

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2024 årgång 36



Rapporter från ASH
Hematologisk historia
Konst på sjukhus

TECVAYLI® (teklistamab)

REKOMMENDERAS NU AV NT-RÅDET¹

NT-rådets rekommendation till regionerna är: TECVAYLI® kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.^{1,2}

Förutsatt att:

- dosering/utglesning av TECVAYLI® sker i enlighet med rekommendation från vårdprogramgruppen för multipelt myelom.^{1,2}
- regionerna ansvarar för att de patienter som behandlas med TECVAYLI® registreras så att insättning, behandlingsfrekvens och dos kan följas upp.¹

TECVAYLI® – den första godkända bispecifika antikroppen som omdirigerar T-celler genom att rikta sig mot antigenet BCMA och CD3-receptorer^{2–4}



ORR var 63% i den totala populationen^a efter 23 månaders uppföljning i MajesTEC-1-studien^{3,5}



Mer än **varannan patient^b** (59,4%) med RRMM uppnådde VGPR eller bättre med TECVAYLI®^{2,3,5}



Säkerhetsprofilen för TECVAYLI® **var hanterbar^b** i MajesTEC-1-studien^{2,3,5}

 **Janssen Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen-Cilag

a. n=165. b. 1,2% av patienterna avbröt behandlingen pga biverkningar. Utsättningarna skedde pga adenoviruspneumoni av grad 4 och progressiv multifokal leukoencefalopati av grad 4.²
Referenser: 1. NT-rådets rekommendation TECVAYLI; <https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsidea/produktinfo/tecvayliteklistamab>. 2. TECVAYLI® (teklistamab), produktresumé 12/2023, www.fass.se. 3. Moreau P *et al. N Engl J Med* 2022; 387(6):495–505. 4. Kumar, S. *et al. Blood Cancer Journal*, 2022: 12(6), 98. 5. van de Donk *NWCJ et al. Poster 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*; 2–6 juni, 2023; Chicago, IL, USA.

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad övervakning.

TECVAYLI® (teklistamab), R, EF, L01F. IgG4-PAA bispecifik antikropp, injektionsvätska, lösning (injektionsvätska). **Beredningsform och styrka:** 3 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 10 mg/ml för subkutan administrering samt 1,7 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 90 mg/ml för subkutan administrering. **Indikationer:** TECVAYLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Varningar och försiktighet:** TECVAYLI kan orsaka cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera nedsatt hjärtfunktion, andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt, och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TECVAYLI inledas enligt dosupptrappningsschemat och premedicinering (kortikosteroid, antihistamin, antipyretika) ska administreras före varje dos i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) uppkom efter behandling med TECVAYLI. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS eller neurologisk toxicitet uppkommer. På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att inte köra bil eller hantera tunga maskiner under dosupptrappningsschemat för TECVAYLI och under 48 timmar efter avslutad dosupptrappningsschema för TECVAYLI. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI. Nya eller reaktiverade virusinfektioner har uppkommit under behandling med TECVAYLI. Även progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Immunglobulinnivåer ska övervakas under behandling med TECVAYLI. Reaktivering av hepatit B-virus kan uppkomma hos patienter behandlade med läkemedel riktade mot B-celler. Patienter med tecken på positiv HBV-serologi ska övervakas för kliniska tecken och laboratorietecken på reaktivering av HBV när de får TECVAYLI. TECVAYLI rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till kvinnor utan effektivt preventivmedel. Kvinnor bör ej amma under pågående behandling samt 5 månader efter avslutad behandling med TECVAYLI. Män som behandlas med TECVAYLI och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod. **Pris:** TECVAYLI rekommenderas av NT-rådet i monoterapi, i enlighet med indikation ovan. TECVAYLI ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, vaccinationer, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 12/2023. Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden. CP-352275

Janssen-Cilag AB | Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Phone: + 46 (0)8-626 50 00 | E-post: jacse@its.jnj.com | Web: janssen.com/sweden

OHE

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

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

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

Styrelsen

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

Lovisa Wennström (ordförande elect)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
E-post: [lovisa.vennstrom\(a\)vregion.se](mailto:lovisa.vennstrom(a)vregion.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
På gång i föreningen	10
Hema hos	11
Nya och uppdaterade vårdprogram	13
Rapport från myelomgruppen	16
Svenska KLL gruppen 20 år	18
Nordisk Waldenströmgrupp bildad	19
Svenska presentationer på ASH	20
Reserapporter från ASH	31
Ny hematologiprofessor i Linköping	37
Konst på sjukhus – Falu lasarett	39
Kromosombandningstekniken i begynnelsen – tillkortakommanden och triumfer	43
”Vi har något nytt. Vill du vara med?”	49
Reserapport från ISTH 2023	50
Reserapport MDS Foundation 2023	53
Rapport från SK kurs cytostatika	54
Avhandlingar	55
Aktuella artiklar	57
Kalendarium	62

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

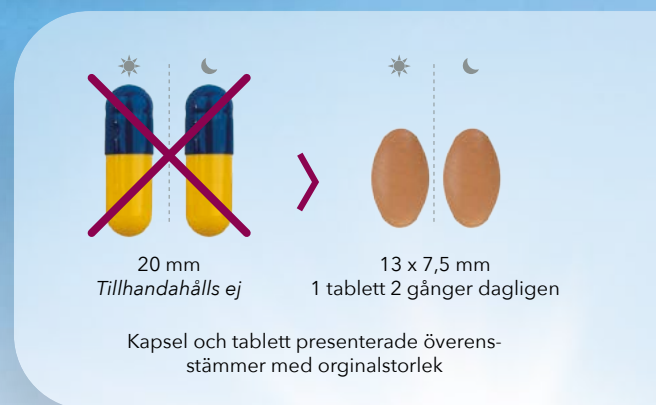
Nu subventionerad som ensam behandling för patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV-gen eller med kromosom-avvikelsen 11q-deletion.¹

▼ 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-reakivering 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



Ledare



Det är alltid ett privilegium att som SFH representant gå runt på ASH mötet och träffa alla begåvade svenska forskare som presenterar sina resultat. I år lyste tyvärr våra KLL- och lymfomforskare med sin frånvaro, vad jag förstår hade de redan presenterat sina senaste rön i Lugano respektive Boston. Bland alla intressanta nyheter dyker det ibland upp ett bidrag som gör att man berörs särskilt mycket, denna gång med skam och upprördhet. Jag uppmanar alla att ta del av Gunnar Larfors poster om myelombehandling i förhållande till ekonomi och utbildning. Det är lindigt uttryckt en veritabel skandal att myelompatienter med lägre utbildningsnivå och sämre ekonomi behandlade 2008-2021 i Sverige har en halverad överlevnad jämfört med patienter med högre utbildning/bättre ekonomi. Orsaken synes vara ett val av äldre mediciner och lägre antal stamcellstransplantationer. Detta måste mana till eftertanke på alla kliniker i landet där myelompatienter behandlas! Denna mycket viktiga studie och övriga svenska presentationer beskrivs i korthet och SFH:s stipendiater rapporterar om sina intryck om myelom respektive allogen stamcellstransplantation.

Den för de flesta deltagarna mest imponerande presentationen under ASH gavs av Katy Rezvani, MD Anderson, som erhölet E Donnell Thomas prize för sin forskning om NK CAR celler. Från en enhet fruset cord blood erhåller gruppen 120 terapeutiska doser till en kostnad av 600 dollar/enhet. Behandlingen orsakar varken CRS eller ICANS. Utvecklingen går i en rasande takt med skapandet av multifaktoriella CARs som ökar deras persistens, kopplas till andra ytproteiner som undviker att de avdödas, kopplas till andra effektorsubstanser som ex BITEs mm. Studier pågår som behandling av en lång rad maligniteter som Hodgkin, kutana T-cellslymfom, KLL, myelom, AML, pancreascancer, ovarialcancer, lungcancer, glioblastom mm. I dessa tidiga studier av extremt avancerade patienter ses mycket imponerande korttidsresultat. En vanlig kommentar bland kollegor som lyssnade var att CAR NK celler om de håller vad de lovar blir ett Nobelpris i framtiden.

I detta nummer av OHE finner du två artikelserier. En handlar om den livgivande konsten på våra sjukhus där Thomas Silfverberg från Falun är förste skribent. Thomas ger även en intressant bak-

grund där den vetenskapliga effekten av konst inom vården beskrivs, viktiga data som en konstnörd som jag själv inte kände till. Den andra serien som startade i förra numret med Jan Westin's betraktelse av fortbildningsdagarna handlar om hematologi i ett historiskt perspektiv. Jag är mycket glad och tacksam att två av svensk hematologis "tungviktare" professor Gösta Gahrton och professor Jan Palmblad utan minsta tvekan har nappat på "erbjudandet" att lämna bidrag. Rekommenderas som "obligatorisk" läsning för alla som är intresserade av cancergenetik eller driver någon som helst laborativ forskning.

Förutom detta kan du även ta del av det som är på gång i SFH, uppdaterade vårdprogram, en rapport från myelomgruppen, aktuella avhandlingar och artiklar, samt ett par reserapporter. Redaktionen önskar som vanligt trevlig läsning.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Nytt poddavsnitt IGHV vid KLL



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

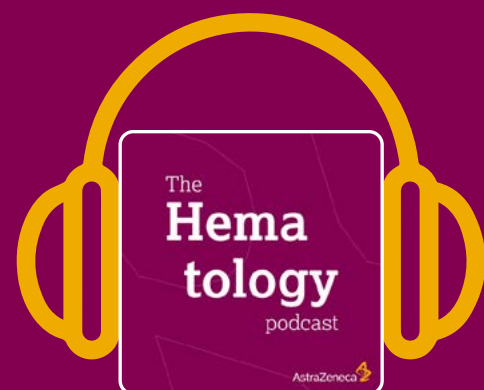


Dr Richard Rosenquist Brandell,
professor, ÖL i klinisk genetik vid KI
och Karolinska Universitetssjukhuset
i Stockholm

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

Kyprolis® (karfilzomib)



Indikationer: KYPROLIS® i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.

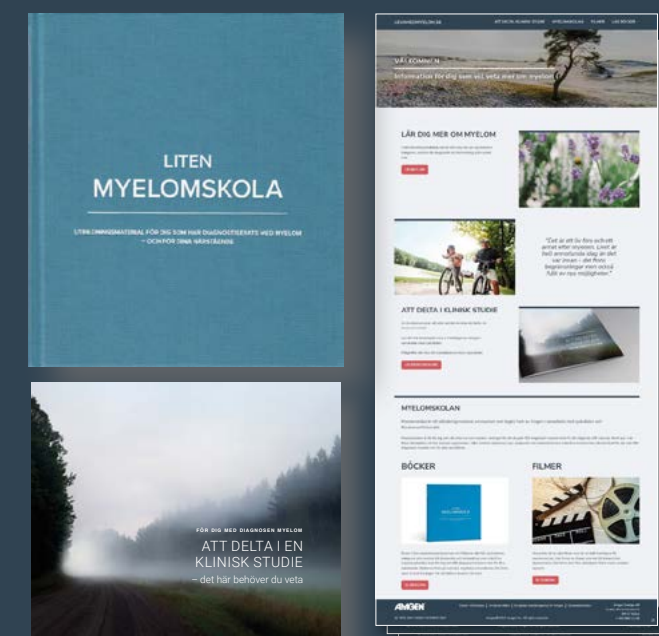
KYPROLIS® (karfilzomib) Rx, Ej förmån, ATC-kod: L01XG02.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: KYPROLIS i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. Kontraindikationer: Eftersom KYPROLIS administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om ytterligare kontraindikationer. Datum för översyn av produktresumén: December 2023. För mer information, läs fullständig produktresumé på www.fass.se.

levamedmyelom.se

LEVAMEDMYELOM är en informationssida om myelom. Här kan du ta del av "Liten myelomskola" och annat material som kan vara ett stöd i livet med myelom.



skanna för att komma till websidan där du kan läsa mer och beställa material!



AMGEN

Göteborgs Hematologidagar är kvar i minnet som höjdpunkt av det gångna året.

Men redan drabbas alla önsningar om ett "Gott nytt år" av ett Sverige-övergripande hot: ekonomiska krisen inom offentlig verksamhet.

Personalstyrka och budget ska minska med X % och åtgärdskraven är olika i de 21 regionerna (och även i de 290 kommunerna) - men detta skall alltid ske med bibehållen kvalitet och förbättrad prestation och tillgänglighet. Verksamhetschefer ska i första hand göra kloka, men även smärtsamma beslut. Men glöm inte: "Det äts inte lika varmt som när det tillagas". Vi har goda argument mot allt för stora ingrepp i våra verksamheter.

Hematologin måste anses som systemkritiska enheter, där allt för mycket påverkan utifrån kan leda till allvarliga, synliga konsekvenser för klinikens resultat. Vi behöver ägna oss åt kloka kliniska val i vad vi behöver göra för patientens bästa, för att förlänga liv med bibehållen god livskvalitet.

Här har tex dokumentationsarbetet som INCA (Informationsnätverk för Cancervården) med BCR (blodcancer)-registret och EBMT registret ProMISe (Project Manager Internet Server) en central betydelse. Blodcancerregistret är under permanent utveckling och även om det kräver mycket administrativt arbete behöver vi även inom användningen av nya läkemedel samla information om hur det går för våra patienter och vad som ska vara den mest lämpliga behandlingen. I ProMISe har redan registrerats > 800 000 patienter som har genomgått stamcellstransplantation och > 6 500 patienter som är CAR-T-cellsbehandlade vid >7 00 centra.

Det krävs mycket inom hematologi för att hålla sig a-jour. Anställningsstopp och rese- respektive utbildningsrestriktioner i olika regioner ska därför användas varsamt. På olika kliniker i landet är en generationsväxling på gång och erfarenheter av tidigare perioder av anställningsstopp har visat att detta kan förorsaka ogynnsamma ålderspyramider inom vissa enheter. Vi behöver våga säga ifrån och inte acceptera en försämring av arbetsmiljön. Vidareutbildningen ska inte endast ske på kammaren hemma. Och det gäller för hela teamet. Utbildningsaktiviteter för att utveckla hematologiska vården för sjuksköterskor och läkare är nödvändiga och kan ge en ännu starkare vi-känsla.

Under våren fortsätter vi vårt arbete inom styrelsen med vårt internat och mötet med diagnosgrupperna. Hur blir goda idéer, kloka kliniska val verklighet i vår vardag? Vad i våra rutiner, vad i våra vårdprogram är nödvändigt för bra vårdkvalitet? Vi som tar hand om patienter blir inte särskilt många fler, därför behöver vi arbeta annorlunda.

Förändringsarbete kräver tålamod och uthållighet.

Trevlig vår önskar
Franz Rommel
Ordförande



imbruvičá® + venetoklax
(ibrutinib)

IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Läs mer på
Janssenmedicalcloud.se

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}



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-imbruvičá-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html (08/25 2023)

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinasshämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).
Beredningsform och styrka: Kapsel: Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart blåck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Tablett:** 140 mg filmdragerade tablett Gul-gröna till gröna runda tablett (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. 280 mg filmdragerade tablett Lila avlånga tablett (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. 420 mg filmdragerade tablett Gul-gröna till gröna avlånga tablett (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. 560 mg filmdragerade tablett Gula till orange avlånga tablett (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "560" på andra sidan. **Indikationer:** IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med 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 administreringsätt:** 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 hjärtrytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiditeter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takyarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtrytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvičá 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 kemoinmunoterapi. 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

pharmacyclics®
An AbbVie Company

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

På gång i SFH!

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

Hematologidagarna i Gävle 2-4/10

Se till att göra plats i kalendern för årets Hematologimöte! Lokalt ansvarig Helena Gustafsson och utbildningsutskottet arbetar med att fylla dagarna med hematologiska nyheter. Varmt välkomna.

Fortbildning av specialister

Vid årsmötet 2023 lyftes frågan om fortbildning av specialister. Styrelsen jobbar vidare aktivt med frågan och hoppas, utöver den digitala föreläsningsserien och Hematologidagarna, kunna erbjuda någon form av återkommande state-of-the-art eller diagnosspecifika uppdateringar framöver. Vi jobbar på format och upplägg.

EHA

Föreningen fortsätter att vara en del av EHA. Som den nogsamme har noterat erbjuds dock inte någon "EHA-exam" i Sverige i år pga. tidigare litet intresse men vi hoppas att från nästa år kunna erbjuda stipendier till dem som vill skriva denna tentamen på plats i anslutning till EHA. Roza Charieti har tackat ja till att vara EHA-länk och adjungerad till styrelsen under året för att jobba vidare med dessa frågor.

Digitala föreläsningsserien

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

Diagnosgruppsordförandemöte

En av SFHs viktigaste uppgifter är att samla och stötta diagnosgrupperna. I mars har vi det årliga diagnosgruppsordförandemötet då vi träffas för att diskutera övergripande frågor, kalibrera oss och lyfta framtida möjligheter och utmaningar. Gruppen för Benign Hematologi är nu etablerad och har precis tagit fram ett nytt vårdprogram för sickel-cellsjukdom som publiceras i dagarna. Stort tack Christian Kjellander och alla inblandade.

ST-utbildning

Med återkoppling från alla kursdeltagare jobbar ST-utskottet, under ledning av Daniel Moreno Berggren, aktivt med att förnya och förbättra kursutbudet för ST-läkare. Nu senast har kursledare Oscar Lindblad planerat, genomgående lagt om innehållet, samt tillfört nya delar såsom sjuksköterskeperspektivet i kursen Antitumoral läkemedel. Kursen innehöll många expertföreläsare och fick mycket gott betyg av deltagarna.

Vi hoppas under året också inventera antalet ST-läkare för att bilda oss en uppfattning om återväxten av hematologer och hur kommande behov av specialister ska lösas.

Stipendier

SFH har glädjen att även 2024 kunna satsa på stipendier och hoppas återigen på många sökande. Det finns fortfarande stipendier med löpande ansökningstid kvar att dela ut - så om du önskar åka på ett möte, askultation eller kongress – läs mer på hemsidan.

SFHs hemsida

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

Emma Lennmyr,
sekreterare SFH

Hema hos några frågor till...



Petter Willner Hjelm
Specialistläkare
Universitetssjukhuset i Linköping

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En ung kvinna med uttalad pancytopeni, myeloida mutationer och en väldigt konstig benmärg.

Vad var det om fick dig att välja hematologi?

En blandning av livsomständigheter och bananskal som det väl ofta är. Min morfar dog under induktionsbehandling av AML när jag var 11 år och det bar jag med mig genom uppväxten. Det gjorde att hematologi kändes lite mer än de andra ämnena under läkarutbildningen. Det var dock inte självklart. Min bärande tanke under större delen av utbildningen var primärvård men sedan kom AT och då hade jag en väldigt dålig upplevelse av primärvård och en väldigt bra upplevelse av invärtesmedicin. När jag sedan träffade min blivande chef Franz på en föreläsning i slutet av AT så var saken klar.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Jan Samuelsson, min handledare under ST och fortfarande mitt bollplank i alla komplicerade frågor.



Johanna Abellsson
Överläkare
Uddevalla sjukhus

Min senaste patient

Det var en patient med systemisk mastocytos och svår getinganafylaxi. Under en mottagningsdag ser jag patienter med myelom, lymfom, akuta leukemier och MPN. Som representant för systemisk mastocytos i västra sjukvårdsregionen har jag dock ett 60 tal mastocytospatienter på min PAL mottagning.

Vem var det som fick dig att välja hematologi

Det var till stora delar Björn Andreasson, överläkare Uddevalla sjukhus. Som kandidat var hematologi bland det svåraste och sorgligaste jag varit med om. Innan AT hade jag ett vikariat på medicinkliniken under en månads tid och på morgonmötet första dagen visade det sig att hematologavdelningen saknade underläkare. Björn inspirerade mig med sitt engagemang och sitt fina bemötande. Att han sedan därefter, så fort vi sågs, frågade när jag kom tillbaka var helt avgörande. Stort tack till Björn som introducerade mig till den absolut bästa specialiteten.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Svår fråga. Mina kollegor, men också mina patienter påverkar mig dagligen och får mig att utvecklas som doktor.

