vid svår HB och utvärdera ITI-utfall och komplikationer i relation till underliggande F9-varianten.	Att utvärdera livskvalitet hos personer med HB i jämförelse med personer med HA och utvärdera ledhälsans påverkan på livskvaliteten.
Metod	Resultat från enstegs- och den kromogena metoden insamlades från samma blodprover. Information om F9-variant och blodningar insamlades från medicinska journaler.	Personer med HB vid hemofilicenter i Norden inkluderades och matchades med kontroller med HA. Ledutvärdering med HJHS och ultraljud enligt HEAD-US-protokoll genomfördes. Compliance utvärderades med frågeformuläret VERITAS.	Information om F9-variant, inhibitorer, ITI och komplikationer samlades in hos personer med svår HB vid hemofilicenter i Norden. Analyser för icke-neutraliserande antikroppar med en xFLI och en ELISA-metod genomfördes.	Personer med HB vid hemofilicenter i Norden inkluderades och matchades med kontroller med HA. Livskvalitet utvärderades med hjälp av frågeformuläret EQ-5D-3L och ledhälsa med HJHS.
Resultat	25% av personerna med mild och moderat HB hade diskrepanta resultat mellan de två metoderna, med högre värden uppmätta med den kromogena metoden. Alla förutom en av de här personerna hade en F9-variant som påverkade samma aminosyra vid den N-terminala klyvningssiten på aktiveringspeptiden.	79 personer med HB inkluderades. 95% stod på profylaxbehandling. 37% rapporterade minst en ledblödning under det föregående året. Enbart två personer hade en VERITAS-poäng talandes för "dålig compliance". HEAD-US-resultaten var överlag låga. HJHS-poängen var signifikant lägre bland personer med HB jämfört med personer med HA.	Null-varianter sågs hos 42%. 15% hade en nuvarande eller tidigare inhibitor, av de här hade 92% haft allergiska reaktioner och 25% nefrotiskt syndrom. Åtta av 10 personer med HB med minst ett ITI-försök var toleranta mot FIX. Immunsuppression var inkluderat i sju av åtta lyckade eller delvis lyckade ITI-försök. Inga icke-neutraliserande antikroppar identifierades.	63 personer med HB och 63 med HA färdigställde EQ-5D. Ingen signifikant skillnad sågs mellan personer med HA och HB vad gäller EQ-5D-profil, LSS, EQ-5D-index eller EQ VAS-resultat. Linjär regression justerad för ålder visade att en ökning i HJHS-poäng var associerat med en signifikant sänkning i både EQ-5D-index och EQ-VAS-poäng.
Slutsats	Resultatdiskrepans vid mätandet av FIX-aktivitet förekommer och både enstegsmetoden och den kromogena metoden behövs för att korrekt diagnostisera och klassificera HB.	Den nordiska kohorten med personer med HB är välbehandlade med profylax, men trots detta är målet med blödningsfrihet inte uppnått hos många av personerna. HJHS-resultatet indikerar att personer med svår HB har mildare artropati än personer med svår HA.	En stor andel svåra F9-gendefekter kan vara förklaringen till den höga prevalensen av inhibitorer. ITI-utfall var oberoende av F9-variant och tolerans uppnåddes trots allergiska reaktioner och tidigare ITI-misslyckanden. Inklusion av immunsuppression kan öka chanserna till en lyckad ITI.	En hög frekvens av smärta, rörelseproblem och ångest/depression rapporterades och indikerar områden där vården behöver stärkas. Inga signifikanta skillnader i livskvalitet sågs mellan personer med HB och HA. Försämrad ledhälsa hade en signifikant negativ påverkan på livskvalitet.
Förkortningar: HB, hemofili B. HA, hemofili A. FIX, koagulationsfaktor IX. HJHS, Haemophilia Joint Health Score. HEAD-US, Haemophilia Early Arthropathy Detection Ultrasound. VERITAS, Validated Haemophilia Regimen Treatment Adherence Scale. ITI, immuntoleransinduktionsbehandling. xFLI, Fluorescence Immunoassay. LSS, Level Sum Score.				

Referenser:

1. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.

2. Lane S. Haemorrhagic diathesis. Successful transfusion of blood. *Lancet.* 1840;35(896)185–8.

3. Biggs R, Bidwell E, Handley DA, Macfarlane RG, Trueta J, Elliot-Smith A, et al. The Preparation and Assay of
- a Christmas–Factor (Factor IX) Concentrate and its Use in the Treatment of Two Patients. *Br J Haematol.* 1961;7:349.

4. Lee CA, Berntorp E, Hoots K, editor(s). *Textbook of Hemophilia.* 3rd ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2014.

5. Stonebraker J, El Ekiaby M, Gouider E, Iorio A, Makris M, O’Hara J, et al. World Federation of Hemophilia - Report on the Annual Global Survey 2020 [Internet]. Montréal: World Federation of Hemophilia; 2021. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>

Avhandlingar



Albin Österroos (Uppsala) har dispuerat på avhandlingen "Improving prognostication and treatment choices for patients with AML". Behandlingar av AML har utvidgats på senare år men prognosen är fortfarande otillfredsställande dålig. Avhandlingen syftade till att förbättra prognosticering och behandlingsval vid AML genom att adressera nuvarande kliniska hinder för framgångsrik AML-behandling. Akut promyelocytisk leukemi (APL) som är en undergrupp av AML som kännetecknas av en hög frekvens av tidig död (ED) studerades separat.

I delarbete I utvecklades ett nytt risk score för ED vid APL. Tre riskgrupper för ED identifierades baserat på regressionsanalyser på först en träningskohort från det befolkningsbaserade svenska AML-registret (n=301) och senare en extern valideringskohort från ett sjukhusbaserat register (n=129). Det presenterade risk scoret inkluderade ålder, trombocyter och antal leukocyter (WBC) som väl separerar patienters olika risk för ED. Viktigt var att redan undernormala till normala WBC-antal gav högre risker för ED. Molekylära studier av äldre AML-patienter var sparsamma.