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

Jag tror att vi behandlar AML med jättelånga bokstavskombinationer precis som myelom och lymfom och förhoppningsvis kan vi då bota lite fler patienter eller i alla fall ge längre remissioner med hanterbar toxicitet.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att man får vara med väldigt varierande människor i deras svåraste stunder men att det ändå ofta kan vara så avspända och trevliga möten.

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

Jag kan inte säga att jag fått någon särskilt udda fråga som jag bär med mig. Däremot pratar jag om en hel del udda ämnen med mina patienter, särskilt under benmärgsprovtagning. Den politiska situationen i Centralamerika på improviserad gymnasiespanska hör till mina mer udda stunder i yrket.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Det beror väl lite på vilken roll man har och jag tror att ett hematologiskt team på ett större sjukhus kan rymma ganska olika personligheter som kompletterar varandra. Med det sagt så tror jag att det är bra om man är pigg och på hugget men samtidigt kan sitta lugnt när det stormar.

Du får 6-månader ledigt, vad gör du?

Åker till en lugn plats vid havet med lagom varmt väder så att jag kan ta med min lilla hund. Kanske Galicien i norra Spanien. I bilen har jag en massa bra böcker som jag redan läst och ett par surfbrädor.

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

Jobba tillräckligt passionerat för att bli duktig men inte så passionerat att du bränner ut dig och försök att suga åt dig kvalificerade arbetsuppgifter och duka en del tråkjobb och alltför bråkiga patienter.

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

Min morfar, Stig Willner, som på sin tid var en framgångsrik barnortoped. Det hade varit fint att få träffas nu och utbyta erfarenheter av livet och yrket.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag tror att vi kommer ha ytterligare mer målstyrd behandling och förhoppningsvis bättre överlevnad och mindre biverkningar. Sen tror jag att AI kommer att vara en del av vår vardag vare sig vi vill det eller ej.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att vi kan rädda väldigt svårt sjuka patienter med läkemedel vi för ett antal år sedan inte trodde var möjliga ens i fantasin.

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

Det var en ung tjej som nyligen frågade om hon istället för cellgiftsbehandling mot ett nydiagnostiserat Hodgkinlymfom kunde ta bidrottninggift istället.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Jag tror att många olika egenskaper är viktiga för att bli en bra hematolog. Att ha ett genuint intresse för sina patienter och en vilja att hela tiden vilja lära sig nytt tror jag är bland de viktigaste.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du då?

Först skulle jag vilja resa runt på Nya Zeland och därefter läsa någon rolig kurs på universitetet som inte alls har med medicin att göra.

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

Oroa dig inte så mycket. Du kommer lära dig med tiden. Fråga dina kollegor mycket och lyssna på dina patienter så kommer det gå bra.

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

Min farmor som jag saknar väldigt mycket och gärna skulle vilja dela en kopp te med honung i.

Rättelse

I artikeln om Jacob Odeberg i förra numret föll ordet tidigare bort, det skall stå: Jacob Odeberg, professor vid KTH/SciLifeLab och tidigare specialistläkare vid Koagulationsmottagningen, Solna.

Uppdaterade vårdprogram

AL-amyloidos

Vårdprogrammet för AL-amyloidos har uppdaterats med ett kvalitetsregister 7 februari 2024.

Samtliga fall av systemisk AL-amyloidos (inte lokaliserad) ska rapporteras i formuläret för AL-amyloidos som ligger under Myelomregistret i INCA. Patienter diagnostiserade från 1 januari 2024 ska anmälas. Anmälan görs i nuläget endast vid diagnos. Om patienten även har symtomatiskt myelom med CRAB-kriterium ska formuläret för både myelom och AL-amyloidos fyllas i. Däremot ska AL-amyloidos med > 10 % plasma-celler inte anmälas som myelom om CRAB-kriterium saknas. Dessa patienter ska alltså inte rapporteras som AL-amyloidos och asymtomatiskt myelom utan bara registreras som AL-amyloidos. Eftersom AL-amyloidos inte anmäls till Cancerregistret krävs det att rapportering sker spontant.

AML

Vårdprogrammet för AML har uppdaterats 15 december 2023. De största förändringarna är:

- Rekommendation om att använda ELN 2022 riskstratifiering som ny standard.
- Diagnoskriterier baseras på WHO 2017 kriterier med tillägg av WHO 2022 och ICC 2022 tills dessa är synkroniserade till en diagnostisk klassifikation i framtiden.
- MRD-kapitlet har uppdaterats och nu omnämns möjligheten att använda FLT3-ITD som komplementär MRD-markör med djupsekvensering i utvalda fall.
- MRD-uppföljning efter allo-hSCT förlängs till 24-månader efter transplantation.
- Kapitlet om allo-hSCT har uppdaterats och där betonas värdet av kontakt med allo-hSCT-centra så tidig som möjligt angående möjligheten för allo-hSCT samt tidig identifiering av donator och så snabb som möjlig allo-hSCT.
- AML med biallelisk TP53-mutation och komplex karyotyp har extremt dålig prognos även efter allo-hSCT, varför allo-hSCT bör utföras restriktivt och endast i väl selekterade fall.

Hudlymfom

Vårdprogrammet för hudlymfom har uppdaterats i 2 versioner under 2023 och nu fastställts 9 januari 2024.

Vårdprogrammet gäller för hudlymfom hos vuxna. Det har kommit två nya klassifikationer för lymfom 2022 som även påverkar klassifikationen av hudlymfom^{1,2}. Enligt nationell överenskommelse i Sverige kommer dock WHO's fjärde klassifikation av lymfom fortsatt att användas, men där det är aktuellt kommer patologen i PAD-svar att även ange de nya klassifikationerna. Övriga nyheter är:

- I denna version av vårdprogrammet har texten om mogamulizumab uppdaterats då NT-rådet har omprövat den tidigare rekommendationen. NT-rådets rekommendation från 231221 är att mogamulizumab kan användas till patienter i avancerad sjukdomsfas med stort lidande vid mycosis fungoides (stadium IIIA-B och IVA-IVB) och Sézarys syndrom, om andra alternativ saknas. NT-rådet rekommenderar att beslut om insättande av mogamulizumab bör diskuteras på nationell multidisciplinär konferens (MDK).
- I övrigt har förtydliganden gjorts gällande topikal klormetin gel, retinoider, brentuximab-vedotin, helkroppsbestrålning med elektroner, och avslut av uppföljning.

Referenser

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-53.

KLL

Vårdprogrammet för KLL har fastställts av RCC 23 januari 2024

- Vid primärbehandling och påvisad del(17p) och/eller TP53-mutation, del(11q) eller omuterad IGHV gen rekommenderas behandling med målriktade terapier (BTK hämmare eller BCL2 hämmare + CD20 antikroppar) eftersom kemoimmunoterapi är mindre effektivt för dessa patienter. Individuell bedömning görs om tidsbegränsad behandling med BCL2 hämmare + CD20 antikroppar eller till vidare behandling

med BTK-hämmare är mest lämpligt. Kemoimmunterapi kan fortfarande övervägas vid muterad IGHV gen.

- I denna version av vårdprogrammet är subventionsinformationen borttagen, då samtliga BTK hämmare har näst intill alla indikationer subventionerade.
- Vid recidiv- och relapsbehandling är målrikta behandlingar förstahandsval. Eftersom behandlingsmöjligheterna ökat med införande av olika behandlingar med olika effekt och biverkningsspektra, så är noggrann individuell bedömning inför både primärbehandling och relapsbehandling viktigt.
- KLL-sjukdomen och de behandlingar som ges leder till nedsatt immunförsvar och risk för svåra infektioner. KLL patienter svarar dessutom sämre på vaccinationer och bör vaccineras så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet. Hög beredskap måste finnas för att omhänderta och förebygga infektionskomplikationer. Behandling bör därför endast ges av enheter med sådan kapacitet. Ett tillägg av herpesprofylax vid V + CD20 antikroppar har även gjorts.

Myelom

Nationella vårdprogrammet för myelom Version 3.2 är uppdaterat per den 13/1 2024. Uppdateringarna är:

- Skelettröntgen har tagits bort från rekommendationerna.
- Rekommendationer för att utvärdera den genetiska avviken 1q21 har lagts till, inklusive att ange procentandelen (%) celler i svaret.
- Ett nytt kapitel om MGRS (M-komponent med renal signifikans) har lagts till.
- Frailty-bedömning har tillagts, tillsammans med råd om dosminskningar för olika preparat. Primärbehandlingsrekommendationer för äldre har förtydligats, och konsolideringsbehandlingar har reviderats. Underhållsbehandlingsdelen har också reviderats och förtydligats.
- Revidering av återfallskapitlet inklusive uppdaterade referenser och nyare studier. Uppdateringar av NT-rådsbeslut har inkluderats, och Car-T och bispecifika antikroppar har fått ett eget stycke. Rekommendationer kring BCMA-CD3 bispecifik antikroppsbehandling har lagts till i enlighet med NT-rådets rekommendationer.

- Rekommendationer om perorala behandlingsregimer i senare linjer har också tillagts.
- Behandlingsregimerna har korrigerats för att bättre motsvara klinisk rutin.
- Uppdateringar av infektionsprofylax och vaccinationer i enlighet med nya rekommendationer har inkluderats. Det finns också en uppdatering gällande DOAC under venös tromboembolism enligt nya riktlinjer.
- Omvårdnad och rehabilitering har reviderats och flyttats för bättre organisering.
- Kvalitetsindikatorer har uppdaterats enligt tidigare beslut från januari 2022, och vårdprogramsgruppen har också uppdaterats.

PNH

Från 1 januari 2024 finns ett nytt avtal avseende komplementhämmare vid PNH. Detta avtal innebär betydande kostnadsreduktion vid användning av biosimilaren Bekemv® (ekulizumab) i stället för Soliris® alternativt Ultomiris®. Detta innebär att vi rekommenderar att alla patienter som idag behandlas med dessa preparat bör bytas till Bekemv. Skulle det finnas mycket specifika skäl att ej byta får detta diskuteras med Svenska PNH-gruppen. Vid byte från Soliris till Bekemv sker detta utan uppehåll eller förändring av dos. Vid byte från Ultomiris till Bekemv rekommenderas att starta med Bekemv 6 veckor efter sista dosen Ultomiris.

T-cellslymfom

Vårdprogrammet för T-cellslymfom har uppdaterats och fastställts 24 oktober 2023. Förändringar jämfört med tidigare version är;

- Kapitlet om T-lymfoblastlymfom har avlägsnats då behandlingen numera beskrivs i vårdprogrammet för ALL.
- Follikulärt T-hjälparcelllymfom (TFH-TCL) introduceras som samlingsbegrepp för lymfom med ursprung i follikulära T-hjälparceller inklusive AITL.
- Möjligheten att inkludera azacitidin i behandlingen av vissa T-cellslymfom i recidivsituationer omnämns.
- Handläggning av bröstimplantatsassocierade T-cellslymfom beskrivs i mer detalj.

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

Myelomregistret 2024;

Start av AL-Amyloidos registrering och andra nyheter

En verkligen stor nyhet för alla blod-register 2024 är att SKR nu har beslutat att varje delregister nu är ett självständigt register. Myelomregistret kommer fortsatt administreras av RCC Väst, som också har det delegerade CPUA ansvaret. Om det kommer resultera i förbättring i finansieringen återstår att se.

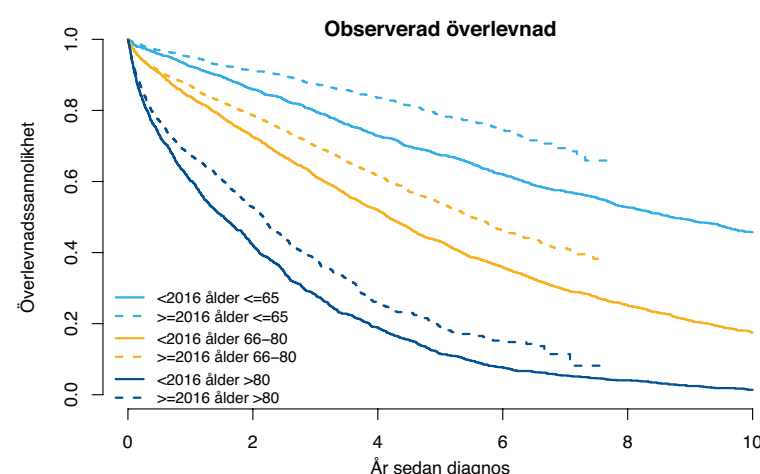
Under 2024 kommer även Myelomregistret genomföra en validering av variabler i diagnos- och behandlingsblankett. Utvalda sjukhus kommer kontaktas med en lista på patienter vars registerugifter skall valideras, och en ersättning per patient kommer utgå så vi är tacksamma om man kan rekrytera en lokal medarbetare som ej själv är inrapportör. En Valideringsrapport kan förhoppningsvis presenteras Q4 2024. Ledare för Valideringsprojektet är Love Tättning, Linköping.

Vi kan nu presentera en diagnosblankett för AL-Amyloidos som ligger inbäddad i Myelomregistrets Anmälan 1 där de viktigaste kliniska karakteristika vid AL-Amyloidos samlas in. Syftet är att förbättra kunskapen om denna sällsynta plasmacellssjukdom och vi räknar med att man borde kunna fånga ca 100 fall per år, med start 1/1 2024. Vår förhoppning är att kliniker som handlägger AL-amyloidos spontant kan rapportera alla fall av AL-Amyloidos på samma ställe som man rapporterar myelom och plasmacytom. Ledare för arbetet med AL-Amyloidosregister är Sara Rosengren, Uppsala. Den första utbildningen för inrapportörer hölls 29 januari digitalt och manual och variabelista ligger nu på hemsidan. (Cancercentrum.se/kvalitetsregister/dokument).

I Kvalitetsregisterrapporten 2023 för myelom hittar man 11.370 patienter med diagnos 2008-2022 inklusive plasmacytom och plasmacellsleukemi. Med en medianålder på 73 år är myelompatienter (MM) i Sverige äldre än rapporterat internationellt, med 62 % 70 år eller äldre och 23 % > 80 år vid diagnos. I ett samarbete med det Danska Myelomregistret har vi vetenskapligt rapporterat > 10.000 MM patienter där man ser att prevalensökningen ffa. utgörs av patienter > 75 år^{1,2}. Dessa patienter är dessutom sjukare vid diagnos, med mer symptom (CRABs) och högre ISS-stadium än yngre. Dessa prevalensdata och karakteristika är viktiga invärden i planeringen av vården av myelompatienter i Sverige. Vi har i årsrapport 2023 presenterat karakteristika på patienter med och utan ASCT-behandling. Stadiindelning görs nu med R-ISS som inkluderar LD och cytogenetiska variabler, och andelen med utförd FISH ökar. Denna analys görs nu på över 84 % av patienter < 80 år med diagnos efter 2020. I en analys av R-ISS på patienter med diagnos 2018-2021 med god svarsprocent på variabeln ser vi att andelen som är Stadium 1 och Stadium 3 i R-ISS är mycket få. Detta gör att vi väljer att fortsätta rapportera ISS-stadium. En validering av betydelsen av R-ISS för överlevnad i "real-world" data planeras.

Under de 15 år som Svenska Myelomregistret har existerat har man sett att överlevnaden för myelom

dramatiskt har förbättrats i alla åldersgrupper (Figur 1).



Figur 1. Observerad överlevnad i olika åldersgrupper med diagnos 2008-2015 vs 2016-2022.

Observerad 1-årsöverlevnad är för alla patienter med diagnos 2016 och senare nära 90 % och det är en väldigt liten och sjunkande andel symptomatiska myelom som ej behandlas. Hos gruppen symptomatiska myelom som uppnår minst VGPR ligger den relativa 5-årsöverlevnaden med alla åldersgrupper inräknade nu på mellan 70-80 %.

Ålder är fortfarande en viktig faktor för överlevnad och observerad 5-årsöverlevnad för patienter <= 65 år vid diagnos 2016 och senare är nu 78 %, 54 % för patienter 66-80 år och 19 % för patienter > 80 år.

2023 bildades länkningsdatabasen MMBasSe i en forskargrupp utgående från Myelomregistrets styrgrupp och Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Syftet är att studera myelompatienters risk för infektioner, trombosor och andra komorbiditeter, samt att studera socioekonomi och dess betydelse för överlevnad. En samkörning av Myelomregistret och 6 populationsbaserade register från SCB och Socialstyrelsen har tills nu resulterat i 3 posters på ASH 2023³⁻⁵.

Under 2024 kommer vi fortsätta arbeta mot att uppnå certifieringsgrad 1 som bl.a. kräver utvidgat anslutning till Vården i siffror och Vetenskapsrådets webbplats RUT. Vi kommer införa variabeln WHO status och fortsätta implementeringen av INCA Patientöversikt (IPÖ) som idag har över 8000 myelompatienter inlagda med registrerade behandlingar. Man kan i IPÖ också

genomföra PROM-enkäter via 1177 där patienterna fyller i Hälsoenkäten, svaren kommer då kunna visas och sammanställas i IPÖ. Fler bloddiagnoser kommer under året sannolikt få frågan om att ansluta till IPÖ.

Cecilie Hveding Blimark, registerhållare

Referenser:

1. Outcome data from >10 000 multiple myeloma patients in the Danish and Swedish national registries. Blimark, C. Hveding., et al. Eur J Haematol. 2022 Feb;108(2):99-108.
2. Improved survival in myeloma patients- a nationwide registry study of 4647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. Moore KLF, Turesson I, Genell A, Klausen TW, Knut-Bojanowska D, Redder L, Sverrisdottir I, Thorsen J, Vangsted AJ, Blimark CH. Haematologica. 2023 Jun 1;108(6):1640-1651.
3. Risk of Infections in Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents, a Population-Based Study Based on 8672 Multiple Myeloma Patients Diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry Cecilie Hveding Blimark et al. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4696. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174228>.
4. Vaccine-Preventable Infections in Multiple Myeloma: A Population-Based Study on 8672 Myeloma Patients Diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry Sigrun Einarsdottir et al Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4704. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-184444>.
5. Income and Education Affect Prognosis and Treatment in Symptomatic Myeloma: A Population-Based Study on 8672 Multiple Myeloma Patients Diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry Gunnar Larfors et al. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4723. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180637>.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Clara Atterby, Visby, Lina Bergman, Gävle, Josefin Granberg, Växjö, Amos Kjellgren, Halmstad, Matilda Kvissberg, Stockholm, Helen Stenbäck, Karlstad, Jonathan Ström, Rydaholm.

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



Svenska KLL-gruppen 20 år

Svenska KLL-gruppen formerades på ett möte på Arlanda den 5 maj 2004 på initiativ av mig och Richard Rosenquist Brandell (gruppens första ordförande respektive sekreterare). Behovet av en grupp med specifikt intresse för KLL-sjukdomen hade diskuterats på SFHs fortbildningsdagar året innan i Kalmar. Intentionen var att hematologer, onkologer, laboratorieläkare och forskare skulle välkomnas som medlemmar i gruppen och att gruppens möten skulle vara öppna för alla med ett kliniskt eller forskningsmässigt intresse för KLL.

Kliniskt verksamma läkare, regionalt valda från vardera av de 6 sjukvårdsregionerna, ingår i styrgruppen, tillsammans med ordförande, sekreterare, kassör och 5 forskningsrepresentanter.

Gruppens syfte är att utveckla en hög kvalitet avseende diagnostik, behandling och vård av patienter med KLL. Under åren har många nationella och även internationella kollegor medverkat vid olika utbildningsaktiviteter. Vid ett möte föreläste både Michael Keating och Peter Hillmen med fokus på varsin monoklonal antikropp. Thierry Hamblin, Daniel Catovsky, Carlo Croce, Claire Dearden, Claudia Haeflacher, Federico Calligaris-Cappio, John Gribben, Anna Schuh, Jose-Martin Subero och Susan O'Brien har också medverkat samt Peter Dreger och Othman Al-Sawaf på web-möte.