Delarbete II fokuserade på patienter ≥65 år för att undersöka den prognostiska effekten av molekulära markörer och för att föreslå en algoritm för svar på intensiv kemoterapi (IC) i denna patientgrupp. Kliniska data komninerades med riktad DNA- och RNA-sekvensering av 182 patienter. Studien identifierade och externt validerade tre riskkategorier för att uppnå fullständig remission efter IC baserat på mutationsstatus för *TP53* och genuttrycksnivåer för *ZBTB7A* och *EEP1*. Hypometylerande medel (HMA) utgör basen för AML-patienter som inte är lämpade för IC. Det finns dock begränsade studier om deras effektivitet i en "real-world" miljö. I delarbete III jämfördes därför användbarheten av HMA mot IC och palliativ vård hos alla AML-patienter ≥60 år i Sverige (n=3135) under 2008-2018. "Propensity score matching" i denna populationsbaserade kohort visade att HMA var lika effektivt som initial när patientegenskaper var balanserade. Prediktiva faktorer för total överlevnad hos HMA-behandlade patienter var annorlunda än hos IC-behandlade patienter. Klassiska prognosmarkörer som cytogenetik och sekundär AML var inte relevanta för patienter behandlade med HMA. Patienter med högre Hb värde vid diagnos hade längre OS jämfört med de med lägre Hb.

Azacididin i kombination med venetoclax är ett nuvarande behandlingsalternativet för AML-patienter som inte är lämpliga för IC. Få studier har tagit upp hur denna synergism uppstår. I delarbete IV karakteriserades därför de epigenetiska och transkriptomiska effekterna av azacididin-venetoclax in vitro och belyste potentiella överlevnads-/resistensmekanismer i AML-blaster inklusive serinsyntesvägen och NTRK-signaler. Dessutom användes erhållna RNA-seq-data och in silico-förutsägelser för att föreslå tillägg till azacididin-venetoclax för att ytterligare stärka synergin. Dessa inkluderade daunorubicin, bortezomib, sirolimus, vorinostat, dasatinib, metformin m fl.

Sammanfattningsvis bidrar denna avhandling till förbättrad personanpassad behandling av AML via kliniska oslekterade data, riskstratifieringsalgoritmer och insikter om potentiella nya terapeutiska tillvägagångssätt.



Daniel Moreno Berggren (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Population-based studies in Myelodysplastic syndromes - Prognostic scores, socioeconomic status and therapy-related disease". Syftet med denna avhandling var att utöka den epidemiologiska kunskapen om MDS och det relaterade tillståndet CMML. Med hjälp av rikstäckande register tar artiklarna i denna avhandling upp aspekter av prognostisering, samsjuklighet, socioekonomisk status och terapi-relaterad sjukdom. I delarbete I validerades de prognostiska poängsystemen WPSS, IPSS och IPSS-R i en kohort av 1329 MDS-patienter. IPSS-R var det mest effektiva systemet, med det högsta C-index på 0,74. Risksystemen var lika effektiva för terapi-relaterad MDS (t-MDS) som de var för de novo MDS.

I delarbete II validerades risksystemen, IPSS-R, CPSS, MDAPS och Mayo score och komorbiditets-indexen CCI, HCT-CI och MDS-CI i en kohort av 337 patienter med CMML. Slutsatsen var att CPSS är det mest kraftfulla risksystemet. Bland komorbiditetsindexen gav CCI den mest prognostiska informationen. Det fanns en slående hög prevalens av autoimmuna tillstånd som drabbade 25 % av patienterna.

I delarbete III studerades effekten av socioekonomisk status i en kohort av 2945 patienter med MDS. Vid justering för kända prognostiska faktorer var dödligheten 50 % högre hos patienter med lägst inkomst jämfört med de med högst inkomst och

40 % högre bland patienter med kortast utbildning jämfört med de med längst. Vidare var en lägre socioekonomisk status associerad med en minskad sannolikhet att erhålla effektiv behandling och med en lägre sannolikhet för cytogenetisk utvärdering vid diagnos.

I delarbete IV studerades t-MDS i en kohort av 2705 patienter med MDS, av vilka 16 % hade t-MDS. Patienter med t-MDS hade en kortare medianöverlevnad jämfört med de novo MDS (15,8 månader mot 31,1 månader). Tidigare behandling med antingen kemoterapi enbart eller i kombination med strålning var förknippad med en kortare överlevnad jämfört med behandling med enbart strålning. Att ha en icke-malign sjukdom eller en solid tumör som primär sjukdom var associerad med en längre överlevnad jämfört med de med en hematologisk malignitet. IPSS-R och WHO-klassificeringen var effektiva för att förutsäga överlevnad i de flesta undergrupper av t-MDS. tMDS-undergruppen som endast behandlades med strålning liknade patienter med de novo MDS och bör anses ha de novo MDS vad gäller prognostisering och behandling.

Sammanfattningsvis ger resultaten i denna avhandling viktig information om hur man kan förbättra prognostisering och utöka kunskapen om patienten och sjukdomsspecifika egenskaper som leder till olika utfall vid MDS och CMML.



Maria Creignou (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Improving prognostication for patients with myelodysplastic syndromes". Syften

med denna avhandling var att utveckla ett nytt prognostisk poängsystem inklusive molekyllära markörer för att förfina prognosförutsägelse vid diagnos, att studera den prognostiska effekten av kombinerad genmutation och genuttryck vid MDS med insideroblaster (RS), samt att bedöma om förändringar i erytrocyttransfusionsmönster under det tidiga sjukdomsförloppet kan förfina förutsägelse av behandlingsresultat.

I delarbete I visades *TP53* multi-hit, *MLL-PTD*- och *FLT3*-mutationer vara förutsäggande för ett dystert resultat. Däremot var *SF3B1*-mutationer associerade med gynnsam prognos, men denna effekt påverkades signifikant av sammutationsmönstren. Totalt 22 variabler (kliniska, cytogenetiska och molekyllära markörer) användes för att bygga IPSS-M-score, var och en av dem bär en specifik matematisk vikt enligt deras individuella effekter på endpoints. Beräkningen av IPSS-M resulterade i ett unikt score för enskilda patienter och identifierade varje fall till en av de 6 IPSS-M riskkategorierna. Jämfört med IPSS-R förbättrade IPSS-M-score klart resultatprediktion och ledde till omstratifiering av 46 % av patienterna. IPSS-M är validerat både vid MDS/MPN med WBC-antal under $13 \times 10^9/L$ och vid terapi-relaterad MDS (t-MDS).

I delarbete II påvisades att de flesta (~90 %) MDS^{RS+} patienter visade sig ha en mutation i *SF3B1*, *SRSF2* eller *TP53* multi-hit. Sammantaget var mutationer av *TP53* multi-hit och splicingmutationer ömsesidigt uteslutande, och *SF3B1*- och *SRSF2*-mutationer förekom samtidigt hos endast 3 % av patienterna. De tre genetiska undergrupperna visade sig ha mycket olika resultat. Övervakad transkriptomanalys bekräftade

skillnaden mellan *SF3B1*-, *SRSF2*- och *TP53* multi-hit muterad MDS med RS. Övervakad klusteranalys fann tre transkriptomiska grupper, var och en med distinkt erytroid/megakaryocytisk progenitorfraktion, som förutspådde OS oberoende av IPSS-M.

I delarbete III upptäcktes att medan *TP53* multi-hit, cytogenetisk med dålig prognos och högre benmärgsblastar förutspådde kortare tid till den första E-transfusionshändelsen, var högre hemoglobinnivå och endast *SF3B1*^{-alfa} associerade med längre tid till första E-transfusionshändelse. Därefter visades att E-transfusionstillstånd 8 månader efter diagnos var en stark prediktor för OS oberoende av IPSS-M. En modell baserad på E-transfusionstillstånd vid 8 månader och IPSS-M förbättrade signifikant prognostisk förutsägelse jämfört med endast IPSS-M. Denna kombinerade modell avslöjade att individuella transfusionsbehov under det tidiga sjukdomsförloppet påverkade både framtida transfusionsbehov och OS.

Denna avhandling ger således bevis för att integrering av genomiska data till kliniska egenskaper avsevärt förbättrar prognosticeringen vid MDS och det nya IPSS-M scoret bör implementeras i klinisk praxis för att ge ytterligare vägledning för terapeutiskt beslutsfattande. Avhandlingen indikerar också att heterogeniteten av utfall i MDS inte kan förklaras enbart med genetisk profilering och att studier av genuttryck och integration av dynamiska parametrar bland andra tekniker kommer att bidra till en bättre förståelse av det kliniska förloppet. Framtida integrativa multiomikstudier kommer förhoppningsvis att förbättra individualiserad vård för att öka överlevnaden och livskvaliteten för patienter med MDS.

God jul & Gott nytt år
önskar
styrelsen



Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML

Maria Rodriguez-Zabala (Lund) studerar AML som ju initieras och förökas av leukemistamceller (LSC), en självförnyande population av leukemiceller som också är ansvariga för terapiresistens. Därför finns det ett behov av att identifiera nya terapeutiska möjligheter som riktar sig mot LSC:er. I den aktuella studien utfördes en in vivo CRISPR knockout-screen för att identifiera potentiella terapeutiska mål genom att undersöka cellyteberoende av LSC:er. Den underlättande glukotransportören typ 1 (GLUT1) framstod som ett kritiskt in vivo metaboliskt beroende för LSCs i en murin

MLL:AF9-driven modell av AML. GLUT1-avbrott genom genetisk ablation eller farmakologisk hämning ledde till undertryckande av leukemiprogredion och förbättrad överlevnad för möss som transplanterades med LSC. Metabolisk profilering avslöjade att Glut1-hämning undertryckte glykolys, minskade nivåerna av trikarboxylsyrcykel intermediärer och ökade nivåer av aminosyror. Denna metaboliska omprogrammering åtföljdes av en ökning av autofagi och apoptos. Dessutom orsakade Glut1-avbrott transkriptionella, morfologiska och immunfenotypiska förändringar, i överensstämmelse

med differentiering av AML-celler. Noterbart uppvisade dubbel hämning av GLUT1 och oxidativ fosforylering (OXPHOS) synergistiska antileukemiska effekter i majoriteten av testade primära AML-patientprover genom att begränsa deras metaboliska plasticitet. I synnerhet visade RUNX1-muterade primära leukemiceller slående känslighet för kombinationsbehandlingen jämfört med normala CD34+ benmärgs- och navelsträngsblodceller (Combined GLUT1 and OXPHOS inhibition eliminates acute myeloid leukemia cells by restraining their metabolic plasticity, Blood Adv 2023;7:5382-5395).