KLL-gruppen har utarbetat Nationella riktlinjer (vårdprogram) och initierat och drivit nationella kliniska och experimentella studier, också inom vaccinationsområdet (pneumokocker och COVID-19). År 2007 utvecklades ett kvalitetsregister separat från lymfomregistret med målet att komplettera sedvanlig cancerregistrering med data specifika för KLL. Också en KLL-specifik biobank inrättades 2014, med koppling till kvalitetsregistret, vilken skapar förutsättningar för identifiering av nya prognostiska och prediktiva markörer. Sedan 2005 har svenska

KLL-gruppen har haft planeringsanslag från Cancerfonden.

Ett brett internationellt nätverk har utvecklats under åren. Samarbete med ERIC, där jag var sekreterare åt Michael Hallek, Daniel Catovsky and Emilio Montserrat, och där Richard varit framträdande för validering av metoder för TP53- och IGHV-mutationsstatus. Flera stora och värdefulla translationella (Scan-CLL) och akademiska studier (HOVON-68, CLL13, CLL17 och VISION) i samarbete med nordiska, tyska (GCLLSG) och Nederländska (HOVON), har haft betydelse för hur vi behandlar KLL idag. Den nordiska KLL gruppen är viktig för utveckling både av metoder, behandlingsstrategier och kliniska studier. Många av KLL-gruppens medlemmar deltar också i den internationella KLL-gruppens (iwCLL) aktiviteter.

Ett heldags jubileumssymposium med efterföljande buffé äger rum på Nobel Forum, Karolinska Institutet den 15/5 med både nordiska och internationella föreläsare.

Se separat inbjudan med fullständigt program på SFHs hemsida (www.sfhem.se). För registrering: <https://forms.office.com/e/smM1d2ZW3K>

För Svenska KLL-gruppen
Eva Kimby

Nordic Waldenström makroglobulinemia group (NWMG)

Hösten 2023 formerades en Nordisk WM-grupp som en arbetsgrupp inom den nordiska lymfomgruppen (NLG WG) med målsättningen att stimulera forskning inom epidemiologi, biologi och behandling av lymfoplasmocytiskt lymfom (LPL) och WM samt andra IgM relaterade sjukdomar, i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Sedan tidigare har vi i Sverige en vårdprogramgrupp specifik för WM med Lena Brandefors som ordförande och med 6 regionala representanter, men pga att sjukdomen är ovanlig är nordiskt samarbete viktigt.

Troels Hammer är NWMGs 1:e ordförande och kassör, Eva Kimby är "senior-advisor/co-chair" och Ida Bruun Kristensen sekreterare. Övriga i styrgruppen är Lena Brandefors, Sigbjörn Berentsen, Geir Erland Tjønnfjordh, Pekka Antilla och Hulda Ásbjörnsdóttir. Associerade medlemmar från Sverige är Tobias Tolf och Christoffer Melén, men alla intresserade hematologer, onkologer, laboratorieläkare och forskare välkomnas som medlemmar i gruppen.

Ett första vetenskapligt symposium organiserades i Köpenhamn hösten 2023 med föreläsningar av Christian Buske: "The European perspective on

WM", Sigbjörn Berentsen: "Cold agglutinin disease". Eva Kimby: "Update on WM diagnosis and response criteria" och Lena Brandefors: "Comorbidities and cause of death in WM". Några yngre kollegor medverkade också: Simon Østergaard: "Mutational landscape in WM" och Sæmundur Rögnvaldsson: "Screening for MGUS in Iceland: the iStop study".

Gruppen kommer att samarbeta med "European Consortium for WM", ffa med kliniska studier och med "International Workshop on WM" (IWWM), där Eva Kimby medverkat under många år, bl a med att organisera möten och skriva "consensus" riktlinjer för diagnostik och behandling.

NWMG planerar ett höstmöte till den 29 oktober i Oslo, dit alla med ett kliniskt eller forskningsmässigt intresse för WM är välkomna. Årets IWWM-möte är i Prag den 17-20 oktober.

Anmäl gärna intresse för medlemskap till [eva\(a\)kimby.se](mailto:eva(a)kimby.se)

För Nordiska WM-gruppen
Eva Kimby

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 240531



Svenska presentationer på ASH

Anemier

Johan Flygare

redogjorde muntligt för **Sofia Freiman's** (båda Lund #943) resultat rörande potentiell genterapi av Diamond-Blackfan anemi (DB). CD34+-celler från två friska donatorer och tre DBA-patienter med bekräftade heterozygota mutationer i RPS19 transducerades med GMP-liknande reagens enligt ett protokoll utvecklat för klinisk användning. För

att utvärdera den terapeutiska effekten av RPS19-genöverföring odlades transducerade (GT) och otransducerade (Mock) CD34+-celler under förhållanden som stöder proliferation och differentiering av erytroida och myeloida progenitorer. På dag 9 uttryckte 84-91 % av erytroida progenitorer i GT-DBA-prover coRPS19-transgenen, medan frekvensen i myeloida stamceller var 29-56 %. För att avslöja den molekylära terapeutiska effekten av GT jämfördes coRPS19-positiva celler med Mock-behandlade celler från samma individer. Uttryck av coRPS19 i DBA erytroida progenitorceller ledde till en signifikant induktion av gener associerade med terminal erythropoes (HEMGN, HBB, AHSP, EPB42 och GYPA) och nedreglering av gener associerade med apoptos och p53-aktivering (BAX, MDM2, ZMAT3 och MIR34AHG3 och MIR34AH). GT inducerade också uppreglering av det stora



icke-kodande RNA:t LINC01133 och nedreglering av XACT. Intressant nog var de två mest signifikant förändrade generna i coRPS19-positiva erytroida celler i alla DBA-prover RPL22L1 och CD70. RPL22L1 är en RNA-bindande komponent i den 60S ribosomala subenheten som reglerar pre-mRNA splicing men som inte krävs för global cap-beroende translation. CD70 mRNA och protein var uteslutande uttryckt i erytroida stamceller i skenbehandlade DBA-prover och nedreglerade i coRPS19-positiva celler. CD70 är således en ny potentiell markör för DBA-erytroida progenitorceller med en möjlig roll i DBA-patogenes. Myeloida progenitor DBA-celler svarade primärt på GT genom uppreglering av ribosomala proteingener, vilket tyder

på att RPS19-brist hos myeloida stamceller leder till minskad ribosombiogenes utan den nukleolära stress som observeras i erytroida celler. Sammanfattningsvis upptäcktes GT-inducerade förändringar i gen- och proteinuttryck överensstämmande med återställande av frisk ribosombiogenes och eliminering av nukleolär stress-inducerad p53-aktivering i erytroida stamceller ansvariga för DBA-fenotypen, vilket visar molekylär effektivitet av CLIN-LV-EFS-coRPS19- PRE* stödjande fortsatt utveckling för klinisk genterapi.



Akut leukemi

Louise Ahlgren (Lund #2978) har studerat spädbarns- och barndomspatienter 36 KMT2A-r ALL (n=19) och AML (n=17), varav 25 fick återfall och 11 förblev i remission. Mutationsbördan ökade från diagnos till återfall och återfall utvecklades genom förgrenad evolution. Återfall orsakades av flera diagnostiska kloner hos 56 %, av en enda klon upptäckt vid diagnos hos 22 % och av en enda klon som inte upptäcktes

vid diagnos hos 22 %. Noterbart var att de evolutionära mönstren korrelerade med tiden för återfall, där flera diagnostiska kloner som orsakade återfall var kopplade till ett tidigare återfall med alla mycket tidiga återfall hos ALL patienter och hälften av de tidiga AML återfallen som visade detta mönster. Däremot kopplades senare återfall till en klon vid återfall hos 67 % av ALL patienter med sent återfall och 40 % vid AML. Kompletterande analyser visade att gener inblandade i cellcykel, glukokortikoidsignaler, purinmetabolism, mismatchningsreparation och B-cellsdifferentiering berikades vid tidiga återfall av ALL. Signaleringsmutationer var den vanligaste typen av mutationer vid diagnos (64 %) och återfall (56 %) och frekvensen var liknande hos patienter som förblev i remission och hos de som fick återfall (55 mot 60 %). Longitudinell analys möjliggjorde känslig detektering av kvarvarande leukemiceller och visade att återfallsklonen kunde detekteras vid diagnos hos 64 % av patienterna. Vidare hade spädbarn med >10 % av molekyllärt detekterbara leukemiceller efter induktionsterapi en hög risk för ett mycket tidigt återfall. Ultradup sekvensering möjliggjorde upptäckt av återfallsklonen upp till 4 månader före återfall. Hos 11 av de 30 patienterna (3 remission och 8 återfall) hittades lågfrekventa KMT2A-fusionspositiva leukemiceller vid remission utanför MRD-tidpunkterna. Longitudinella data gav insikter om klonsvar på behandling genom att visa att 1) en förändring av terapi kan gynna utrotning av en klon och expansion av en annan, 2) en klon som från början var den mest känsliga klonen för terapi var den som så småningom orsakade återfall, och 3) kan en diagnostisk klon vara oupptäckbar under lång tid innan den expanderar för att orsaka återfall, vilket tyder på att molekylär övervakning av individuella mutationer är ett kraftfullt verktyg för att följa svaret på terapi.

Somadri Ghosh (Lund #1579) har arbetat med att identifiera hur AML-celler undkommer immunövervakning av NK-celler i syfte att hitta nya behandlingsmöjligheter för AML-patienter. En in vivo CRISPR/Cas9-screening riktad mot 961 cellytegener med hjälp av MLL-AF9 AML-musmodell utfördes. En av de vanligaste leukemistamcellsberoendena i benmärgsnischen var H2-K1, en ortolog av humant HLA-A, en klassisk MHC klass-I-molekyl. I valideringsexperiment observerades

en sjufaldig utarmning av H2-K1 sgRNA-uttryckande c-Kit+Cas9+ leukemiceller i benmärgen. Däremot påverkade genetisk störning av H2-K1 inte tillväxt och överlevnad av MLL-AF9-leukemiceller i kultur. NK1.1-antikroppsmedierad utarmning av NK-celler före transplantation motverkade fullständigt utarmning av H2-K1-sgRNA-uttryckande leukemiceller in vivo. Dessa fynd tyder på att H2-K1-uttryck på MLL-AF9-leukemiceller hämmar NK-celler i denna modell. Med tanke på att NK-celler har visat sig vara dysfunktionella hos AML-patienter undersökte därefter om leukemiutveckling påverkar NK-cells mognad. Expansion av leukemiceller hos mössen drev NK-celler mot ett M1 (CD27+CD11b-) tillstånd och minskade nivån av de mer cytotoxiska M2 (CD27+CD11b+) och M3 (CD27-CD11b+) populationerna. Störning av H2-K1 i leukemiceller återställde nivån av M2- och M3 NK-cellpopulation i benmärgen. Sammantaget identifierar studien att H2-K1 på MLL-AF9 leukemi stamceller försvårar immunövervakning genom att undertrycka NK-celler. H2-K1 förändrar mognad och aktivering av NK-celler i benmärgsnischen. Identifiering av motsvarande mekanismer vid human AML kan bana väg för nya terapier som ökar endogena NK-cellerna genom att återställa immunövervakningsmekanismer.



Kristoffer Hellstrand redogjorde muntligt för **Malin Nilsson's** (båda Göteborg # 732) analys av trehundra AML-patienter (18-84 år gamla, median 57) som inte hade indikation för allogen stamcells-transplantation.

Tidigare analyser av den stora studien där AML patienter i CR1 randomiserades till histamindihydroklorid (HDC) kombinerat med /IL-2 eller ingen behandling (kontroll) för underhåll identifierade undergrupper av svarande patienter inklusive (1) de som uppnår CR1 efter den första induktionskuren av kemoterapi (refererad till som kemoresponsiv AML) och (2) de som bär leukemiceller med normal karyotyp (NK-AML). Nu redovisades analyser av behandlingseffekten inom olika åldersgrupper av patienter med kemoresponsiv AML eller NK-AML. Behandlingen inleddes i CR efter avslutad konsolideringskemoterapi och omfattade 10 på varandra följande 3-veckorscykler av HDC/IL-2 under 18 månader (mån) med 3- eller 6-veckors viloperioder

Bland studiepersonerna i CR1 uppnådde 203/261 (78 %) av de utvärderbara patienterna CR efter den första induktionscykeln och 128/220 (58 %) hade NK-AML. Inom båda undergrupperna antydde analys av effektivitet efter ålder vid diagnos en fördel med HDC/IL-2 jämfört med kontroll hos patienter 40-59 år gamla, med oberoende effekt hos patienter 40-49 och 50-59 år. LFS vid 36 månader var 67 (40-49 år) respektive 56 % (50-59) i HDC/IL-2 armen för gruppen kemosensitiv AML, motsvarande siffror för AML med normal karyotyp var 87 (40-49) respektive 69 % (50-59). Det bör observeras att subgrupperna är små. Behandlingsarmen var inte signifikant överlägsen kontrollarmen för LFS eller OS hos de

yngsta patienterna (18-39 år) eller hos patienter >60 år inom undergrupperna kemokänslig AML eller NK-AML. Dessa data kan användas för att välja patienter lämpliga för denna typ av terapi som enligt uppgift kommer att vara tillgänglig igen 2024.

Sofie Johansson Alm (Göteborg #2963) har utfört en retrospektiv analys i en populationsbaserad kohort av AML-patienter för att utvärdera om djupsekvenserande MRD-analys av NPM1 under kemoterapi ger prognostisk information. Vuxna patienter med AML med muterad NPM1 som behandlats med kurativ avsikt i VG-regionen under 2006-2016 och som uppnådde CR eller CRi inkluderades. 97 patienter (60 kvinnor och 37 män, medianålder 64 år, intervall 19-82) hade benmärgsprov för isolering av DNA från minst en tidpunkt under behandlingen.

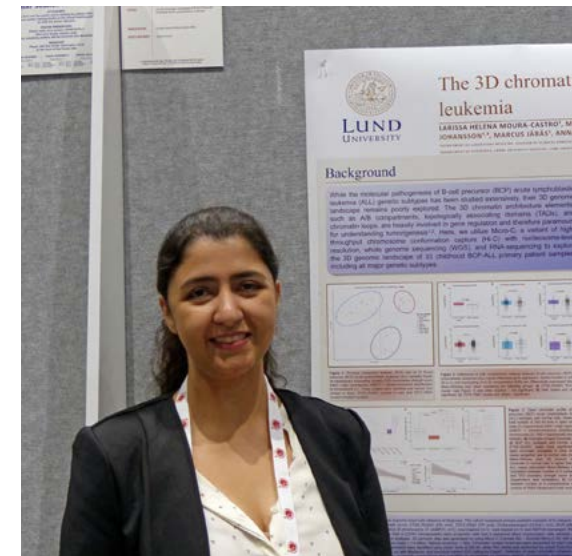
För subgruppsanalyser delades patienter in i grupper av behandlingsintensitet; behandlingsregimer med högdos (cytarabin- och daunorubicinbaserad, n=67) eller lågdos (cytarabin- och daunorubicin- eller azacyti-

dinbaserad, n=30). Trettioen patienter genomgick allogen stamcellstransplantation (alloSCT). Först utvärderades om djupsekvensering av MRD-status under konsolidering (n=70, analyserad efter 2 eller 3 cykler) hade en inverkan på prognosen. Både 3-års återfallsfri överlevnad (RFS) (26,7±11,4 vs 71,6±6,2 %) och total överlevnad (OS) (33,3±12,2 vs 72,7±6 %) var lägre för patienter som var MRDpos vid någon tidpunkt under konsolideringen än för MRDneg patienter. Bland MRDpos patienter drabbades 12/15 (80 %) av återfall och 13/15 (87 %) dog, jämfört med 19/55 (35 %) och 23/55 (42 %) bland



MRDneg patienter. I multivariatanalys inklusive MRD, ålder, FLT3-ITD och behandlingsintensitet var MRDpos den enda signifikanta prediktorn för RFS. I den multivariata analysen var FLT3-ITD och behandlingsintensitet signifikanta för OS. Vid uppdelning av kohorten baserat på behandlingsintensitet var effekten av MRD-status mest uppenbar hos patienter som behandlades med lågdosregimer. När djupsekvensering av MRD-analys utfördes efter första cykeln (n=96), hade den ingen statistiskt signifikant effekt på varken RFS eller OS.

Larissa Moura (Lund #4151) arbete syftar till att belysa kromatinarkitekturen och topologisk genreglering vid BCP ALL hos barn. 29 primära patientprover inkluderades, innefattande hög hyperdiploid (HeH) (n=11), ETV6::RUNX1-positiv (n=8), BCR::ABL1-positiv (n=2), TCF3::PBX1-positiv (n=2), DUX4-rearrangerad (n=2), intrakromosomal amplifiering av kromosom 21 (iAMP21) (n=1), KMT2A-rearrangerad (n=1), nära-haploid (n=1) och nära-triploid (n=1) genetiska subtyper. Preliminär huvudkomponentanalys av de 29 fallen visade att HeH, ETV6::RUNX1-positiva, TCF3::PBX1-positiva och DUX4-omordnade fall var och en klustrade baserat på deras kromatin-3D-organisation. Dessutom analyserades A/B-compartment med 11 HeH och 8 ETV6::RUNX1-positiva fall och compartmentskiften mellan de två undertyperna studerades. Totalt 390 skiften upptäcktes, där aktiverande skift (från B till A-fack) skedde oftare i HeH (n=263) än i ETV6::RUNX1-positiva fall (n=127). Genom att slå samman individuella värmekartor för alla HeH- och ETV6::RUNX1-positiva fall skapades subtypspecifika profiler och intensiteten av kromatininteraktioner mellan de två genetiska subtyperna jämfördes. Kromatininteraktionsintensitetsanalys kombinerades sedan med tidigare publicerade RNA-sekvenseringsdata för att identifiera transkriptionella dysregleringshändelser som kunde associeras med kromatininteraktionsförändringar.



Preliminära resultat visar att det saknades en kromatinslinga nära den välkända leukemirelaterade genen IKZF1 i HeH jämfört med ETV6::RUNX1-positiva fall; denna gen visade också lägre uttryck i RNA-sekvenseringsdata. FLT3 associerades med försvagade kromatininteraktioner och nedreglerades i ETV6::RUNX1-positiva fall jämfört med HeH, i överensstämmelse med dess kända höga uttryck i HeH. Sammanfattningsvis presenteras den första högupplösta genomomfattande kartan över kromatin 3D-organisation vid pediatrik ALL. Resultat

indikerar att olika undertyper av BCP ALL har distinkta 3D-kromatinlandskap och att onormala kromatinarkitekturer påverkar regleringen av leukemirelaterade gener som antingen upp- eller nedregleras.