Petter Woll (Stockholm) m.fl svenska och nordiska forskare har ökat kunskapen om behandling med tyrosinkinashämmare som tidigare har visats påverka FLT3 gain-of-function mutationer och ge signifikanta överlevnadsfördelar för patienter, även om effektiviteten av FLT3-hämmare för att eliminera FLT3-muterade kloner varierar. Arbetet identifierade en T-cellsreceptor (TCR) som var reaktiv mot den

återkommande D835Y-drivande mutationen i FLT3-tyrosinkinasdomänen (TCRFLT3D/Y). TCRFLT3D/Y T-celler eliminerade selektivt primära humana AML-celler som hyser FLT3D835Y-mutationen in vitro och in vivo. TCRFLT3D/Y-celler rejekterade både CD34+ och CD34-AML i möss ympade med primär leukemi från patienter, och nådde MRD negativa nivåer och eliminerade primära CD34+

AML-leukemipropagerande celler in vivo. Således kan T-celler som riktar sig mot en enda mutation tillhandahålla effektiv immunterapi medförande selektiv eliminering av klonalt involverade primära AML-celler in vivo (Giannakopoulou E et al. A T cell receptor targeting a recurrent driver mutation in FLT3 mediates elimination of primary human acute myeloid leukemia in vivo, Nat Cancer 2023;4:1474-1490).

Covid

Hanna Ingelmann-Sundberg (Stockholm) rapporterar serologiskt, cellulärt och mukosalt immunsvaret i en kohort av patienter med KLL diagnostiserade med symptomatisk SARS-CoV-2-infektion under Omicron BA.1 och BA.2-vågen. Tjugosex patienter med KLL som hade symtom på COVID-19 och testade positivt för SARS-CoV-2 mellan den 9 januari och den 29 april 2022 inkluderades. Tre patienter hade haft en tidigare (median 20 mån) PCR-verifierad SARS-CoV-2-infektion. Deras immunologiska resultat liknade de som hade Omicron som förstagsångsinfektion. Patienterna hade antingen obehandlad KLL i tidigt stadium (n=11) eller hade

pågående KLL-behandling (n=12), antingen BTKi-terapi (n=11) eller venetoclax + CD20 mAb (n=1). Sammantaget fick många patienter höga IgG-nivåer och T-cellsvar efter infektion. Noterbart var att T-cellsvarerna liknade de hos friska donatorer, även hos patienter med B-cellshämmande terapi eller låga eller frånvarande konvalescenta Ab-nivåer, vilket med största sannolikhet är av klinisk betydelse. Dock sågs en försämrad IgA-reaktivitet mot alla tre virusvarianterna hos patienter med pågående BTKi/BCL-2i-behandling i saliv, med en liknande trend i serum, vilket tyder på en tidigare ännu inte beskriven negativ effekt av

precisions-B-cellshämmande behandling på mukosal immunitet. Huruvida detta är relaterat till nedsatta mukosala minnes B-celler återstår att visa. Friska individer har betydligt bättre skydd mot SARS-CoV-2-infektion med högre slemhinne-IgA-nivåer, och ytterligare studier krävs för att avgöra om de minskade IgA-nivåerna och generellt låga neutraliseringsförmågan hos saliv Abs påverkar risken för återinfektion, särskilt hos BTKi-behandlade individer (Systemic and mucosal adaptive immunity to SARS-CoV-2 during the Omicron wave in patients with chronic lymphocytic leukemia, Haematologica in press).

KLL

Maria Andersson (Stockholm) beskriver förekomsten av kardiovaskulära biverkningar under långtidsuppföljning hos patienter med KLL behandlade utanför kliniska prövningar samt har försökt att identifiera kliniska faktorer som förutsäger utveckling av förmaksflimmer (FF). Totalt identifierades 134 patienter i en retrospektiv studie. Medianuppföljningen var 32 månader (intervall 3–103) och mediandurationen av ibrutinib behandling

var 26 månader (intervall 1–103). Av 110 patienter utan tidigare historia av FF diagnostiserades 24,5 % under behandling. Nydiagnostiserad eller försämring av redan existerande hypertoni inträffade hos 15,7 %. 66 % av patienterna drabbades av en blödningshändelse, varav 7,5 % grad 3–4. Behandlingsavbrott och dosreduktion inträffade hos 68 % respektive 47 % av patienterna, mest på grund av toxicitet. Incidensen

av FF var således hög och vid en medianuppföljning på 2,5 år hade två tredjedelar av patienterna avbrutit behandlingen mestadels på grund av blödningshändelser och infektioner (Incidence of cardiovascular and bleeding events and reasons for discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib—A retrospective analysis on consecutive patients from a well-defined region, Eur J Haematol online July 21)

Agnes Mattsson (Stockholm) har undersökt effektivitet och toxicitet av PI3Kδ-hämmaren

idelalisib i kombination med rituximab hos konsekutivt identifierade svenska patienter

med KLL. Trettiosju patienter med återfall/refraktär sjukdom inkluderades. Median tidigare

behandlingslinjer var 3 (intervall 1-11); medianåldern var 69 år (intervall 50-89); 22 % hade Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 och 51 % hade del(17p)/TP53-mutation. Den totala svarsfrekvensen var 65 %, alla utom en PR. Behandlingens medianlängd var 9,8 månader (intervall 0,9-44,8). Median PFS var 16,4 månader och median OS hade inte uppnåtts (75 % förblev

vid liv efter 24 månaders uppföljning). Den vanligaste orsaken till att behandlingen avbröts var kolit (n = 8, varav sju patienter fick grad ≥ 3 kolit). Den vanligaste allvarliga biverkningen var infektion av grad ≥ 3 , som inträffade hos 24 patienter (65 %). Dessa resultat tyder på att idelalisib är en effektiv och relativt säker behandling för patienter med avancerad KLL när inga andra terapier finns.

Alternativa doseringsregimer och nya PI3K-hämmare bör undersökas, särskilt hos patienter som är dubbelrefraktära mot hämmare av BTK och Bcl-2 (Idelalisib (PI3K δ inhibitor) therapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A Swedish nation-wide real-world report on consecutively identified patients, Eur J Haematol 2023 Jul 27 Online ahead of print).