Ramprasad Ramakrishnan (Lund #167) berättade muntligt om en studie som försöker identifiera cellyteproteiner på AML-celler som hämmar NK-cellytemedierad avdödning för att hitta nya mål för antikroppsbaseade terapier. För att identifiera sådana mål utfördes en poolad CRISPR-screening riktad mot 1389 cellytegener i Mono-mac-6 (MM6), en human

AML-cellinje. Störning av SLC3A2 gjorde MM6-cellerna sensibiliserade mot NK-cellytförmedlad dödande. SLC3A2 kodar för den tunga kedjan av transmembranproteinet CD98 (CD98hc), som spelar en nyckelroll i integrinsignalering, reglering av intracellulärt kalcium och transport av aminosyror av L-typ. CRISPR-medierad deletion av SLC3A2 i MM6-celler resulterade i en tvåfaldig nedreglering av transkripten av flera hämmande ligander av NK-celler, inklusive HLA-A, HLA-B, HLA-C och HLA-E. Vid samodling inducerade förlust av SLC3A2-uttryck i MM6-celler en uppreglering av degranuleringsmarkören CD107a på NK-celler, vilket resulterade i ökad dödande av AML-cellerna. Ytterligare experiment med överuttryck av muterat SLC3A2 cDNA efter SLC3A2 knockdown i MM6-celler utfördes. Överuttryck av SLC3A2 vildtyp eller ett integrinsignaliserande SLC3A2 cDNA räddade den hämmande effekten på NK-celler. Däremot misslyckades SLC3A2-varianten som saknade aminosyratransportdomänen att hämma NK-celler. Dessa fynd tyder på att det är aminosyratransportfunktionen hos SLC3A2 som reglerar känsligheten hos AML-celler för NK-celler. För att validera dessa fynd

odlades MM6-celler i media berövade tre viktiga aminosyror (leucin, isoleucin och fenylalanin) transporterade över plasmamembranet av CD98. Odling av MM6-cellerna i aminosyraberövade medier resulterade i en tvåfaldig nedreglering av HLA klass I-molekyler åtföljd av en ökad dödande av NK-celler. För att bedöma den kliniska relevansen av dessa fynd mättes CD98hc-uttryck på AML-patientprover och motsvarande normala benmärgsceller. CD98-nivåerna var cirka 1,8 gånger högre i AML-proverna (n = 30) jämfört med normala benmärgsceller (n = 5). Behandling av AML-patientceller med en monoklonal antikropp riktad mot CD98 resulterade i en 1,63-faldig ökning av NK-cellmedierad avdödning. Motsvarande behandling med användning av normala benmärgsceller resulterade i en 1,36-faldig ökning av NK-celförmedlad avdödning. Intressant nog påverkade CD98-antikroppen också negativt livskraften hos AML-patientceller i frånvaro av NK-celler, denna effekt observerades inte på normala benmärgsceller. Dessa fynd framhäver CD98 som ett nytt lovande mål på AML celler som ökar NK-cellmedierad tumörimmunövervakning

Hanna Thorsson (Lund #842) redogjorde på en muntlig session om multimodal enkelcellssekvensering för att avgränsa de transkriptionella, epigenetiska och immunfenotypiska egenskaperna hos 23 barndoms BCP-ALLs, inklusive BCR::ABL1-positiva, ETV6::RUNX1-positiva, höghyperdiploida och nyligen upptäckta DUX4-omarrangerade subtyper. Totalt profilerades 188 546 enstaka celler från 23 BCP-ALLs och 9 normala benmärgsprover, Projektion av ALL-cellerna längs den normala B-cellsdifferentieringsaxeln avslöjade en mångfald i mognadsblocket mellan de olika BCP-ALL-subtyperna. Medan de BCR::ABL1-, ETV6::RUNX1-positiva och höghyperdiploidicellerna huvudsakligen visade likheter med normala pro-B-celler, visade de DUX4-rearrangerade ALL-cellerna

också en transkriptionell signatur som liknade mogna B-celler. Dessutom visade blastpopulationen i DUX4-rearrangerade ALLs multilineage-priming mot icke-hematopoetiska celler, myeloid- och T-cellsinjer, men också en aktivering av PI3K/AKT-signalering som sensibiliserade cellerna för PI3K-hämning. Slutligen visades att chimär antigenreceptor T-cellsterapi riktad mot den uppreglerade myeloidreceptorn CD371 (CLL-1), effektivt eliminerade DUX4-rearrangerade ALL-celler. Resultaten ger en detaljerad karakterisering av BCP-ALL på encellsnivå och avslöjar terapeutiska sårbarheter i den DUX4-rearrangerade subtypen med viktiga implikationer för förståelsen av ALL sjukdomens biologi och nya terapeutiska strategier.

Anders Östlund (Göteborg #1560) har intresserat sig för translokation t(7;12)(q36;p13) som har rapporterats hos upp till 20-30 % av AML-patienter som vanligtvis diagnostiseras före 24 månaders ålder. I en retrospektiv undersökning från NOPHO hade dock endast 4 % av rapporterade tidiga AML fall t(7;12). Likaså har

den rapporterade prognosen för t(7;12)) patienter har varierat från bra till dystert. Av dessa skäl undersöktes 89 nordiska patienter diagnostiserade med AML före 2 års ålder som inte hade rapporterats med en återkommande genetisk avvikelse plus alla patienter med diagnosen t(7;12) AML. Vid diagnos diagnostiserades fyra patienter med t(7;12). En central karyotypgranskning av alla patienter rap-

porterade ytterligare två fall. Således var frekvensen av t(7;12) AML 7 % (6 av 89) och för patienter som diagnostiserades före 12 månaders ålder 11 % (5 av 47). Totalt identifierades 12 fall med t(7;12) i det fullständiga NOPHO-registret men endast 11 patienter fick behandling enligt NOPHO-protokollet. Återfallsfrekvensen var 54 % (6 av 11). Alla återfallsfall genomgick allogent SCT i CR2, och deras totala överlevnad (OS) var 83 % (5 av 6). Således var LFS sämre jämfört med andra barndoms-AML, men OS för alla t(7;12)-patienter var 91 % (10 av 11) efter salvage allo SCT. Analys av WTS-data visade att gener som vanligtvis överuttrycktes vid all t(7;12) AML var MNX1, MNX1-AS1, MNX1-AS2, LIN28B, BAMBI, MAF, CRISP3, EDIL3, CTTNBP2, KRT72 och AGR2, där MNX1 verkar vara unikt uttryckt vid denna typ av leukemi. Analys av fusionstranskript visade närvaro av MNX1::ETV6 i bara ett fall. De återstående fallen visade istället närvaro av andra fusionstranskript som involverade ETV6, NOM1::ETV6, ETV6::NOM1, ETV6::LMBR1 och ETV6::BMAL2. Studien understryker att den leukemidrivande händelsen är ektopiskt uttryckt av MNX1 som därför bör vara det definierande klassificeringskriteriet för denna typ av AML. Intressant nog berättade Anders att MNX1 normalt inte skall finnas i hematopoetiska celler. Istället finns genen i ex neuron och pancreas, och den påminner om HOX gener i sin funktion.

KML

Alma Månsson (Stockholm #1786) inriktar sig på benmärgsnischen då allt fler bevis tyder på att BM-nischen skyddar KML LSCs. Laminin alfa4-kedja (Lama4), en funktionell kedja för flera laminisomer, är allmänt uttryckt i benmärg (BM). Gruppen har nyligen visat den kritiska effekten av

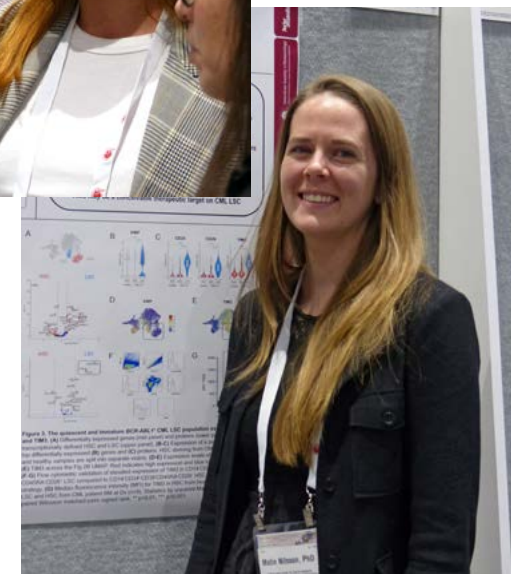
LAMA4-uttryck i mikromiljön för regeneration av hematopoies inklusive megakaryocytmognad och akut myeloid leukemiprogredion hos möss, såväl som nedreglering av LAMA4-mRNA i nyligen isolerade BM mesenkymala stamceller (MSC) från nydiagnostiserade patienter med KML. Ett flertal funktionella experiment utfördes. Efter transplantation av ofraktionerade BM-celler från BCR-ABL1-möss med KML visade Lama4-/- mottagare signifikant ökat antal trombocyter i blod jämfört med Lama4+/+ mottagare 2-8 veckor efter transplantationen.. I enlighet med detta var megakaryocyt-erytrocyt-progenitorer (MEP) härledda från BCR-ABL1+-celler ökade signifikant i Lama4-/- BM vid 8 veckor. Megakaryocyt-progenitorer (MkPs) verkade också öka i Lama4-/- mottagare BM. När LIN-SCA1+KIT+ CD150+ hematopoetiska stamceller från BCR-

ABL1-möss transplanterades noterades en significant reduction av de donatorhärledda MEP i Lama4-/- BM, vilket åtföljdes av en trend till minskning av MkP men inga förändringar i blodplättar. ddPCR-analys visade att förhållandet mellan BCR-ABL1+-cellfraktion och totala CD45.2+-celler verkade vara lägre hos Lama4-/-mottagare (33,6 %) än hos Lama4+/+mottagare (41,5 %). Tillsammans pekar dessa data på en möjlig differentiell reglering av KML-stam- och progenitorceller genom Lama4-uttrycket. Parallellt

utvärderades den funktionella inverkan av LAMA4 på human KML LSC-överlevnad genom en reviderad långtidsodlingsinitierande cellanalys med användning av MSC från KML-patienter. Det preliminära resultatet indikerade att rekombinanta LAMA4-peptider verkade hämma BM-härledd CD34+CD38-celltillväxt från KML-patienter.

Huruvida denna typ av peptider kan användas hos människa är tv okänt.

Malin Nilsson (Göteborg #3151) har utfört encellig CITE-seq-analys av uttrycket av 597 gener och 51 proteiner i >70 000 stam- och progenitorceller från 16 kroniska KML-patienter och fem friska donatorer.



Dessutom utvecklades och användes en strategi som möjliggör parallell detektion av BCR-ABL1-transkript på encellsnivå. I benmärgsprover från KML-patienter observerades en uttalad expansion av erytroida och myeloida progenitorer inom CD14-CD34+-kompartiment och betydande heterogenitet inom det traditionellt definierade CD34+CD38-/låg LSC-kompartiment. En djupgående analys av den senare identifierade en grupp omogna BCR-ABL1+-celler som uppvisar en CD45RA-cKIT-CD26+ TKI-resistensfenotyp som sitter ovanpå en hierarki av myeloida stamceller. Inom denna grupp av potentiella LSC visade sig uttryck av både tidigare rapporterade gen- och proteinmarkörer skilja dessa celler från deras friska motsvarigheter. Till skillnad från HSC visade den omogna LSC hög ytexpression av TIM3 och hög transkription av von Willebrand faktorgen (VWF). Även om överuttryck av VWF inom stamcellspopulationen kan vara kopplat till avvikande myeloid-biased hematopoies som karakteriserar sjukdomen, tyder uppreglering på cellytan av TIM3 på att behandling riktad mot TIM3 kan ha betydelse vid KML. TIM-3 har ju visats en viktig roll att spela vid utmattning av T-celler och korrelerar t-ex med resultatet av anti-PD-1-terapi. Kliniska prövningar med TIM-3-hämmare pågår vid en rad hematologiska maligniteter såsom AML och myelom.

Koagulation

Jan Astermark (Malmö, #2609) introducerade mig som koagulationsnovis för concizumab som är en anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoklonal antikropp under utveckling som profylaktisk behandling för hemofili av alla subtyper. Medlet ersätter

faktorkoncentrat, och ges sc en gång dagligen vilket synes uppskattas av behandlade patienter. Resultat från den 56 veckor långa prospektiva, multicenter, öppna explorer8-studien av patienter med hemofili A eller B utan inhibitorer (HA/HB) presenterades. Studien inkluderade 148 manliga patienter (ålder > 12 år) (HA, n=82; HB, n=66), varav 21 patienter randomiserades till ingen profylax (arm 1: HA, n=9; HB, n= 12), 42 patienter till concizumabprofylax (arm 2: HA, n=18; HB, n=24) och de återstående 85 patienterna tilldelades concizumabprofylax (icke-randomiserade armar 3 och 4). Efter huvuddelen av studien bytte 17 patienter från arm 1 till concizumabprofylax och fick samma doseringsregim som patienter i arm 2-4 när de först började med concizumab. Totalt 132 patienter (HA, n=73; HB, n=59) fullbordade 56 veckors behandling. Den totala medianen (interkvartil intervall) årlig blödningsfrekvens (ABR) vid concizumabprofylax i arm 1-4 var 1,7 (0,0-4,5) för HA och 2,8 (0,0-6,4) för HB, merparten icke allvarliga blödningar. Totalt 30 allvarliga biverkningar rapporterades hos 20 patienter. En patient drabbades av allvarlig biverkning med dödlig utgång (blödning i buken) och 6 patienter uppvisade biverkningar som ledde till att behandlingen med concizumab avbröts. Inga överkänslighetsreaktioner rapporterades i studien och antikroppar mot concizumab med låg titer upptäcktes hos totalt 21 patienter vid 56-veckors cut-off, utan någon uppenbar påverkan på blödningar eller biverkningar.

Einar Ljungström

Elmfors (Malmö, #2584) har arbetat med hypotesen att genetiska defekter påverkar blödningsmönstret hos äkta ITP-patienter samt att de är en av de bakomliggande orsakerna till trombocytopeni hos patienter som feldiagnostiserats med "refraktär ITP". Syftet med denna pilotstudie var att undersöka om tidig genetisk screening av patienter som

misstänks ha ITP kan vara ett värdefullt diagnostiskt verktyg för att fastställa förekomsten av ärftlig trombocytopeni, sekundär trombocytopeni och genetiska varianter som kan påverka blödningsmönstret. Helgenomsekvensering utfördes på prover från tjugoen patienter (9 kvinnor, 12 män, 17 var vuxna och 4 barn). Medelåldern för vuxna patienter var 50,5 år och medelåldern för pediatrika patienter var 11,5 år. Av 21 patienter visades 7 ha genetiska varianter med relevans för deras sjukdom. Alla varianter hittades hos vuxna patienter. Två patienter hade varianter relaterade till ärftlig trombocytopeni (X-länkad trombocytopeni och monoalleliskt Bernard-Souliers syndrom (GP1BB)), medan 4 hade varianter av gener relaterade till sekundär ITP. Tre av dessa var varianter associerade med vanlig variabel immunbrist (NFKB1, TNFRSF13B) och 1 med systemisk lupus erythematosus (TREX1). Slutligen var en variant associerad med trombocyt dysfunktion (brist på trombocyt delta lagerpool). Endast varianten associerad med X-kopplad trombocytopeni har tidigare beskrivits, medan de återstående 6 varianterna initialt klassificerades som varianter av okänd betydelse. Min fråga var om denna höga frekvens kunde bero på "sampling bias", vilket enligt Einar och handledare Eva Zetterberg kan vara fallet eftersom man startat studien med patienter på den egna specialistmottagningen. Ytterligare studier på ett större material får utvisa hur frekvent denna typ av rubbningar är.

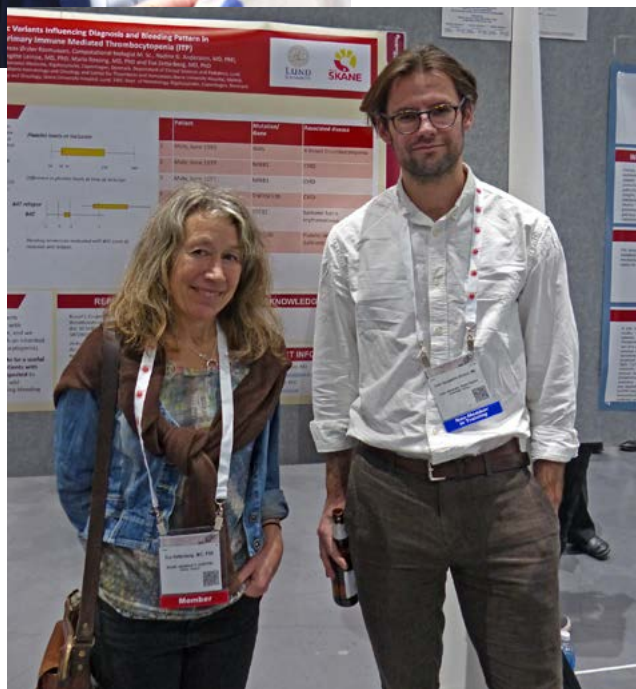
Myelom/MGUS

Cecilie Hveding Blimark (Göteborg, #4696) och den svenska myelomgruppen har tidigare visat att MM-patienter har ökad risk för infektioner. Tanken med den nu aktuella undersökningen var att se om dessa risker minskat med ökad användning av nya läkemedel, något studien dock inte visade. I studien inklu-

derades 8672 svenska symtomatiska MM-patienter diagnostiserade 2008-2021 och 34567 matchade kontroller. Majoriteten av patienterna (73 %) var 65 år eller äldre vid diagnosen, 57 % var män och 30 % behandlades med auto-SCT. Mediantiden för uppföljning var 5 år. Totalt sett hade MM-patienter en 5-faldig risk att utveckla någon infektion jämfört med matchade kontroller. Bakteriell infektion representerade en 5-faldigt ökad risk (HR=4,40; [4,24-4,57]), virusinfektion och svampinfektion 7-faldigt jämfört med kontroller. Mer specifikt hade MM-patienter en ökad risk för följande bakterieinfektioner: meningit, blodförgiftning, lunginflammation, endokardit, cellulit, osteomyelit och pyelonefrit. Risken för virusinfektioner var högre för influensa och herpes zoster. Risken för infektioner jämfört med kontroller var 7-faldig det första året efter diagnosen och förblev förhöjd upp till 5 år efter myelomdiagnosen. Den kumulativa risken för infektion jämfört med kontroller förblev 5-faldig hos patienter som diagnostiserades under alla tre kalenderperioderna (2008-2012, 2013-2017 och 2018-2021). Kvinnor hade en signifikant lägre risk för infektioner jämfört med män

Sigrun Einarsdottir (Göteborg, #4704) har studerat

samma kohort av patienter i syfte att uppskatta risken för infektioner som kan förebyggas genom vaccinationer hos myelompatienter. Data om vaccinförebyggbara infektioner vid MM som behandlats med modern terapi är sparsamma. Risken för att få en infektion som kan förebyggas med vaccination var 8-faldig hos MM-patienter jämfört med matchade kontroller. Risken var högre hos män. I gruppen



som behandlades med auto-SCT var risken något högre (HR=1,4) jämfört med patienter som inte behandlades med auto-SCT, där risken för herpes zoster var mer än dubblad. Incidensen var 6 gånger högre hos MM-patienter jämfört med kontroller under det första året efter diagnos och förblev hög eller ökad för vissa infektioner (pneumokockinfektion, influensa och herpes zoster) under uppföljningen. Risken att dö i influensa var 3 gånger högre hos myelompatienter. Risken att dö av en pneumokockinfektion var låg: 0,1 % vs 0,04 %, men 4 gånger högre hos MM-patienter. Risken för infektioner som kan förebyggas med vaccin var således hög hos MM-patienter, särskilt pneumokockinfektion där risken jämfört med en frisk population var 17-faldig. Risken för influensa, herpes zoster och haemophilus influenzae var mångfaldig hos patienter med MM och förblev hög eller ökad under uppföljningen. Nyligen genomförda studier har visat att vaccinationer är underutnyttjade vid multipelt myelom och de aktuella resultaten tyder på att deras användning starkt bör ökas. Sigruns och min reflexion var att vi är duktiga på att vaccinera efter auto-SCT men för övriga patienter kanske vi förlitar oss för mycket på att vaccinationer sköts i primärvården.

Muhammad Kashif (Stockholm, #1960) driver ett för en vanlig kliniker extremt komplicerat men mycket intressant projekt syftande till att upptäcka en tidig biosignatur för att stratifiera korttidsöverlevande från långtidsöverlevande MM patienter. Algoritmer för maskininlärning (ML) testas för närvarande för att upptäcka biosignaturer. I detta arbete har utvecklats en algoritm som heter AlgoOS för att stratifiera nydiagnostiserade MM (NDMM) patienter genom att integrera en NetRank-algoritm, en variant av Google PageRank-algoritmen och ML-algoritmer. En databank av NDMM-patienter (n=31) byggdes upp bestående av transkriptomiska (n=28256), kliniska (n=13), biokemiska (n=12) och FISH data (n=3)

data. En cut-off för OS på 46 månader användes för att gruppera kort- och långtidsöverlevande. Slutligen implementerades AlgoOS på denna datauppsättning, och en biosignatur som förutsäger NDMM-patientstratifiering extraherades. Under det första steget av AlgoOS rangordnades alla transkriptomiska funktioner efter NetRank-poäng, och de 20 bästa valdes ut för vidare bearbetning. Denna rankning liknade webbsidesrankning som gjorts av Google PageRank-algoritmen, förutom att NetRank-algoritmen också tar hänsyn till korrelationen mellan funktioner och OS. Det visade sig att de 20 bästa NetRanked-funktionerna gav den bästa förutsägelsen av patientstratifiering. Under det andra AlgoOS-steget beräknades vikten av de 20 funktionerna i RF-modellen för att finna att det inte påverkade prestandan att utelämnas 2 av dem. Därför integrerades 18 transkriptomiska egenskaper med kliniska, biokemiska och FISH-data, och en slutlig RF undersöktes. En ny biosignatur för att stratifiera kortsiktiga från långtidsöverlevande hittades. Biosignaturen bestod endast av tjugonio funktioner, inklusive arton transkriptomiska (TMEM62, BUB1, CXorf21, PLEKHM1, PRPF18, ULK2, VMP1, LONRF1, USP15, TBC1D5, NUP93, CASP4, NDFIP1, TPM21, QNR, SXNOX1, NR, CXNOX1, NR, sju biokemiska (LDH, albumin, kreatinin, kalcium, M-proteiner, Hb låtta kedjor, Hb tunga kedjor), tre kliniska (ålder, kön, ISS stadium) och en FISH (17P13) egenskaper. LDH, TMEM62 och BUB1 var de tre viktigaste funktionerna, medan kliniska variabler som ISS statdium och p53 hamnade längst ned på listan. Fynd tyder på att en biosignatur med hjälp av transkriptomiska funktioner utöver tidigare använda prognostiska faktorer kan förbättra förutsägelsen av

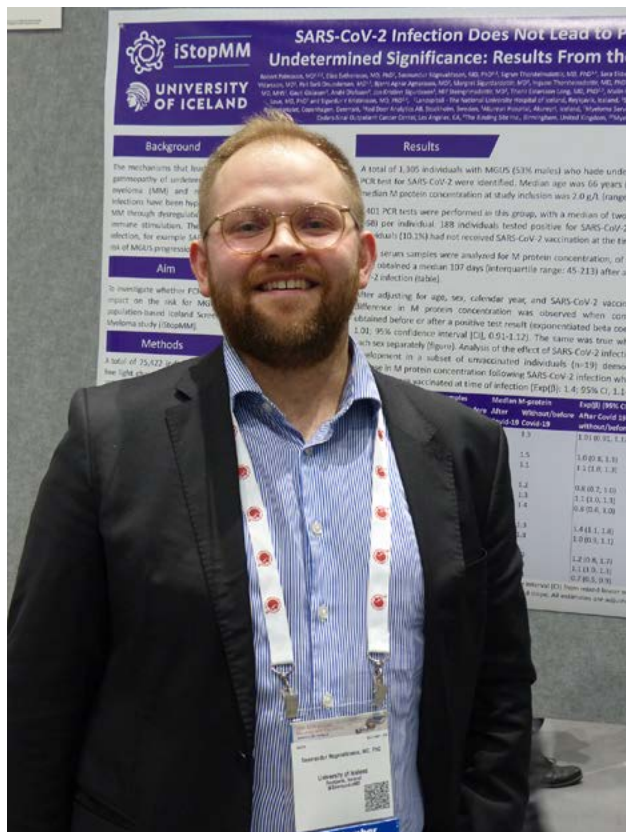
resultatet vid MM. Modellen måste testas i större kliniskt material, en studie av cirka 900 prover planeras.

Johan Lund (Stockholm) presenterade **Gunnar Larfors** (Uppsala, #4723) studie som kartlade om inkomst och utbildning påverkar

myelombehandling och överlevnad även i ett land som Sverige. Studiebasen omfattade alla svenska patienter med symtomatiskt myelom diagnostiserat mellan 2008 och 2021 (n=8672) inkluderade i Svenska Myelomregistret. Utbildningsnivån delades in i 3 kategorier; endast grundskola (≤ 9 år), någon högskola eller universitet (≥ 13 år), eller något mellan dessa två (10-12 år). För att undvika otillbörlig effekt av extremvärden grupperades personliga inkomster och familjeinkomster i högsta kvartil, lägsta kvartil och de däremellan. Medianöverlevnaden fördubblades hos patienter med högre utbildning, jämfört med patienter med endast grundskola (6,0 år mot 3,0 år). På liknande sätt hade patienter i den högsta familjeinkomstkvartilen en medianöverlevnad på 7,5 år, jämfört med 2,8 år bland patienter från den lägsta kvartilen. Överlevnadsskillnaderna förklarades till viss del av skillnader vid diagnos, särskilt ålder. I en multivariabel proportionell riskregression, med justeringar för åldersgrupp, kön, diagnosår och komorbiditetsindex, hade låginkomstpatienter 40 % högre risk att dö än höginkomstpatienter (HR 1,6, 95 % KI 1,5-1,8) och patienter med grundskoleutbildning hade 30 % högre risk att dö jämfört med patienter med högre utbildning (HR=1,4, 95 % CI=1,3-1,5, $p<0,0001$ för båda analyserna). Patienter med de högsta familjeinkomsterna hade också mer frekvent behandlats med en stamcellstransplantation, en regim innehållande lenalidomid eller en regim innehållande pomalidomid, medan patienter med de lägsta familjeinkomsterna oftare behandlades med melfalan-prednisonbaserade behandlingar. Dessa skillnader förklaras således inte enbart av ålder och komorbiditeter. Data tyder också på att läkares val av myelombehandling påverkas av socioekonomiska faktorer. Data indikerar att myelomöverlevnaden skulle kunna öka med mer än ett år om vi kunde uppnå samma resultat för alla patienter som vi gör med den rikaste och mest utbildade kvartilen.

Saemundur Rögnvaldson (Reykjavik) presenterade **Robert Palmason's** (Lund, #4766) analys av en del av ett större projekt på Island nämligen om någon typ av infektion ökar progressionstakten från MGUS till MM. I denna stora populationsbaserade screeningstudie som inkluderade 1 305 individer med MGUS som hade genomgått PCR-testning och observerades före och efter SARS-CoV-2-infektion, fann gruppen inga tecken på att SARS-CoV-2-infektion var associerad med progression från MGUS till MM. En liten undergrupp av ovaccinerade individer hade en signifikant ökning av M-protein-

koncentrationen efter SARS-CoV-2-infektion jämfört med vaccinerade individer som var infekterade. Jämfört med resten av iStopMM-kohorten hade undergruppen av ovaccinerade individer högre M-proteinkoncentration vid baslinjen, vilket innebar en högre baslinjerisk för progression. Sammantaget visar studien att infektion med SARS-CoV-2 inte är associerad med en ökad risk för progression från MGUS till MM.



Transplantation

Jonas Mattsson's grupp från Toronto hade flera intressanta presentationer på motet. Jag fastnade för #3733 som beskriver reultat av allogen SCT till patienter > 70 år, en allt vanligare situation på våra allogencentra. I en nyligen publicerad studie från gruppen om alloHCT hos patienter 60 år eller äldre hade de som var 70 år eller äldre sämre resultat och hög 2-årig icke-återfallsmortalitet (NRM) på 53 %. På senare årgenomfördes därför ett antal förändringar för att förbättra resultaten hos äldre patienter som genomgår alloHCT. Postern presenterade en retrospektiv analys av alla konsekutiva patienter 70 år eller äldre, som genomgick alloHCT från jan 2015 till dec 2022. De som behandlades från 2015-2019 (Kohort A, n=44) jämfördes med de som transplanterades från 2020-2022 (Kohort B, n=40).

Studien visar statistiskt signifikanta förbättringar av NRM och en trend mot förbättring av OS och EFS hos patienter som transplanterades under 2020-2022. Denna förbättring kan bero på en eller flera förändringar som genomförts de senaste åren, även om det inte går att identifiera en enda faktor. Dessa förändringar var (a) införande av Frailty-testning hos alla patienter (b) begränsning av CD34-celldosen i transplantatet (c) införande av Treosulfan för utvalda indikationer (MDS/CMML) (d) Letermovir för CMV-profylax (e) minskande ATG-dos för GVHD-profylax och (f) fokus på kost, näring, träning. Medianåldern för patienterna var 71 år (intervall 70-76). Den underliggande diagnosen var huvudsakligen en myeloid malignitet (AML, MDS, MPN, CMML, n=82; lymfoid (ALL, TPLL, n=2). Sjukdomsstadier vid transplantation var CR1 (n=51), CR2 (n=4) eller stabil sjukdom (n=15, MDS, MPN eller CMML pts). Alla patienter fick RIC-kurer för konditionering inklusive Flu4/Bu2/TBI200 (n=73), Flu4/Treo30 (n=7) och Flu/

Treo42 (n=3). Den GVHD-profylax som användes inkluderade ATG2/PTCy/CSA (n=32), ATG4.5/PTCy/CSA (n=35), ATG4.5/CSA/MTX (n=7), ATG2/CSA/MTX (n=3). Donatorerna var antingen matchade relaterade (n=10), matchade orelaterade (n=57) eller haploidentiska (n=16). Graftkällan var perifer blod i alla fall utom en som fick benmärg. För alla patienter som transplanterades 2015-2022 var 1-års OS 53 %, 1-årig EFS var 45 % och 1-årig NRM var 35 %. Incidensen av grad I-II aGVHD var 32 % och grad III-IV aGVHD var 9,5 %; mild till måttlig cGVHD var 14 % och svår cGVHD var 2 %. 1-års CIR var cirka 18 %. Om man jämförde de två kohorterna A och B var 1-års OS 45 % respektive 62 % (p=0,10); 1-års EFS var 37 % mot 58 % (p=0,07) respektive och 1-årig NRM var 45 % vs 23 % (p=0,04). Incidensen av GVHD och CIR var liknande i båda kohorterna, trots att ATG-dosen minskade i kohort B.

Red.



ASH 2023 Myelom

Ett generöst stipendium från SFHEM möjliggjorde att jag kunde lämna kalla, mörka Sverige för ASH i soliga San Diego och öka våra kunskaper inom hematologi. Jag valde att bevaka myelom. För mig som deltog på ASH för första gången var det en omvälvande upplevelse. Det var skönt att kunna fokusera på en sjukdom som förstagångsbesökare. På söndagen anordnades ASH Foundation Run/Walk. Det var en fantastisk start på dagen att få springa ett lopp i solen och stå i startområdet och höra hur folk omkring mig diskuterade olika hematologiska nyheter.

Sammanfattningsvis var det kanske inte några enskilda stora avgörande nyheter på myelomområdet, men den samlade bilden är att alltmer data stödjer att immunterapi med CAR-T och bispecifika antikroppar kommer att ta en allt större plats i behandlingen. Givande educationals både sammanfattade state-of-the-art i behandlingen och fördjupning hantering av de nya terapiernas biverkningar. Här nedan har jag försökt sammanfatta ett axplock av vad som togs upp.

Vad gäller CAR-T presenterade **Jens Hillengass** (USA) uppdaterade data från CARTITUDE-2 till RRMM med ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). Djup och varaktig respons sågs fortsatt med PFS vid 24 mån (73-75 %) och hanterbar säkerhetsprofil. En poster från **M Hasib Siddiqi** (Australien) visade på likaledes goda data från fas-3-studien CARTITUDE-4 med PFS 85 % vid 12 månader i cilta-cel-armen.

Idecabtagene vicleucel (ide-cel) har tidigare visat en förbättrad PFS jämfört med standardbehandlingar hos tyngre, trippelklass exponerade RRMM i KarMMa-3. I en slutlig analys av **Paula Rodriguez** Otero (Spanien) kunde man nu visa OS-data, median 41,4 månader för ide-cel-armen mot 23,4 månader i standardarmen kompenserad för cross-over. **Michel Delforge** (Belgien) visade att hälsorelaterad livskvalitet i ide-cel-armen signifikant förbättrades avseende myelomrelaterade symtom samt funktions- och hälsostatus. En poster från **Aliya Rashid** (USA) visade real-world-data för patienter som inte kunnat inkluderas i KarMMa-studien men som sedan behandlats med ide-cel utanför studie. Resultaten var likvärdigt goda med vad man sett inom studien.

På det bispecifika området presenterade **Danai Dima** (USA) en retrospektiv multicenterstudie med real-world data och effektivitet av BCMAxCD3-antikroppen teclistamab. Jämfört med registreringsstu-



dien MajesTEC-1 inkluderade denna studie patienter med sämre funktionsstatus, fler cytopenier och fler högriskfaktorer med bl a fler tidigare behandlingar och refraktära mot ett flertal regimer. Sammantaget bedöms att teclistamab tolereras väl utan några större säkerhetsproblem och tidiga responsdata visar uppmuntrande ORR 64 %.

En poster med uppdatering av MagnetisMM-3 med elranatamab till tidigare tungt behandlade från **Michael Tomasson** (USA) visade bibehållna varaktiga responser med median PFS 17,2 månader.

Tidiga data för en nyare BCMAxCD3-antikropp ABBV-383 med god säkerhetsprofil, möjlighet till glesare och ökad grad av poliklinisk behandling presenterades på en poster av **Ravi Vij** (USA)

Möjligheten till olika targets för CAR-T och bispecifika antikroppar verkar lovande. **Ajai Chari** (USA) presenterade fas 1/2-studien MonumentAL-1 med talquetamab, en GPRC5DxCD3-antikropp. Man testade att dosreducera talquetamab och fann att dess effektivitet vanligen bibehölls samtidigt som biverkningar med bl a förlust av smak och hudbiverkningar kunde minskas. Det kommer även en trispecifik BCMAxGPRC5DxCD3-antikropp, JNJ-79635322 (Ram Pillarisetti, USA). FcRH5xCD3-antikroppen cevostamab har bl a testats som konsolidering efter BCMA-CAR-T (**Adam Cohen**, USA)

Svårigheten globalt att få tillgång till CAR-T och bispecifika belyste **Rawan Atallah** (USA) på en poster. Endast i 3 av 33 undersökta länder bedömde man sig ha god tillgång till CAR-T och för teclistamab var siffran 7 av 33. Huvudorsaken till obefintlig eller dålig tillgång angavs oftast vara den höga kostnaden. Något som skulle kunna minska kostnader är möjlighet till mer tidsbegränsad behandling. **Beatrice Razzo** (USA) beskrev på en poster LimiTec, en pågående studie där man avser testa detta hos de patienter som uppnår god respons med möjlighet till återinsättning tidigt vid progress. Något som man även hoppas kan minska infektionskomplikationerna. Ökad grad av poliklinisk behandling kan också öka tillgång. I en poster från **Aurore Perrot** (Frankrike) visade man hur teclistamab step-up efter noggrant patienturval genomförts polikliniskt med likvärdigt utfall som vid start ineliggande.

Vad gäller första linjens behandling till yngre så var temat kvadruplar. Bland annat i ett late breaking abstract från **Pieter Sonneveld** (Nederländerna),

PERSEUS (en sorts fortsättning på GRIFFIN som redan kommit att utgöra standard i Sverige), en stor fas 3 studie som undersökte DVRd jämfört med VRd i första linjen för patienter som är lämpliga för ASCT. Studien publicerades senare samma dag i New England Journal of Medicine. 709 patienter randomiserades till DVRd eller VRd. I DVRd-armen gavs dara-underhåll. Preliminära data efter 48 månader visar att DVRd signifikant ökar PFS (84,3 % i DVRd-gruppen mot 67,7 % för VRd).

Cyrille Touzeau (Frankrike) presenterade fas 2 studien IFM 2018-04 med DKRd induktion och konsolidering följt av tandem-transplantation hos högriskpatienter i första linjens behandling samt underhållsbehandling med dara-lenalidomid i 2 år. Man såg ORR 100 % och MRD-negativitet 94 % innan underhåll. 24 månaders PFS 87 %, OS 94 %.

Vad gäller nya per orala läkemedel så verkar CELMoDen mezigdomide mest intressant. **Paul G Richardson** (USA) presenterade resultat från olika kombinationer i CC-92480-MM-02-studien. "Mezi" kan också användas för att motverka T-cellsutmattning vid BCMAxCD3-behandling enligt Hsiling Chu (USA)

Smoldering myelom var uppe för diskussion under flera sessioner. **Omar Nadeem** (USA) presenterade tidiga data från Immuno-PRISM där högrisk smoldering myelompatienter randomiseras till teclistamab eller Rd. Hypotesen är att asymtomatiska patienter har ett mer intakt immunförsvar och mindre sjukdomsburda och då kan få ett bättre svar på immunterapi med mindre toxicitet. Av 19 patienter har 12 erhållit teclistamab. 10 har uppnått CR och 2 VGPR.

Ola Landgren (USA) presenterade CENTARUS, en fas 2 studie med daratumab som monoterapi till patienter med intermediär/högrisk smoldering myelom. Mediantiden för uppföljning sträcker sig till 85,2 månader. I studien har de använt tre olika protokoll, kort, intermediär och intensiv för dosering av daratumab, detta för att försöka hitta det optimala schemat för dosering, det intensiva protokollet hade bäst trend med längst PFS och tid till annan behandling.

Jag rekommenderar starkt mina ST-kollegor i SFHEM att söka resestipendier till ASH. Det är en upplevelse jag för alltid kommer minnas.

Moa Nellbring,
Helsingborg



ASH 2023 Allogen stamcells-transplantation

Mycket tacksam för möjligheten att åka till ASH i San Diego tillsammans med min kollega och mentor Cecilie Blimark tack vare stipendium från SFHEM! Fick nöjet att bevaka nyheter inom allogen stamcellstransplantation.

På flera sessioner diskuterades att våra komorbiditetscore, tex Sorrow, inte är optimala för att förutse transplantationsrelaterad mortalitet (TRM), särskilt bland de allt äldre patienter som genomgår transplantation idag. Det verkar vara modernt att använda olika geriatriska frailty scores (antal förskrivna läkemedel, ADL, kognitiv testning, gånghastighet mm) och på vissa centra verkar man samarbeta med geriatriker för att bedöma patientens "fitness". Ett nytt poängbaserat system "score" som föreslogs för äldre patienter var det s k CHARM-score (Artz et al, oral presentation) som var väldigt enkelt och bygger på CRP, HCT-CI (komorbiditetsindex), albumin och

vikttnedgång. CHARM-score är utvecklat efter att man prospektivt samlat in en stor mängd data från patienter > 60 år som genomgått allogen stamcellstransplantation på 49 olika centra i USA mellan 2019-2021. CHARM-score predikerade TRM på ett bra sätt oberoende av sjukdomens riskkategori. I brist på extensiv geriatrisk värdering kan CHARM-score med fördel användas.

Ett kvällsmöte om kronisk GvHD hölls på fredagen. Det var interaktivt med (ganska kluriga) fall som presenterades. Publiken fick löpande via Ipads svara på frågor angående "the next step i management", ofta kände man att flera av

alternativen var rimliga. Experterna på scen kommenterade och diskuterade hur publikens svar fördelat sig, vilket var väldigt roligt och lärorikt. Ruxolitinib är för de flesta ett självklart steg efter kortison. Belmusodil är godkänt i USA och verkar användas mycket, speciellt vid uteblivet svar på kortison + ruxolitinib. Belmusodil hämmar selektivt "Rho-associerat coiled-coil proteinkinas 2" eller "ROCK-kinaset". Detta leder till en nedreglering av Th17 positiva och follikulära T-celler och en uppreglering av regulatoriska T-celler. Det diskuterades att läkemedlet har en ganska lindrig biverkningsprofil och att väldigt få behöver avbryta behandling på grund av toxicitet. De flesta verkar skifta från ruxolitinib till belmusodil, efter ca 4-6 veckors behandling vid dåligt eller uteblivet svar, men preparaten verkar också kombineras i klinisk praxis och data på kombinationen är att vänta. GvH-profylax diskuterades inte särskilt mycket denna kväll, men det var slående vilka olika strategier som användes på de fyra centra varifrån de olika experterna var inbjudna från olika delar av världen.