KML

Ulla Olsson-Strömberg (Uppsala) m.fl svenska KML experter har i ett nordiskt samarbete försökt att förbättra det molekyllära svaret inför ett utsättningsförsök hos patienter med KML i kronisk fas, som inte hade uppnått minst ett molekyllärt svar <0,01 % BCR-ABL1IS (MR4,0) efter minst 2 års imatinibbehandling. Man utvärderade prospektivt om patienterna kunde uppnå MR4.0 efter ett byte till en kombination

av nilotinib och 9 månader av pegylerat interferon- $\alpha 2b$ (Peg-IFN). Det primära effektmåttet för bekräftad MR4.0 vid månad 12 (en BCR-ABL1IS-nivå $\leq 0,01$ % både vid 12 och 15 månader) nåddes av 44 % (7/16) av patienterna, där 81 % (13/16) av patienterna uppnådde en obekräftad MR4.0. Den planerade kombinationen fullbordades av enbart 56 % av patienterna, med för tidigt terapiavbrott främst på

grund av humörstörningar efter introduktionen av PegIFN, vilket ifrågasätter genomförbarheten av kombinationen av nilotinib och PegIFN för denna patientpopulation och behandlingsmål (Geelen IGP et al. Switching from imatinib to nilotinib plus pegylated interferon- $\alpha 2b$ in chronic phase CML failing to achieve deep molecular response: clinical and immunological effects, Ann Hematol 2023;102:1395-1408).

Koagulation

Alexandros Arvanitakis (Malmö) har undersökt tidpunkten för profylax och F8-genotyp som kan påverka behandlingsresultat hos vuxna med svår hemofili A (HA). Trettioåtta patienter med svår HA inkluderades. Blödningshändelser registrerades retrospektivt under median 12,5 månader. F8-genvarianter klassificerades som noll eller icke-noll. Ledhälsa och HRQoL utvärderades med HJHS respektive EQ-5D-5L. Det fanns signifikanta skillnader i medianen för HJHS (4 mot 20, p < 0,001), EQ-5D-5L index

(0,9647 mot 0,904, p = 0,022), EQ VAS (87 mot 75, p = . 01) och FVIII-konsumtion (3883 vs. 2737 IE/kg/år, p = 0,02) mellan primär- respektive gruppen med sekundär profylax. Median årlig blödningsfrekvens (ABR) var 0 för båda grupperna. Tjugofem noll- och tretton icke-noll F8-genvarianter identifierades. I den sekundära profylaxgruppen visades lägre median FVIII-konsumtion (1926 vs. 3370 IE/kg/år) för icke-noll jämfört med nollvarianter, med liknande ABR och HJHS. Fördröjd profylax startad

med intermediär dosintensitet förhindrar blödningsrisker men till en kostnad av mer artropati och minskad HRQoL, jämfört med primär profylax given med högre intensitet. Icke-noll F8-genotyp kan tillåta lägre faktorkonsumtion med liknande HJHS och blödningsfrekvens, jämfört med noll genotype (Impact of timing of prophylaxis commencement, F8 genotype and age on factor consumption and health-related quality of life in patients with severe haemophilia A, Haemophilia 2023;29:1032-1038).

Lymfom

Rose-Marie Amini (Uppsala) m.fl svenska forskare har utforskat bidraget från RNA-redigering till DLBCL-patogenes. Gruppen 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 signalvägar såsom apoptos, p53 och NF-KB-signaler, och även den RIG-I-liknande vägen. I detta sammanhang visar studien att ADAR1-medierad redigering inom MAVS-transkript positivt korrelerar med MAVS-proteinuttrycksnivåer, vilket associerar med ökad interferon/NF-KB-signaler och T-cellsutmattning. Slutligen, med hjälp av riktade RNA-basredigeringsverktyg för att återställa redigering inom MAVS

3'UTR i ADAR1-bristceller, visades att redigering sannolikt är orsak till en ökning av nedströmssignalering i frånvaro av aktivering av nukleinsyreceptoravkänning (Pecori R et al. ADAR1-mediated RNA editing promotes B cell lymphomagenesis, iScience 2023;26:106864). Daniel Molin och Gunilla Enblad (Uppsala) har i ett internationellt samarbete analyserat långsiktiga resultat av den responsanpassade studien för vuxna patienter med Hodgkin-lymfom i framskridet stadium. Syftet var att bekräfta noninferiority av behandlingsdeeskalering genom utelämnande av bleomycin från ABVD för PET-negativa patienter vid responsutvärdering, samt att bedöma effekt och långsiktig säkerhet för PET-positiva patienter som genomgick behandlingsintensifiering med eskalerad BEACOPP/BEA-

COPP14. Medianuppföljningen är 7,3 år. För alla patienter är 7-års PFS och OS 78,2 % respektive 91,6 %. Skillnaden på 1,3 % i 3-årig PFS mellan ABVD och AVD faller nu inom den fördefinierade noninferiority-marginalen. Bland 172 patienter med positiv PET var 7-årig PFS 65,9 % och 7-års OS var 83,2 %. Den kumulativa incidensen av andra maligniteter efter 7 år var 5,5 % för dem som fick ABVD/AVD och 2,5 % för dem som eskalerade till BEACOPP. Med utökad uppföljning bekräftar dessa resultat noninferiority av behandlingsdeeskalering efter en negativ PET. Eskalering med BEACOPP för iPET-positiva patienter är effektiv och säker, utan ökning av andra maligniteter (Luminari S et al. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial, J Clin Oncol 2023 Oct Online ahead of print).

Björn Wahlin (Stockholm) har medverkat i en internationell multicenterstudie av parsacalisib, en potent och mycket selektiv PI3K δ -hämmare, som tidigare har visat klinisk nytta hos patienter med recidiverande eller refraktära (R/R) B-cells maligniteter. Denna fas 2-studie (CITADEL-203) utvärderade effekten och säkerheten av parsacalisib monoterapi hos patienter med R/R follikulärt lymfom (FL). Patienter ≥ 18 år med histologiskt bekräftad R/R FL (grad 1-3a) och tidigare behandling med ≥ 2 systemiska terapier fick parsacalisib 20 mg en gång dagligen i

8 veckor, sedan parsacalisib 20 mg en gång i veckan (veckadosgrupp/WG) eller parsacalisib 20 mg dagligen i 8 veckor därefter parsacalisib 2,5 mg dagligen (daglig doseringsgrupp/DG). Den sistnämnda doseringen valdes ut för ytterligare bedömning. Det primära effektmåttet var ORR. Vid data cut-off (15 januari 2021) hade 126 patienter behandlats (WG: n = 23; DG: n = 103). ORR var 77,7 % med en CR frekvens på 19,4 % i DG gruppen. Medanduration av svar var 14,7 månader, median PFS var 15,8 månader, och median för total överlevnad nåddes inte. De

vanligaste biverkningarna (AE) av alla typer inkluderade diarré (n = 48, 38,1 %), illamående (n = 31, 24,6 %) och hosta (n = 28, 22,2 %); de vanligaste grad ≥ 3 AE var diarré (n = 15, 11,9 %), neutropeni (n = 13, 10,3 %) och kolit (n = 7, 5,6 %). Dosavbrott, minskning och utsättning på grund av AE förekom hos 46,8 % (n = 59), 17,5 % (n = 22) respektive 23,8 % (n = 30) av patienterna (Treneny M et al. Parsacalisib, a PI3K δ inhibitor, in relapsed and refractory follicular lymphoma (CITADEL-203): a phase 2 study, EClinicalMedicine 2023 Aug 18:63:102130).

Björn har också varit prövare i Fas III ASPEN-studien som visade jämförbar effekt och förbättrad säkerhet av zanubrutinib jämfört med ibrutinib hos patienter med Waldenström makroglobulinemi (WM). I den aktuella artikeln redovisas långsiktiga uppföljningsresultat. Primär endpoint var summan av VGPR + CR. Kohort 1 omfattade 201 patienter, 102 som fick zanubrutinib och 99 som fick ibrutinib. Kohort 2 omfattade 28 patienter som fick zanubrutinib. Vid 44,4-månaders medianuppföljning var VGPR + CR-frekvensen 36,3 % med zanubrutinib jämfört med 25,3 % med ibrutinib i kohort 1 och 30,8 % med en patient i CR i kohort 2. Median PFS och OS nåddes inte. Alla biverkningar (AE) såsom diarré (34,7 % v 22,8 %), muskelspasmer (28,6 % v 11,9 %), hypertoni (25,5 % v 14,9 %), förmaksflimmer/fladder

(23,5 % v 7,9 %) och lunginflammation (18,4 % v 5,0 %) var vanligare med ibrutinib jämfört med zanubrutinib. Neutropeni (20,4 % mot 34,7 %) var däremot mindre vanligt med ibrutinib jämfört med zanubrutinib (Dimopoulos MA et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study, J Clin Oncol 2023 Jul 21 Online ahead of print).

nationer med andra läkemedel som förstahandsbehandling har hittills inte visat sig vara mer effektiva än monoterapi, även om kombinationer godkända för akut myeloid leukemi, inklusive venetoclax för närvarande är under utvärdering och ofta används som "salvage" behandling. Behandlingsmålet för MDS med lägre risk är att förbättra

cytopeni, främst anemi, livskvalitet och eventuellt överlevnad. Erytropoes-stimulerande medel (ESA) utgör förstahandsbehandling för anemi och har bättre och mer hållbara svar om de initieras innan ett permanent transfusionsbehov uppstår. Behandling vid ESA-misslyckande eller olämplighet bör skräddarsys till den huvudsakliga sjukdoms-

mekanismen; immunsuppression för hypoplastisk MDS utan högriskgenetik, lenalidomid för lågrisk del(5q) MDS och luspaterecept för MDS med ringsideroblaster. det sistnämnda dock vid detta nummers pressläggning ej prissförhandlat med TLV. (Treatment of myelodysplastic syndromes, Blood 2023 Oct 24 Online ahead of print).

MDS

David Cabrerizo (Stockholm) studerar germline RUNX1-mutationer som leder till familjär trombocytsjukdom med associerad myeloid malignitet (FPDMM), kännetecknad av trombocytopeni, onormal blödningstendens och en förhöjd risk att utveckla MDS och AML i ung ålder. Det är dock inte känt varför eller hur bärare av RUNX1-mutationer har en särskild benägenhet att utveckla myeloida hematologiska maligniteter, men förvärvet och sammansättningen av somatiska mutationer tros initiera och bestämma sjukdomsprogression. I det aktuella arbetet presenteras en ny familjestamtafva som delar en gemensam RUNX1R204*-va-

riant och uppvisar ett spektrum av somatiska mutationer och relaterade myeloida maligniteter (MM). RUNX1-mutationer är associerade med sämre kliniskt resultat; dock utvecklade probanden i denna familj MDS med ringsideroblaster (MDS-RS), klassificerad som en lågrisk MDS. Hans relativt indolenta kliniska förlopp beror sannolikt på en specifik somatisk mutation i SF3B1-genen. Medan de tre huvudsakliga RUNX1-isoformerna har tillskrivits olika roller i normal hematopoes, anses de nu alltmer som involverade i myeloid sjukdom. Gruppen undersökte RUNX1-transkriptionsisoformmönstren hos probanden och hans syster, som bär samma RUNX1R204*-

variant, och har FPDMM men ingen MM. Analyserna visar en RUNX1a ökning vid MDS-RS, som tidigare rapporterats vid MM. Intressant nog identifieras en slående obalans mellan RUNX1b och -c vid FPDMM. Sammanfattningsvis förstärker denna rapport relevansen av somatiska varianter för den kliniska fenotypiska heterogeniteten hos familjer med germline RUNX1-brist och undersöker en potentiell ny roll för RUNX1 isoform ojämvtikt som en mekanism för utveckling av MM (The clinical phenotype of germline RUNX1 mutations in relation to the accompanying somatic variants and RUNX1 isoform expression, Genes Chromosomes Cancer 2023;62:672-677).