Marcel van den Brink (tidigare Sloan Kettering Cancer Center men nu City of Hope) höll en fantastisk föreläsning om mikrobiomets roll vid allogen stamcellstransplantation. Det finns från hans och andras grupper, alltmer data om att mikrobiomets påverkar utfall (GvHD, återfall, försämrad immunrekonstitution) efter transplantation. Mikrobiomet påverkas av kost och i hög grad av antibiotika. Nyare data talar för att mikrobiomet påverkar utfall även efter CAR-T. En intressant pågående studie presenterades, där patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation randomiseras till placebo alternativt bakterier som tros ha positiv inverkan på mikrobiomet, 16 olika sorter, före transplantation, efter och även efter eventuella antibiotikakurer efter transplantation. Data förväntas komma inom kort. Diet diskuterades också en del, fiberrik kost verkar påverka mikrobiomet på ett gynnsamt sätt. Marcel berättade också att man har tittat på probiotika som säljs "over the counter" i USA. Dessa tillgängliga preparat innehåller för det mesta bakterier som har visats sig vara negativa för utfall, han varnade således för dessa preparat. Det är många patienter som använder den här typen av preparat utan att diskutera med sin läkare. Sannolikt gör man klokast i att avråda från probiotika om man får frågan.

ATG och postCy diskuterades en del, men endast retrospektiva jämförelser presenterades.

EBMT presenterade två studier där man jämfört utfall av ATG och post-Cy (Penack et al, posterpresentation). I den första studien hade man tittat på utfall efter fullmatchad MUD 10/10 mellan 2018-2021 från EBMTs register. 8764 patienter var med i studien. Man fann att NRM var högre i ATG-armen vid två år, PTCy 12.4 mot 16.1 % för rATG (p=0.016). Det var också fler återfall i ATG-gruppen vid två år, PTCy 22.8 mot rATG 26.6 % (p=0.046). Både Progression-free survival (PFS) och Overall survival (OS) var också signifikant bättre i PTCy-gruppen. Färre patienter hade utvecklat cGvHD i PTCy-gruppen vid två år (28.4 mot 31.4 % för rATG). Patienterna som hade fått PTCy var dock signifikant yngre och hade dessutom lägre sjukdomsrisk, vilket gör att resultaten ändå blir svårtolkade.

Man hade även gjort motsvarande studie på mismatched MUD (9/10) (Penack et al, posterpresentation). 2021 patienter inkluderades. Man fann även här att NRM var högre i ATG-armen; PTCy 18 vs rATG 25 % (p=0.03.) OS var bättre i PTCy-armen vid två år, PTCy 65.7 vs rATG 55.7 %, (p <0.001), och även PFS (59.1 för PTCy mot 48,8 % för rATG, p=0.001). I denna studie sågs ingen skillnad avseende akut eller kronisk GvHD och ingen skillnad i antalet återfall. Patienterna som fått PTCy var dock signifikant yngre och hade fått behandling mer nyligen.

Det mest minnesvärda från hela mötet var inte transplantationsrelaterat men måste ändå nämnas. **Dr Greinacher**, en tysk man, tilldelades "Hammer-Weisserman priset" och har ägnat hela sitt liv åt forskning kring HIT (heparin-inducerad trombocytopeni). Under covidpandemin fick han ett telefonsamtal från en kollega i Paris angående en patient som utvecklat trombos och trombocytopeni efter covidvaccination. Dr Greinacher bad förstås genast om prover från patienten och kunde sju dagar (!) senare publicera den misstänka patogenesen för VITT (vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) i New England Journal of Medicine.

Hjärtligt tack till SFHEM för det generösa stipendiet.

Sigrun Einarsdottir,
Göteborg



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 lymfomkolog och utnyttja stipendiet inom 1 år. Välkommen med din ansökan!

Anmäl dig till årets specialisttentamen!

Utöver Socialstyrelsens bevis om specialistkompetens i Hematologi erbjuder SFH en frivilligt återkommande specialistexamination. Den består av en skriftlig del som äger rum lokalt då man under överinseende av en tentamensvakt under 6 timmar får besvara fallbaserade MEQ-frågor, dvs en "blåddertenta". Rättning sker centralt och vid godkänt resultat får man sedan gå upp på den klassiska, muntliga examinationen i samband med samma års hematologidagar. Nyblivna specialister får under torsdagskvällens festligheter motta diplom och utbildningsstipendium om 15 000 kr.

Vi i tentamensgruppen är i full färd med att arbeta fram årets frågor! Tentamen sker varje år v20 och

du kan själv välja den veckodag som passar dig bäst. Vid flera kandidater på en ort skriver man vid samma tillfälle. Anmälan senast söndag v16 till sttenta@gmail.com och du ska erhålla en bekräftelse. Brevlådan bevakas från v10. I anmälan behövs, utöver kandidatens uppgifter, även namn och adress till den tentamensvakt som vi ska skicka tentamen till samt önskemål om datum för skrivningen. Du ordnar själv med tentamensvakt och vi förväntar oss att denne kan skanna in din färdigskrivna tentamen och mejla den till oss.

Välkommen med din anmälan!

Katarina Nordfjäll,
Sammankallande tentamensgruppen

Johanna Ungerstedt ny professor i Hematologi i Linköping

Linköpings universitetet har utsett Johanna Ungerstedt till professor i Hematologi i Linköping, med en del av sin tjänst på Hematologiska kliniken. Johanna berättar nedan om sig själv;

Jag tog läkarexamen vid Karolinska Institutet 2003 och disputerade samma år på en preklinisk avhandling inom koagulation med Margareta Blombäck som handledare. Vi undersökte interaktioner mellan koagulation och inflammation under sepsis genom att bland annat spruta endotoxin på friska frivilliga. Efter examen åkte jag på post doc och studerade redoxreglering vid cancer, vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York. Från Manhattan åkte jag direkt till AT i Örnsköldsvik tillsammans med min man och ett stort kompisgäng däribland Emma Ölander som nu är hematolog i Sundsvall. Efter AT gjorde jag två år post doc i biokemi på KI och i samband med det träffade jag Eva Hellström Lindberg. Efter några inspirerande samtal insåg jag att det var hematolog jag skulle bli, och 2008 började jag ST på Karolinska Universitetssjukhuset. Jag har alltid varit engagerad i undervisning och utbildning, både inom SFH och EHA, och har även varit ST-studierektor på Karolinska i 2,5 år.

Jag ser mycket fram emot att börja arbetet som professor i hematologi vid Linköpings Universitet och har verkligen fått ett härligt mottagande både från Universitetet och kanske framför allt från Hematologikliniken i Linköping, fast jag inte officiellt börjat ännu!

Min forskning handlar om uppkomstmekanismer för kroniska myeloida maligniteter och orsaker till progress. Vår målsättning är att hitta sätt att hindra

sjukdomarna från att bryta ut eller progrediera, samt nya biomarkörer för diagnos och prognos, främst för KMML och systemisk mastocytos men vi har vissa projekt med MDS och MPN. Med våra studier hoppas vi identifiera nya behandlings-targets för att bromsa sjukdomarna eller helt hindra dem från att bryta ut. Vi arbetar lite med cellinjer men nästan all forskning vi gör baseras på biobankade prover från patienter. En av de första saker jag ska sätta upp i Linköping är patientprovsamlingar. Patienter har rätt till lika vård i landet men de har också rätt att bli lika beforskade. Med provsamlingar på många ställen tänker jag att vi kommer närmare den vision som SFH hade för några år sedan, där jag och några andra satt i en kommitté som skulle utreda möjligheten till en gemensam Svensk hematologisk biobank där alla patienter i Sverige kunde inkluderas. Det visade sig svårt att genomföra men många mindre provsamlingar är nästan lika bra, och kanske leder till fler samarbetsprojekt än en stor biobank. Jag är också ordförande i svenska mastocytosgruppen, en grupp som inte funnits så länge men där vi nu börjar på allvar börjar komma igång med stora samarbetsprojekt som involverar hela hematolog-Sverige, vilket är väldigt roligt. Till sommaren flyttar jag med min man (kirurg och uppfinnare), hund och tre tonårssöner till Linköping, det ska bli väldigt spännande!



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



Hematologidagarna i Gävle 2-4 oktober 2024

Foto: Albin Bogren

Planeringen inför höstens Hematologidagar pågår för fullt. Mötet kommer att ta plats i Gävle Konserthus, centralt beläget med kort gångavstånd till hotellen. Torsdagens middag kommer att hållas i Stora Gasklockan, en byggnad som i sig är värd ett besök.

Vi vågar redan nu utlova ett intressant schema med såväl presentationer av hematologiska nyheter som kliniskt inriktade debatter. Precis som tidigare år är mötet öppet för sjuksköterskor, men med till stora delar parallella sessioner. För läkarna startar programmet redan klockan 12.00 på onsdagen. På fredagen avslutas programmet strax efter klockan 14.00, en timme tidigare än vid föregående möten.

I år hoppas vi kunna avhandla hemolytisk anemi, akut lymfatisk leukemi, högmaligna lymfom, fosfolipidantikroppssyndrom, kronisk myeloisk leukemi och eosinofili. Dessutom planerar vi en diskussion kring hur vi hanterar den sköra/äldre patienten, och även en session kring hur vi använder azacytidin/venetoclax.

Som vanligt hålls under mötet en postersession, där presentationen hålls kortfattat i plenum. Tveka inte att skicka in abstracts, även om dessa redan presenterats på annat möte. Vi vill också få in fallbeskrivningar som anknyter till föreläsningarna.

Såväl abstracts som fall anmäls via hemsidan senast 30/6. Får du ditt fall eller abstract accepterat bekostar vi resa, kongressavgift och en hotellnatt.

Under hematologidagarna presenteras årets hematologiska avhandling. Förutom äran belönas pristagaren med 15.000 kronor från Blodcancerförbundet och ett diplom från SFH, Svensk Förening för Hematologi. Avhandlingar som försvarats mellan 1 augusti 2023 och 31 juli 2024 kan nomineras. Nominering och avhandling skickas till richard.rosenquist@ki.se senast 1/9.

Så hematologivänner, boka redan nu in Hematologidagarna i er kalender. Tiden går fort, och schemalaggningsen för hösten är snart på gång. Påminn läkare och sjuksköterskor på er enhet. Och meddela era chefer att fortbildning är en förutsättning för bästa omhändertagande av våra patienter. Anmälan till mötet kommer att öppnas i april. Håll utkik på SFHEM.se eller i er postlåda.

Mötet kommer inte att erbjudas digitalt. Kom hit och förena nytta med nöje!

Varmt välkomna!

Helena Gustafsson
För Fortbildningsutskottet och lokalt ansvarig

Läkekonsten på Falu lasarett

Den vetenskapliga bakgrunden

Att få betrakta vackra, färgglada saker som människor ger mer än tillfällig tillfredsställelse. Att konst i sjukhusmiljöer är viktigt förstod redan Florence Nightingale, som skrev om detta i sin Notes on Nursing 1859;

The effect of beautiful objects, of variety of objects and especially brilliance of colour is hardly at all appreciated... Little as we know about the way in which we are affected by form, by colour and light, we do know this, that they have an actual physical effect. Variety of form and brilliancy of colour in the objects presented to patients are actual means of recovery".

Det är slående hur aktuellt detta citat fortfarande är.

Den kanske mest kända studien som publicerats kring den visuella miljön och hälsa är Roger Ulrich artikel View Through a Window May Influence Recovery from Surgery i Science från 1984, där kolecystektomerade patienter med utsikt över träd och grönska använde mindre analgetika och påkallade sjuksköterskorna mer sällan än patienter vars rum vätte mot en tegelvägg.

För hematologer är Staricoff och Lopperts artikel Integrating the arts into healthcare: can we effect clinical outcomes? särskilt intressant, där det beskrivs att patienter som behandlades med cytostatika och exponerades för visuell konst hade lägre nivåer av depression och ångest. Ovannämnda Ulrich följde upp sin studie med en studie bland hjärtpatienter som genomgått öppen hjärtkirurgi på 90-talet. De fick ett rum med antingen en tavla med naturmotiv, en abstrakt tavla eller ingen tavla alls. Patienter exponerade för en tavla med naturmotiv behövde mindre smärtlindring och rapporterade mindre ångest jämfört med de andra. Det noterades också att patienter med abstrakt tavla erfor mer ångest än de utan någon tavla alls. Så vilken konst som hänger på patienternas rum spelar således roll.

Vad det gäller färger publicerade Valdez och Mehrabian artikeln Effects of color on emotions 1994, där de beskriver att färger som ger upphov till höga nivåer av "behaglighet" och låga nivåer av "upphetsning" (eng: arousal) gav upphov till en känsla av lugn. Färger som beskrevs tvärtom gav mer ångest. Färger med kort våglängd som grönt och blått var de färger som gav mest positiv effekt. I tillägg var ljusa färger mer behagliga, och omättade färger visade på samma association.

Konst i offentlig miljö i Sverige

I Sverige har de flesta regioner program för konst i sina offentliga lokaler. De flesta, men inte alla, har valt att följa enprocentregeln, som är en ekonomisk princip för konst i offentliga miljöer som togs fram i samband med bildandet av Statens Konstråd 1937. Den innebär, som bekant för många, att cirka en procent av den totala budgeten avsätts för konstnärlig gestaltning vid ny-, om- och tillbyggnader av offentliga lokaler.

Trots enprocentregeln och att vi alla som läkare och sjukvårdspersonal dagligen befinner oss i lokaler med konst på våra sjukhus, är det i alla fall min uppfattning om att denna konst sällan uppmärksammas eller värdesätts för vad den faktiskt är.

Läkekonsten på Falu lasarett

Lasarettets konstenhet har samlat konst sedan 1940-talet och har en samling på långt över 20 000 verk. Nedan följer ett högst personligt urval av läkekonsten som finns på min arbetsplats Falu lasarett. Jag hoppas att denna artikel kan följas av fler exempel från andra sjukhus i Sverige; och vad som utsmyckar era arbetsplatser. Det kan bli en fin artikelserie!

Thomas Silfverberg
Hematolog och internmedicinare
Falu lasarett
Samtliga fotografier: Thomas Silfverberg

Ibland är det enklaste det som fungerar bäst. En av takplattorna i rummet där våra sjuksköterskor på hematologimottagningen lägger piccline har bytts ut mot välkända vinterprydda småfåglar i varsina hattar och är sannolikt det mest uppskattade konstverket på vår mottagning. Med tanke på Valdez och Mehrabians studier om färger kanske den här vänliga tavlan även har vetenskapligt stöd i att få patienterna att må bättre.

Ett av de mest kontroversiella verken på sjukhuset är lekfulla *Boy with Fire* av Jonas Kjellgren som är placerat vid en central knutpunkt på sjukhuset när stroke-avdelningen. Flera av mina kollegor på internmedicin tycker att detta är ett makabert konstverk att ha där patienter med stroke och anhöriga ofta passerar.



Glaskonstnären Jan Lambert Kruses permanenta utsmyckning av innergården mellan akutmottagningen och kirurg/gyn-huset har namnet *Kakusträdgården*. Verket står på ett ökenliknande grund av röd och svart sten som på sätt och vis liknar slagghögarna kring världsarvet Falu gruva. De upplysta variationerna av olika kaktusar kon-

trasterar fint mot miljön i ett nordeuropeiskt land och blir till en form av fantasivärld på sjukhuset. Alla skulpturer är upplysta dygnets mörka timmar. Det gör mig alltid lite glad inombords när man passerar här.

Jan har även formgett tre av föreningens gåvor, en vas, en droppe och ett klot (Red).



En av mina personliga favoriter är Lars Aggers *Gränslandet* från 2018. Jag tycker att denna tavla är sällsynt talande när man som människa befinner sig på ett sjukhus, oavsett om det är som patient, anhörig eller personal. I denna blekvita och svårförstådda värld mellan de raka linjerna, noggranna vinklarna och gallerförsedda rummen där anonyma människorna springer, står och går kontrasterar med barnet som har funnit sin plats för lek.



Detta är ett av lasarettets äldre konstverk, *Kvinna med barn* av Jerk Werkmäster från Rättvik är utfört i glaserat lertegel och pryder entrén till den nya förlossningsavdelningen. När Kvinnokliniken på lasarettet invigdes 1950 fanns verket doprummet och ska enligt en artikel i Falu Kuriren ha varit särskilt uppskattat.



Ena holds the sea från 2014 av konstnärduon Cooper och Gorfer är ett hybridfotografi från serien *The weather diaries*. Serien utgår från livet på tre öar; Grönland, Island och Färöarna och tagit hjälp av flera framstående kläddesigners från dessa öar. Bildserien "explores the inspiration of creative minds, probes links to cultural identity, and scrutinizes the impact of the inescapable physicality of nature and weather".

Amerikanskan Sarah Cooper har bakgrund som klassisk fotograf och österrikiskan Nina Gorfer är utbildad arkitekt. De lämnade sina respektive hemländer för att bo i Göteborg.

En av de senaste installationerna på sjukhuset är en renoverad korridor utanför Hjärtcentrum. I *Jag söker mig mot ljuset* från 2023 har Elisabeth Henriksson format grenar och blommor av glas, fotograferat dom och sedan tryckt de på glas som monterats i taket. "Min idé handlar om att visa på det magiska i naturen, om att se ljuset och naturen som en källa till kraft. Elisabeth beskriver sitt verk så här: "Trädgrenarna i taket slingrar sig fram likt stigar i en skog; de möts, de korsar varandra och ibland slutar vägen och en ny tar vid. Blommorna öppnar sig mot ljuset, ur det får de sin näring"

Kromosombandningstekniken i begynnelsen

– tillkortakommanden och triumfer

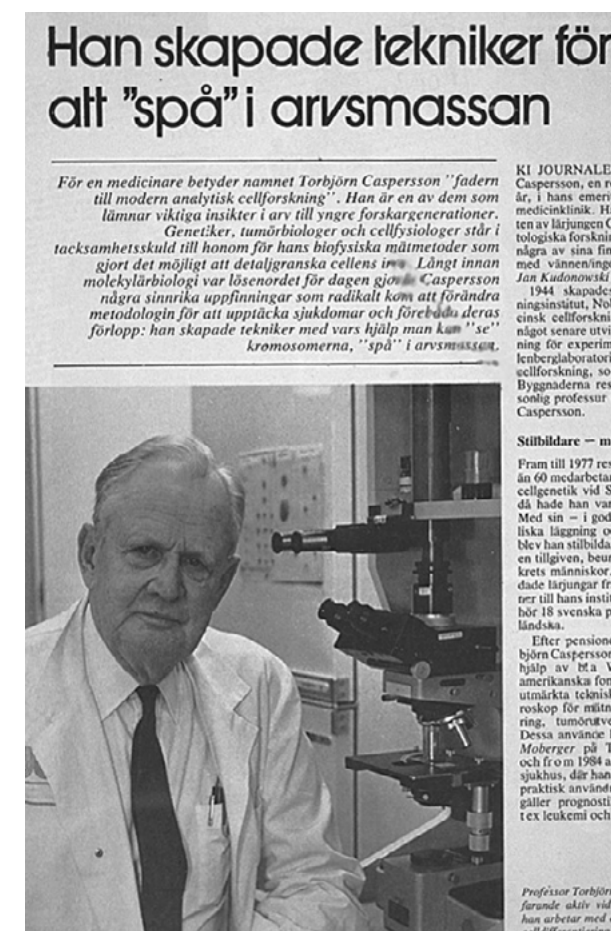
Torbjörn Caspersson, professor i medicinsk cellforskning och genetik vid Karolinska Institutet, var en internationell gigant inom sitt område. Han hade utvecklat det mikrospektrofotometriska maschineriet för en-cells mätningar och visat att nukleinsyror fanns i stora mängder i cellkärnan, särskilt i nukleolen, och att de hade betydelse för proteinsyntesen i cellen. I sin bok *Cell Growth and Cell Function*¹, som utkom 1950 uttrycker han det så här: "The nucleolus associated chromatin (or heterochromatine....) governs the metabolism of nucleic acid and thus also of the proteins". För dessa upptäckter nominerades han före 1973 (därefter är det fortfarande sekretess belagt) 17 gånger till Nobelpriset i fysiologi eller medicin och en gång till Nobelpriset i kemi.