Eva Hellström Lindberg (Stockholm) har tillsammans med Norbert Kröger (Hamburg) skrivit en översiktsartikel om MDS. I beslutsfattandet ingår att identifiera risker, symtom och alternativ för den enskilda patienten och att göra en risk-

nyttaanalys. Det enda möjliga botemedlet är som alla vet allogen stamcellstransplantation och även om andelen transplanterade MDS-patienter ökar över tiden på grund av bättre behandling och ökad donatortillgänglighet är en

majoritet inte kandidater för denna intervention. Nuvarande utmaningar omfattar att minska risken för återfall, den främsta orsaken till HSCT-misslyckande. Hypometylerande medel (HMA) utgör förstahandsbehandling för MDS med högre risk. Kombi-

Helna Petterson (Uddevalla) har utfört en studie med syfte att analysera en populationsbaserad MPN-kohort avseende genetiska varianter med prognostiskt värde för att utröna om dessa kan vägleda kliniska beslut. MPN-patienter från Västsverige med diagnos mellan 2008-2013 (n=248) screenades för mutationer i 54 gener associerade med myeloid malignitet. Mutationer i generna SRSF2 och U2AF1 korrelerade signifikant med försämrad total överlevnad men korrelerade

inte till ökad risk för vaskulära händelser, varken före eller efter diagnos. Snarare visade mutationer i dessa gener ett samband med sjukdomstransformation. Flera återkommande genvarianter med allelfrekvens nära 50 % bekräftades vara germline. Ingen av dessa varianter visade sig dock ha en tidigare debut av MPN. Sammanfattningsvis identifierades genmutationer som var oberoende markörer för försämrad överlevnad vid MPN. Detta indikerar behovet av mer

individualiserad bedömning och behandling av MPN-patienter och en bredare genmutationsscreening redan vid diagnos. Detta skulle kunna säkerställa identifieringen av patienter med högriskmutationer tidigt. För att undvika slutsatser från icke-informativa genetiska varianter bör en samtidig analys av normalt cell-DNA från patienter vid diagnos övervägas (The clinical relevance of broad mutational screening of myeloproliferative neoplasms at diagnosis, Front Oncol 2023 Aug 11:13:1190305).

Myelom

Konstantinos Lemonakis (Lund) har studerat prognostisk betydelse av 1q förändringar vid myelom (MM). Amplifiering av 1q (amp(1q); ≥4 1q kopior) har upprepade gånger rapporterats förutsäga ett sämre resultat vid MM, medan effekten av förstärkning av 1q (gain(1q); tre 1q kopior) är mindre tydlig. I arbetet undersöktes överlevnad av MM patienter i relation till amp(1q) och gain(1q) genom

att retrospektivt analysera 346 på varandra följande nydiagnostiserade MM patienter. Av dessa hade 62 (18 %) amp(1q), 97 (28 %) gain(1q) och 187 (54 %) ett normalt antal 1q kopior (no1q). Patienterna med amp(1q) hade en kortare median PFS än de med gain(1q) eller no(1q) (13,1 månader vs. 36,1 månader vs. 25,4 månader, p = 0,005). Treårig OS var 56 % för amp(1q), 76 % för gain(1q)

och 80 % för no1q (p = 0,003). I multivariatanalys var närvaron av amp(1q) oberoende associerad med ett kortare OS (hazard ratio 1,99, p = 0,039), medan gain(1q) inte hade någon negativ effekt på överlevnaden. Våra resultat tyder alltså på att amp(1q) bör betraktas som en högriskavvikelse vid NDMM och att nya behandlingsstrategier bör undersökas för att mildra dess negativa effekt på överlevnad

(Impact of 1q gains on treatment outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in a real-world Swedish population receiving modern treatment, Eur J Haematol 2023;111:391-399).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) har medverkat i en studie som utvärderade säkerheten och immunogeniciteten hos V114 (VAXNEUVANCE), ett 15-valent pneumokockkonjugatvaccin (PCV), givet till allo-HCT-patienter. Dessa fick 3 doser av V114 eller PCV13 (Pneumar 13) i 1-månaders intervall med början 3-6 månader efter allo-HCT. Tolv månader efter HCT fick patienterna antingen PNEUMOVAX 23 eller en fjärde dos av PCV (om de hade kronisk GVH). Säkerheten utvärderades som andelen deltagare med biverkningar.

Immunogenicitet utvärderades genom att mäta serotypspecifika immunoglobulin G (IgG) geometriska medelkoncentrationer (GMC) och opsonofagocytisk aktivitet (OPA) geometriska medeltitrar (GMT) för alla V114-serotyper i varje vaccinationsgrupp. Totalt 274 deltagare registrerades och vaccinerades i studien. Andelen deltagare med biverkningar och allvarliga biverkningar var generellt jämförbara mellan interventionsgrupperna, och majoriteten av biverkningarna i båda grupperna var av kort varaktighet och mild

till måttlig intensitet. För både IgG GMC och OPA GMT var V114 generellt jämförbart med PCV13 för de 13 delade serotyperna och högre för serotyperna 22F och 33F vid dag 90, stödjande användningen av V114 hos allo-HCT-mottagare (Wilck M et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM), Clin Infect Dis 2023;77:1102-1110).