Jag sökte mig till Caspersson 1961 för att fullfölja mitt avhandlingsarbete som syftade till att undersöka enskilda cellers kolhydratmetabolism vid hematologiska maligniteter, särskilt kronisk myeloid leukemi (CML), en då 100 % dödlig sjukdom. Min handledare i Lund hade använt en metod – perjodsyre-Schiff (PAS) för att studera glykogen i neutrofila leukocyter vid diabetes. Cellerna blev vackert röda, och genom att uppskatta färgintensiteten i mikroskopet före och efter digererings med amylas kunde man få en uppfattning om färgintensitet som ett mått på glykogeninnehåll. Metoden var hopplöst undermålig. Då jag fått kunskap om Casperssons metoder förstod jag att man skulle kunna mäta färgintensitet mikrospektrofotometriskt. Jag lyckades genom en serie händelser få ett doktorandstipendium i Lund för att arbeta hos Caspersson. Jag blev specialist på mikrospektrofotometri och 1966 försvarade jag min avhandling om PAS metoden och dess potentiella möjlighet att skilja olika myeloproliferativa syndrom baserat på mängden glykogen i cellerna². Jag kunde också visa att låg mängd glykogen i neutrofila leukocyter vid CML normaliserades då man behandlat sjukdomen med busulfan till remission³. Betyget på avhandlingen blev det högsta- Berömlig – och jag blev omedelbart efter en föreläsning docent i Medicinsk Cellforskning.

För Caspersson förändrades spelplanen totalt 1952 då Watson och Crick kunde visa att DNA var dirigenten, RNA budbäraren och även organisatören av proteinsyntesen⁴. Han höll fast i de mikrospektrofotometriska mätningarna, men nu blev syftet att diagnostisera malignitet på basen av den intercellulära variabiliteten i mängd nukleinsyra och protein. Metodutvecklingen fortsatte och han konstruerade nya maskiner som kunde mäta fluorescens i enskilda celler.

Även om Caspersson fortfarande var ett stort namn internationellt, särskilt i USA, var det uppenbart att en sakta nedgång från den internationelle glansperioden

Torbjörn Caspersson, professor i medicinsk cellforskning och genetik vid Karolinska Institutet, uppfinnaren av Q-bandningsmetoden för kromosomidentifiering



pågick då jag anlände 1961. Det märktes inte mycket. Caspersson hade fortfarande stora anslag från USA och ett intensivt samarbete med en annan gigant, professorn i patologi vid Harvard Medical School, Sidney Farber, som var chef för Children's Cancer Research Foundation (CCRF) och Children's Hospital i Boston. Under 1961 - 1969 var jag i två ett-årsperioder Research Associate vid Harvard Medical School och gjorde delar av mitt avhandlingsarbete på CCRF. Caspersson brukade komma dit i två-veckorsperioder för att initiera nya samarbetsprojekt och ge föreläsningar. I motsats till hur det kunde vara på hemmaplan var han här avstressad, generös och anträffbar. Vi hade många intressanta samtal då han kom på besök.

Samarbetat mellan Caspersson och Farber gick till största delen via två av Farbers medarbetare George Foley och Edward (Ed) Modest. Foley var cellbiolog och Modest kemist. Under ett av sina två veckors besök på CCRF hade Caspersson fått idén att försöka utarbeta metoder för att se hur cytostatika bands till kromosomer. Farber hade blivit berömd då han behandlat den första patienten med akut lymfoblastleukemi till remission med att cytostatikum, amethopterin⁵, men de största framgångarna på 1960 talet hade man sett vid Hodgkins sjukdom efter behandling med kvävesenapsgas (nitrogen mustard). Caspersson var angelägen om att kunna använda sina nya maskiner för mätning av fluorescens i projektet, men hur skulle man få kvävesenapsgas att avge fluorescens som kunde mätas? Under diskussionerna med Ed Modest pekade denne på sin hylla fylld av burkar med kemiska preparat. " Jag kan med lätthet koppla mustard till quinacrine som fluorescerar" hävdade han. Casperssons såg möjligheten - han skulle kunna mäta fluorescens som ett kvantitativt mått på mustard om bindningen var tillräckligt bra.

Nu gick det fort. Modest syntetiserade Quinacrine Mustard (QM). Caspersson hade flera skickliga laboratorieassistenter och en cytogenetiker, Lore Zech, som invandrat till Sverige från Tyskland i mitten på 1950 talet. Lore Zech hade mest sysslat med mätningar av nukleinsyror i protozoer och hade hittills inte gjort mycket väsen av sig på Institutionen. Caspersson hade varit ganska otålig över att ha finansierat henne utan att hon ännu hade lyckats slutföra sitt avhandlingsarbete, men 1967 efter mer än 10 år hos sin handledare disputerade hon på Caspersson inspirerade arbeten.⁶ Caspersson ville nu att Lore skulle ägna sig åt cytogenetik och bli hans cytogenetiker. Lore hade viss kunskap i cytogenetik. Framför allt hade hon studerat växtkromosomer, som var större än humana kromosomer. Avsikten var därför att börja testa QM på växtkromosomer.

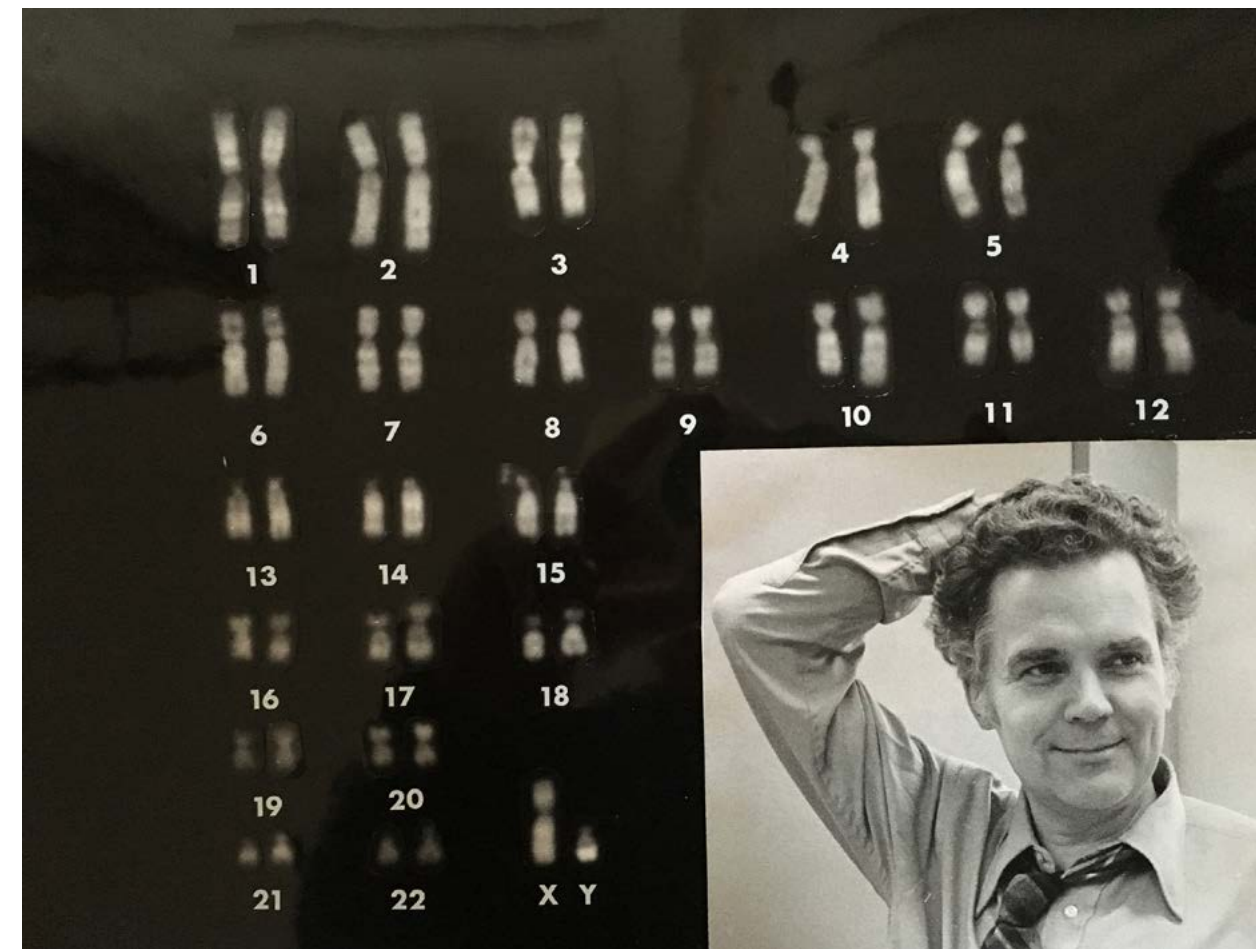
Casperssons laboratorieassistenter, främst Evy Simonsson, fick nu arbeta med att försöka binda QM till de kromosomer som framställdes med gängse metodik av Lore Zech. Hon skulle därefter analysera metafaser för att försöka identifiera QM på kromosomer. På 1960 talets början kunde man inte identifiera alla kromosomer. Kromosomer med ungefär lika längd hade man i stället grupperat. Grupperna benämndes A, B, C etc. Caspersson hoppades att man trots de begränsade identifieringsmöjligheterna skulle kunna få en uppfattning om bindningsställena för QM.

Caspersson började med att testa QM på de relativt stora växtkromosomer som Lore Zech var expert på att producera. QM bands inte till någon bestämd kromosom utan till hans och Zechs förvåning bildades i stället tvärgående fluorescerande band på kromosomerna.

Under mitt utbytesår 1968-1969 besökte Caspersson CCRF för sin vanliga två-veckors vistelse. Han höll som vanligt en föreläsning. Han började med de mikrospektrofotometriska absorptionsmätningarna av nukleinsyror och protein och visade på den ökade intercellulära mängdvariationen hos olika maligniteter. Auditoriet verkade inte imponerat. Avslutningsvis visade han en växtkromosom färgad med QM och det överraskande fyndet av tvärgående band. Auditoriet vaknade upp – diskussionen blev intensiv – Caspersson var på väg att finna något nytt.

Caspersson forcerade nu programmet för att förstå vad de tvärgående banden betydde. Då jag intervjuade Lore Zech långt efter hennes pension om vem som först såg de tvärgående banden och förstod deras betydelse fick jag som svar att det var hon. Hon hade sett att kromosomerna parvis hade samma bandmönster. När jag samtidigt frågade hur färgningen gick till visste hon det inte. Lore Zech var en viktig länk i Casperssons försök att förstå cytostatikas bindning till kromosomer, men utan Caspersson idéer och metodologiska utvecklingsarbete hade inte denna revolution för möjligheten att ordna kromosomerna, undersöka betydelsen av translokationer, numeriska aberrationer etc ägt rum.

Caspersson, hans ingenjör Gösta Lomakka och Jan Kudynowski, och inte minst Evy Simonsson, utvecklade nu metoden så att man kunde mäta fluorescensen kvantitativt längs kromosomerna och därigenom få ett beskrivande mönster för varje kromosom. Det stora genombrottet kom 1970 då han kunde beskriva mönstret för varje kromosompar hos människor och ordna dem från 1 - 22 plus X och Y^{7,8}.



Författarens egna kromosomer ordnade med Q-bandning från 1 till 22 plus X och Y

Mitt eget engagemang inom cytogenetiken började nästan omedelbart efter Caspersson genombrott. 1968 återgick jag, efter sex år som teoretiker, som planerat till kliniken och fick tjänst som underläkare på medicinska kliniken på Karolinska Sjukhuset hos professor Henrik Lagerlöf. Jag hade kört fast i de mikrospektrofotometriska undersökningsmetoderna och insåg att utvecklingspotentialen i cytogenetiken, nu med Q (QM blev nu förkortat till Q)-bandningstekniken som grund, var enorm. Inom hematologin förutsåg jag en lysande framtid. Men jag var inte cytogenetiker. Jag etablerade ett fruktbart samarbete med Lore Zech och även med Jan Lindsten, professor i klinisk genetik vid Karolinska Institutet och överläkare på Karolinska Sjukhuset. Jag behöll mina laboratorieassistenter och laboratorium hos Caspersson fram till hans pension 1977 och därefter under några år hos Lore Zech, som erbjöd sig att lära dem den cytogenetiska tekniken. I praktiken kom de att arbeta under Lores tillsyn.

Mitt stora intresse var CML. Nowell och Hungerford hade redan 1961, före bandningstekniken,

upptäckt en liten kromosom, som de antog var en deletion av kromosom nummer 21 och de kallade den Philadelphia (Ph) kromosomen⁹. Det var den första upptäckten av en reproducerbar kromosomabnormitet vid en malignitet. Man hade också med den gamla tekniken sett att Down's syndrom hade en trisomi för samma kromosom och hade gjort ett stort nummer av detta samband eftersom Down's syndrom var förknippat med en ökad risk för att få akut leukemi.

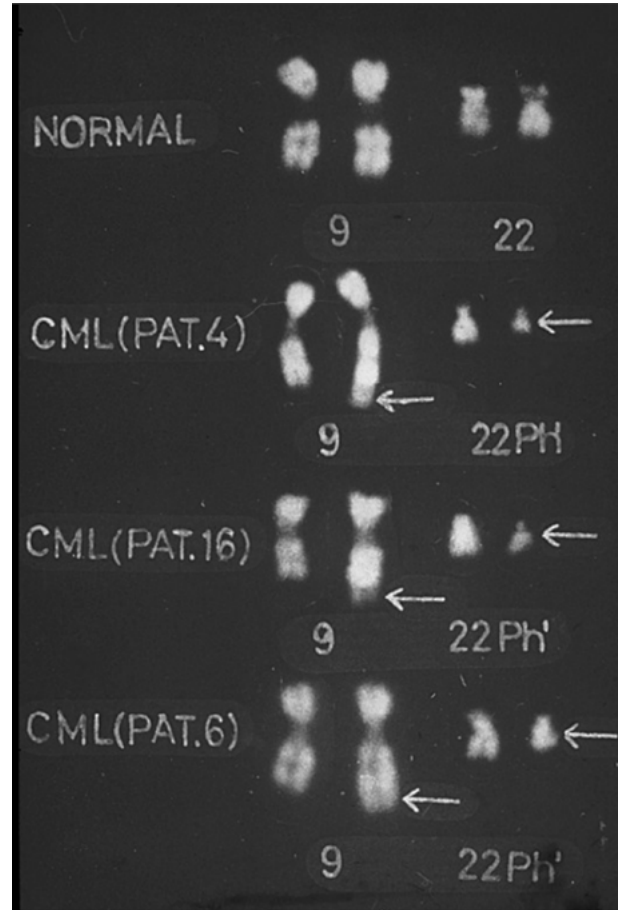
Efter Caspersson och Zechs identifiering av alla människans kromosomer kunde vi nu med Q-bandning visa att dessa två aberrationer drabbade olika kromosomer. Trisomin vid Down's syndrom engagerade nummer 21 i den nya nomenklaturen och CML nummer 22¹⁰. Lore lärde mig nu att deletioner inte alltid var deletioner utan kunde mycket väl vara ett resultat av translokationer. Hon trodde att Ph kromosomen var ett resultat av en translokation, vilket vi också skrev i vår publikation. Jag insisterade nu på att vi måste leta efter det från Ph kromosomen

eventuellt translokerade segmentet, men Lore hävdade att det var omöjligt att se. Dels kunde det ha translokerats inte bara perifert till den långa eller korta armen på någon kromosom, utan det kunde även finnas inom en kromosom. Tyvärr trodde jag på hennes expertkunnande.

I stället för att leta efter ett translokerat segment koncentrerade jag mig på att försöka bevisa de Ph positiva cellernas klonala ursprung. Q-bandningen hade visat att vissa kromosomer hade ärftliga starkt fluorescerande satelliter. Kromosom nummer 22 hade ibland en sådan starkt fluorescerande satellit. Om Ph kromosomen hos patienten engagerade bara den ena förälderns normala nr 22 kromosom var detta ett starkt argument för en klonal utveckling av de aberranta Ph positiva cellerna hos patienten.

Jag minns fortfarande ögonblicket 1971 då jag fattade det för min forskarkarriär ödesdigra beslutet att inte leta efter translokationen. Min laboratorieassistent Rut Detlofsson, upplärd av Lore, behärskade hela Q-bandningstekniken och kromosomframställningen. Hon skulle leta efter satelliter och Ph kromosomen. Hon frågade mig specifikt om hon skulle klippa och undersöka hela karyotypen och leta efter en translokation eller bara undersöka kromosom 22 och satelliter. Jag tänkte ett par minuter. Tidsåtgången skulle bli mycket större med att undersöka hela karyotypen och Lore hade ju försäkrat att det inte gick med nuvarande teknik att upptäcka en translokation. Hon hade fel.

Vårt arbete, som indikerade klonal utveckling av Ph-positiva celler, publicerades i 1973 men fick inget större genomslag^{11,12}. Samma år fick jag ett meddelande från min vän Sandra Wolman, en cytogenetiker som arbetat i samma laboratorium som jag på CCRF: "Har du sett att Janet Rowley har visat med både Q-bandning och Giemsa teknik att Philadelphia kromosomen är ett resultat av en translokation med kromosom nr 9?"¹³. Det hade jag inte. Det kom som ett klubbslag och har förföljt mig hela livet. Janet Rowley blev i ett slag världsberömd och förblev så till sin död. Ann-Marie Forsblom som då var en av mina laboratorieassistenter visade hur lätt det hade varit att se "fötterna" på kromosom 9 "...om du bara hade sagt att vi skulle leta efter dem perifert på alla kromosomer".



Translokationen t(9;22) visad med Q-bandning i tre fall med CML. Pilarna visar "fötterna" på kromosom nr 9 som erhållits från kromosom nr 22 (Philadelphia kromosomen).

Tillsammans med Jan Lindsten hittade vi därefter variant-translokationer^{14,15} – men det väckte inte särskilt uppseende.

Janet Rowleys upptäckt var en direkt följd av Casperssens utveckling av bandningstekniken. Giemsa tekniken är kanske enklare och numera mera använd en Q-bandning men upplösningen verkar vara ungefär densamma. Janet Rowleys upptäckt har med rätta blivit uppmärksammas eftersom translokationen var den första som kopplats specifikt till en malignitet. När min vän Bob Gale tillsammans med Eli Canaani lyckades klonal BCR/ABL¹⁶, som breakpointen nu kallas, hade nästa steg i utvecklingen av ett läkemedel mot CML tagits. BCR/ABL ger upphov till ett abnormt protein som orsakar CML och som nu kan angripas specifikt av läkemedel riktade mot detta protein (imatinib och andra nyare varianter). De flesta patienter botas och stamcellstransplantation som tidigare var den enda kurativa behandlingsmetoden görs endast i sällsynta fall.

Trots att vi misslyckats med att identifiera BCR/ABL translokationen fortsatte Lore Zechs och mitt samarbete. I en serie arbeten kunde vi parallellt med andra grupper visa att det fanns kromosomaberrationer vid akut leukemi, polycytemia vera och myelodysplastiskt syndrom. Men det stora genombrottet kom då vi kunde identifiera specifika aberrationer vid kronisk lymfatisk leukemi.