Per har också i en EBMT studie studerat Epstein-Barr-virus-positiv (EBV+) post-transplant lymfoproliferativ sjukdom (PTLD), ett extremt sällsynt och aggressivt tillstånd som kan uppstå efter allogen hematopoietisk celltransplantation (HCT) på grund av immunosuppression. Ungefär hälften av fallen med EBV+ PTLD återfaller eller är refraktära (R/R) mot initial rituximab-innehållande behandling. Det finns begränsade behandlingsalternativ och ingen standardvård för patienter med R/R EBV+ PTLD, och lite är känt om deras behandlingshistoria och resultat. En multinationell, multi-

center, retrospektiv kartgranskning av patienter med R/R EBV+ PTLD efter HCT beskriver patienters demografiska och sjukdomsegenskaper, behandlingshistoria och total överlevnad (OS) från rituximabsvikt. Bland 81 patienter som fick initial behandling med rituximab som monoterapi (84,0 %) eller i kombination med kemoterapi (16,0 %) var mediantiden från HCT till PTLD-diagnos 3,0 månader och median OS för dessa R/R patienter var 0,7 månader. Trettiosex patienter fick en efterföljande behandlingslinje. De vanligaste dödsorsakerna var PTLD (56,8 %), graft-versus-host-sjukdom (13,5 %) och behandlingsrelaterad dödlighet (10,8 %).

I multivariatanalys var tidig PTLD-debut och bristande svar på initial behandling associerade med dödlighet. Denna studie visar att prognosen för patienter med R/R EBV+ PTLD efter HCT fortfarande är mycket dålig, vilket framhäver det akuta otillfredsställda medicinska behovet av förbättrade terapier för denna patientpopulation (Socié G et al. Outcomes for patients with EBV-positive PTLD post-allogeneic HCT after failure of rituximab-containing therapy, Bone Marrow Transplant 2023 Oct 21 Online ahead of print).

I ett annat parallellt arbete som **Per** medverkat i fastställdes det nuvarande tillvägagångssättet

för EBV-drivna komplikationer efter transplantation i samband med övervakning, diagnos,

prevalens och behandling vid EBMT-transplantationscentra. Rutinmässiga serologiska tester

hos patient och donator innan HCT utförs på 95,5 % av centra. Pretransplantation EBV-DNA testas rutinmässigt på alla patienter vid 32,7 % av centra. Övervakning av EBV-infektion är möjlig hos 98,2 % centra, inklusive 66,7 % centra som använder standardiserad PCR. Regelbunden ost-HCT övervakning utförs hos alla patienter vid 80,5 % av centra. Anti-EBV-profylax med rituximab används på 12,4 % av centra. Frekvensen av csEBV-DNA-emi var 7,4 % (vuxna: 6,2 %, barn: 12,6 %). PCR-tröskeln som användes för att

starta förebyggande behandling var differentierad mellan centra. Frekvensen av EBV-PTLD var 1,6 % (vuxna: 1,3 %; barn: 3,5 %). Förstahandsbehandling av EBV-drivna komplikationer var rituximab och minskning av immunosuppressiv terapi. Frekvensen av misslyckande av första linjens förebyggande behandling var 12,0 %. EBV-specifika virus-specifika T-lymfocyter fanns tillgängliga på 46,0 % av centra. Ett antal nya experimentella behandlingar gavs till 28 patienter med resistent/refraktär PTLD. Sammanfattningsvis minskade

prevalensen av EBV-DNA-emi och EBV-PTLD under perioden 2020-2021 jämfört med historiska data. Nya trender (rutinmässig screening före transplantation för EBV-DNA, bredare tillgång till VST, nya experimentella terapier) observerades i hanteringen av EBV-infektion efter allo-HCT (Styczynski J et al. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNA-emia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of Infectious Diseases Working Party EBMT, Bone Marrow Transplant 2023 Oct 23 Online ahead of print).

Thomas Silfverberg (Falun) har intresserat sig för den växande evidensbasen som stöder användningen av autolog hematopoietisk stamcellstransplantation (aHSCT) för behandling av skovvis förloppande multipel skleros (RRMS), men denna behandling har ännu inte integrerats i de flesta nationella kliniska riktlinjer. Syftet med denna studie var att bedöma effektivitet och säkerhet när aHSCT implementeras i rutinsjukvård. 231 patienter bedömdes och den slutliga analysen inkluderade 174 RRMS-patienter som behandlats med aHSCT i Sverige före 1 januari 2020. Effekten utvärderades genom att utföra

en retrospektiv analys av prospektivt insamlade data från det svenska MS-registret. Procedurrelaterad säkerhet utvärderades genom att analysera data från elektroniska patientjournaler som täckte en period av 100 dagar efter aHSCT. Med en medianuppföljningstid på 5,5 år var Kaplan-Meier-estimat för inga tecken på sjukdomsaktivitet 73 % vid 5 år och 65 % efter 10 år. Av de 149 patienterna med funktionsnedsättning vid behandlingsstart förbättrades 80 (54 %), 55 (37 %) var stabila och 14 (9 %) försämrades. Det genomsnittliga antalet biverkningar per patient var 1,7 för grad 3-händelser och 0,06 för grad

4-händelser. Febril neutropeni var den vanligaste biverkan och sågs hos 68 % av patienterna. Ingen behandlingsrelaterad dödlighet noterades. Behandling med aHSCT för RRMS är associerad med frihet från sjukdomsaktivitet hos en majoritet av patienterna, med acceptabla biverkningar. Denna procedur bör betraktas som en standardvård för patienter med mycket aktiv RRMS (Haematopoietic stem cell transplantation for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden: an observational cohort study, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2023 Sep 25 Online ahead of print). Red.

BOSULIF® (bosutinib) för behandling av Ph+ KML¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé.

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

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

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

Varningar och försiktighet: Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, 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.

PP-BOS-SWE-0151, Apr-2022

 **Bosulif®**
bosutinib tabletter