Karl Henrik (Kalle) Robert var en entusiastisk och innovativ forskare och underläkare hos mig på hematologiska sektionen vid medicinska kliniken på Huddinge sjukhus. Han hade ett doktorandprojekt med professor Erna Möller som huvudhandledare. Han lyckades stimulera mogna lymfocyter från patienter med kronisk lymfatisk leukemi (CLL) till delning. Tricket var att exponera dem för Epstein Barr virus (EBV). Kalles målsättning var främst att visa att han kunde få cellerna att producera immunglobuliner men på köpet fick han dem även att proliferera. Det innebar ju att åtminstone en del celler måste dela sig, vilket i sin tur gjorde att man borde kunna analysera metafaser och eventuella kromosomabnormiteter. Jag tänkte förstås direkt. Mina laboratorieassistenter fick receptet, stimulerade cellerna från två patienter och lyckades framställa metafaser, som kunde analyseras för eventuella kromosomabnormiteter med Q-bandning. Ganska omedelbart hittade vi en tidigare inte beskriven abnormitet, en translokation mellan kromosom 11 och kromosom 14, t(11;14) (q13;q32). Jag skickade ett "Letter" till New England Journal of Medicine (NEJM), som blev antaget och publicerat i augusti 1979¹⁷. Här framgick inte tydligt av rubriken att vi hittat en abnormitet som kunde vara specifik för sjukdomen. Vi undersökte snabbt åtta patienter, varav fyra hade extra kromosom 12. För att utesluta att aberrationen orsakats av det använda mitogenet EBV, använde vi även ett annat mitogen, lipopolysacharid från Escherichia coli. Det gav metafaser med samma aberrationer från samma patienter. Vi skickade ett "Letter" till Lancet. Det blev refuserat eftersom Editorn tyckte att det var för få patienter. Jag ringde upp honom och övertygade honom om att det var ett av de största genombrotten i synen på CLL. Efter en del diskussion antog han arbetet i januari 1980¹⁸, men önskade att jag inte avslöjade att det lönade sig att ringa upp honom. Jag vet inte idag exakt vad jag lovade honom, men eventuellt har jag missbrukat hans förtroende med denna artikel. Efter 44 år kan man kanske anse löftet preskriberat. Vi publicerade

nu i rask takt artiklar om den prognostiska implikationen av kromosomabnormiteter vid CLL. Det blev Gunnar Juliussons avhandlingsarbete¹⁹ – doktorand till Karl Henrik Robert. Kalle ville kalla extra kromosom 12 för "Huddinge kromosomen" i analogi med Philadelphia kromosomen vid CML – men det tyckte jag var att ta i. Benämningen fick bli trisomi 12 eller extra kromosom 12.

Här kan en anekdot som illustrerar den hårda konkurrensen inom vetenskapen var på sin plats. Den mest kände gurun inom kromosomologi omkring 1980 var Avery Sandberg vid University of Arizona College of Medicine i Tucson Arizona. Kort efter att han hade läst vårt letter i NEJM kontaktade han mig för att få det exakta receptet för EBV stimuleringen av CLL-celler. Efter diskussion med Kalle beslöt vi att skicka det. Vi fick i väg svaret då vi hade publicerat de första +12 fallen i Lancet. Kort därefter var jag på det årliga ASH (American Society of Hematology) mötet i USA – vi hade inte själva skickat något abstrakt angående +12 vid CLL. I stället fann jag i programmet en presentation av en av Sandbergs medarbetare som antydde att det handlade om kromosom 12 vid CLL. Jag gick till föreläsningen som hölls av Tin Han. Han presenterade ett antal fall med +12 utan någon som helst referens till oss. Min irritation var stor. Jag begärde ordet och kommenterade att hans presentation var mycket intressant eftersom den konfirmerade praktiskt taget allt vad vi redan publicerat. Det blev ett stort skratt från åhörarna, men Tin Han fick erkänna att vi var först. I den mest uppmärksammas Plenary föreläsningen om CLL därefter, hållen av den kände CLL forskaren Kanti Rai, fick vi total upprättelse. Han visade en bild som illustrerade vår upptäckt. När Sandberggruppen publicerade sina nio fall 1983 var det +12 som var deras kardinalfynd och de refererade korrekt till oss²⁰. Det gjorde också Avery Sandberg i sitt senare mastodontverk "The chromosomes in human cancer and leukemia"²¹.

Nya metoder (FISH) och upptäckten av nya kromosomaberrationer vid CLL har preciserat den prognostiska betydelsen. Mutationer av prognostisk betydelse har identifierats. Men den ursprungliga upptäckten av kromosomförändringar vid CLL gjordes av oss.

Gösta Gahrton
Professor emeritus Medicin Karolinska Institutet

Referenser

1. Caspersson TO. Cell Growth and Cell Function. A cytochemical study. New York: W.W.Norton and Company; 1950.
2. Gahrton G. Quantitative Cytochemical studies on normal and leukemic leukocytes, with special reference to the periodic acid-Schiff reaction. Stockholm: Karolinska Institutet; 1966.
3. Gahrton G. The periodic acid-Schiff reaction in neutrophil leukocytes in untreated and myleran-treated chronic myelocytic leukemia. A quantitative microspectrophotometric study. Blood 1966; 28(4): 544-52.
4. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171(4356): 737-8.
5. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. N Engl J Med 1948; 238(23): 787-93.
6. Zech L. Growth and nuclear differentiation in some protozoa, with special reference to nucleic acid and protein synthesis. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet; 1967.
7. Caspersson T, Lomakka G, Zech L. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes - distinguishing characters and variability. Hereditas 1972; 67(1): 89-102.
8. Caspersson T, Zech L, Johansson C, Modest EJ. Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. Chromosoma 1970; 30(2): 215-27.
9. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. J Natl Cancer Inst 1961; 27: 1013-35.
10. Caspersson T, Gahrton G, Lindsten J, Zech L. Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. Experimental cell research 1970; 63(1): 238-40.
11. Gahrton G, Lindsten J, Zech L. Origin of the Philadelphia chromosome. Tracing of chromosome 22 to parents of patients with chronic myelocytic leukemia. Experimental cell research 1973; 79(1): 246-7.
12. Gahrton G, Lindsten J, Zech L. Clonal origin of the Philadelphia chromosome from either the paternal or the maternal chromosome number 22. Blood 1974; 43(6): 837-40.
13. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973; 243(5405): 290-3.
14. Gahrton G, Lindsten J, Zech L. Involvement of chromosomes 8, 9, 19 and 22 in PH1 positive and PH1 negative chronic myelocytic leukemia in the chronic or blastic stage. Acta Med Scand 1974; 196(5): 355-60.
15. Gahrton G, Zech L, Lindsten J. A new variant translocation (19q plus, 22q minus) in chronic myelocytic leukemia. Experimental cell research 1974; 86(1): 214-6.
16. Canaani E, Gale RP. Association between the Philadelphia chromosome and a unique abl transcript. Haematology and blood transfusion 1985; 29: 154-8.
17. Gahrton G, Zech L, Robert KH, Bird AG. Mitogenic stimulation of leukemia cells by Epstein-Barr virus. N Engl J Med 1979; 301(8): 438-9.
18. Gahrton G, Robert KH, Friberg K, Zech L, Bird AG. Extra chromosome 12 in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 1980; 1(8160): 146-7.
19. Juliusson G. Leukemic B-Lymphocytic Malignancy. A clinical, immunological and cytogenetic study, utilizing mitogens to activate and differentiale malignant B-lymphocytes in vitro. Stockholm Sweden; 1985.
20. Sadamori N, Han T, Minowada J, Matsui S, Sandberg AA. Clonal chromosome changes in stimulated lymphocytes of untreated human B-cell leukemias. Cancer research 1983; 43(7): 3287-91.
21. Sandberg AA. The chromosomes in human cancer and leukemia. Second ed: Elsevier Science Publishing Co. Inc New York; 1990.

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!

”Vi har något nytt. Vill du vara med?”

En sådan fråga får man kanske några gånger i livet. Men inte ofta. Kanske bara en gång. Frågeställaren hade ringt upp mig. Det skedde en dag i början av 1979. Platsen var Södersjukhuset. Jag hade just avslutat min mottagning och skulle gå till mitt laboratorium. Föga ytterligare nämndes om vad det nya var, i alla fall inte under inledningen av detta telefonsamtal. Mer följde senare.

Ja, vad svarar man på denna lakoniska fråga? Jag svarade ”ja”, eftersom jag visste att personen i fråga var känd för att ha briljant forskning. Det skulle besannas 3 år senare; mer om det snart.

”Curt M....kommer att ringa dig snart och berätta vad det gäller”. Sen var samtalet slut, det samtal som skulle innebära en kursändring av mina medarbetares och min forskning för decennier framöver.

Den som ringde upp mig var professor Bengt Samuelsson. Vi hade träffats när vi gjorde ”lumpen” vid en armémedicinsk forskningsgrupp. Jag visste därför att han var världsledande beträffande prostaglandiner. Vi hade deltagit i en studie som skulle mäta diverse psykologiska och biokemiska funktioner i samband med en förmodat otäck upplevelse. Hälften av försöksdeltagarna hade fått acetylsalicylsyra innan exponeringen för denna film som innehöll skrämmande våldsscener. ASA skulle slå ut bildandet av prostaglandiner, påverka blodtrycksstegringen under filmen mm. Försöket blev ett fiasko. Det var så kallt i lokalen att reaktionerna på våldet drucknade i köldrysningarna.

Curt M ringde någon dag därefter. Curt var min klasskamrat i gymnasiet i Södra Latin i Stockholm och en av mina vänner då. Nu blev vi kompanjoner beträffande detta nya projekt. De nya ämnena var en sorts fettsyror, derivat av arakidonsyra, precis som prostaglandiner, men via en helt annan metaboliseringsväg. De kallades tills vidare substans A, B och C. De kom i små provrör av glas med inslipade glasproppar. De förvarade i frysen.

Vi gjorde upp att deras effekt skulle i första hand testas beträffande kemotaktiska egenskaper för humana neutrofiler, en teknik som hade satts upp på mitt lab. Första försöket skedde en fredag. På eftermiddagen läste jag av plattorna och kunde konstatera att substans B var starkt kemotaktiskt. Substanserna A och C uppvisade inte någon sådan aktivitet. På lördagsmorgonen ringde jag Curt M för att berätta den goda nyheten. Jag hörde Curt dra ett djupt



och besviket andetag och han frågade med mycket spänd röst. *”Är du säker?” - ”Ja!” - ”Jag ringer om en stund!!!”.*

Curt åkte in till KI i Solna. Lättad ringde han och meddelade att han hade kastat om koderna. Det rör som var märkt B innehöll den förmodat aktiva substansen medan rören A och C innehöll inaktiva substanser.

Detta var början till flera decenniers kartläggning av den biologiska aktiviteten hos dessa fettsyror, kallade leukotriener, och som kom att visa sig vara bland de mest potenta proinflammatoriska molekylerna vi känner. Närmare bestämt innehöll rör B leukotrien B4 (LTB4). Leukotrienforskningen kom att bli en ryggrad för laboratoriet (först kallat Kliniska Granulocytlaboratoriet, senare omdöpt till CIHF, Centrum för inflammations- och hematologiforskning) och utgjorde grundvalen för doktorsavhandlingar för hematologer som Ann-Mari Udén, Hans Gyllenhammar, Richard Lerner, Jan Samuelsson, Katarina Le Blanc, Eva Nilsson, Gerd Lärfsars och Eva Zetterberg; reumatologer som Ingjald Hafström, Bo Ringertz, Johan Bratt, Mikael Heimburger; näringsforskare som Tommy Cederholm; barnläkare som Anders Åhlin; grundforskare som Anne-Sofie Johansson och Inger Vedin.

Denna leukotrienforskning skulle i sinom tid även leda till att testa om peroral tillförsel av andra, besläktade fettsyror, de s k omega-3-fettsyrorna EPA och DHA, kunde reducera progressen av Alzheimers sjukdom. Denna studie, benämnd OmegaAD, blev ett stort projekt under de två första decennierna av 2000-talet.

Bengt Samuelsson tilldelades Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1982. Han är fortfarande aktiv forskare med senast (enligt PubMed) en publikation 2023.

Jan Palmblad
Professor emeritus Medicin Karolinska Institutet



Reserapport från ISTH i Montréal

International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) årliga kongress, tillika den 31:a i ordningen, hölls i centrala Montréal i Canada, inte långt från de äldre franska delarna av staden och floden Saint Lawrence, floden som förbinder de Stora sjöarna med Atlanten. Kongressen officiella start var samma dag som provinsens Quebecs nationaldag vilket firades med folkfest på stadens gator och avslutades med start av Montreals vida kända internationella jazzfestival. Inte nog med att staden är ett kulturellt mecka där franska talas som första språk, den huserar även ett mycket välrenommerat universitet, McGill's University, där de båda kongressordföranden, Professor Susan Kahn och Marc Rodger är verksamma forskare. Båda tongivande forskare inom venös tromboembolism och behandling av cancerassocierad trombos.

Kongressprogrammet var som alltid digert och bestod i stort av ett tjugotal sessioner från de olika Scientific and Standardization Committees (SSC), fyra plenarföreläsningar, State of the Art, late-breakthrough reaseach, 80 Oral commnucations och inte minst hundratals posterpresentationer. Kongressen besöktes av ca. 8000 deltagare från hela världen, vilket i och för sig var ett par tusen färre jämfört med London 2022 men däremot mycket trevlig och välorganiserad med engagerade och välkommande organisatörer. Vi deltagare påmindes många gånger under kongressen om stadens och landets historia och den respekt som man här hyser för de ursprungliga invånarna i de tacksägelse- och försoningstal som hålls vid officiella arrangemang i Montreal sk. "Land Recognition Statement". Inte helt sällan började de kanadensiska talarna med detta tal.

Ur den ocean av vetenskap och studier som hann presenteras under dessa dagar, har jag i min reserapport valt ett axplock att återge. För de läsare som inte stillat sin nyfikenhet efter denna läsning rekommenderas varmt att gå in och se på de fint sammanfattande bilderna i "Illustrated State-of-the-Art Capsules of the ISTH 2023 Congress" av S. Khan och medförfattare publicerat Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, juni 2023 (doi: 10.1016/j.rpth.2023.100193)

Kongressens hederstal: "A Life Spent Investigating Coagulation Factor V" av Professor **Björn Dahlbäck**, Lunds Universitet

Till stående ovationer tilldelades Björn Dahlbäck Robert P Grant's Medal, den finaste utmärkelse man kan föräras inom ISTH, för sitt enastående bidrag till



forskningen inom trombos och hemostas. Applåderna under öppningsceremonin ville inte ta slut och som svensk var man mäktigt stolt och glad å Björn Dahlbäck och hans medarbetares vägnar. Som hederstalare gav Björn Dahlbäck därefter en presentation om "A Life Spent Investigating Coagulation Factor V", vilket egentligen är en liten del av hans forskningsområde, men det som han sannolikt är mest känd för. Han berättade om hur han och hans medarbetare studerade Faktor Vs roll vid reglering av trombingeneration och hur de var först med att beskriva betydelsen av aktiverad protein C-resistens (APC-resistens) vid uppkomst av venös trombos. APC-resistens som orsakas huvudsakligen av en genetisk variant i Faktor V, Faktor V Leiden, är vanligt förekommande i Skandinavien. Han beskrev även om hur han och hans kollegor de senaste åren upptäckt att defekt Faktor V inte bara har betydelse för trombos utan även blödningar. I en familj med varierande blödningssymtom i Texas fann de hur ett defekt Faktor V-protein "Faktor V short" påverkade regleringen av koagulationshämaren TFPI med konsekvens av att TFPI ökade flerfaldigt i blodet.

Late-breakthrough reaseach

Under två sessioner presenterades de "hetaste" forskningsresultaten, ofta från större kliniska studier varav jag fann tre av särskilt kliniskt intresse.

Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients < 12 Years of Age With Severe Hemophilia A, **Lynn Malec**, Medical College of Wisconsin, USA

Inom behandling för Hemofili A presenterades studieresultat från XTEND-KIDS (NCT04759131), en fas 3-studie av profylaxbehandling Efanesoctocog Alfa till yngre pojkar med svår hemofili A (n=72). Detta rekombinanta Faktor VIII-koncentrat är en ny klass av koncentrat, designat för att övervinna von Willebrand-faktorns inverkan på dess begränsade halveringstid. I studien kunde man visa att profylaxbehandling kunde ges en gång i veckan till yngre barn med svår Hemofili A med goda resultat; Faktor VIII uppmättes normaliserad till näst intill normaliserad under det första tre dagarna med dalvärde (dag 7) på omkring 0,10 kIE/L. Behandlingen tolererades väl utan uppkomst av neutraliserande antikroppar och gav ett mycket gott blödningsskydd. Efanesoctocog Alfa har godkänts under 2023 att användas i USA för profylaxbehandling vid Hemofili A, motsvarande studieresultat från XTEND (12 år och äldre) publicerades i NEJM, januari 2023. En klinisk sponsrad studie pågår i Sverige.

Emicizumab prophylaxis instead of immunosuppressive therapy in patients with acquired hemophilia A (AHA), **Andreas Tiede**, Hannover Medical School, Germany

Emicizumab är en bispecifik antikropp som positionerar FIXa till FXa oberoende av närvaro av naturaliserande antikroppar mot Faktor VIII. Det är ett icke-faktorkoncentrat som förändrat profylaxbehandlingen senaste åren inom behandling för svår Hemofili och ges subkutant. Förvärvat Hemofili A (AHA) är mycket ovanligt och drabbar oftast den äldre patienten. Blödningarna som uppkommer pga. neutraliserande antikroppar mot Faktor VIII är ofta svårbehandlade och kräver upprepande doser med by-passande faktorkoncentrat såsom rekombinant Faktor VIIa och aktiverat Protrombinkomplex för att få kontroll på blödning. Senaste åren har flera fallrapporter beskrivit hur emicizumab använts framgångsrikt vid AHA med få tromboemboliska komplikationer. Japan har redan godkänd indikation för att ge emicizumab vid AHA efter att en mindre klinisk sponsrad studie genomförts.

PI Andres Tiede presenterade här resultaten ifrån den Tysk-Österrikiska kliniska fas II studien. 47 patienter hade givits emicizumab subkutant (6 och 3 mg/kg dag 1 and 2 därefter 1,5 mg/kg en gång per vecka till vecka 12). Immunsuppressiv terapi (IST) avstods under behandlingstiden pga vanligt förekommande komplikationer IST med bla infektioner. Sammanfattningsvis kunde man visa att behandling med emicizumab var effektiv att förebygga blödningar med låg förekomst av svåra komplikationer inklusive tromboembolism. Den visade sig även att man kan avvakta IST på högriskpatienter. Studien har publicerats i Lancet Hematology november 2023. I Nordamerika pågår en studie som startades parallellt med den tysk-österrikiska med liknande design förutom att inga restriktioner föreligger för insättning av IST (NCT05345197).

Extending Venous Thromboembolism Secondary Prevention with Apixaban in Cancer Patients - The EVE Trial, **Robert McBane**, Mayo Clinic, US

Det ska understrykas att vi ännu inte har indikation för att sänka patienter med cancerassocierad venös trombos från apixaban 5 mg x 2 till 2,5 mg x 2 efter de första 6 månadernas behandling. EVE-studie är en "investigator initierad" randomiserad fas III-studie med syfte att utvärderade apixaban 2,5 mg vs 5 mg två gånger dagligen i 12 månader för

sekundär VTE-prevention hos cancerpatienter som har avslutat de första 6 månaders antikoagulantia behandling. (NCT03080883). I studien har 370 patienter ingått ifrån 40 center. Resultaten visar att det inte finns någon statistisk skillnad gällande kombinationsmättet stora blödningar och klinisk relevanta icke stora blödningar (8,9 % vs 12,2 %) och förekomst av återkommande venös trombos (5,0 % vs 4,4 %). Sammantaget tedde det sig som att dossänkning av apixaban både är effektivt och säkert men man inväntar resultaten från en större studiepopulation, API-CAT (NCT03692065)

Oral communications (OC)

Det svenska deltagandet var in denna gång lika stort som det brukar, men två doktorander fick tillfälle att få presentera sina forskningsresultat på oral communications; **Katarina Glise Sandblad** från Sahlgrenska och **Emma Bendz** från Karolinska Institutet.

Många patienter med venös tromboembolism (VTE) behandlas efter de första 3-6 månaderna med antikoagulation och syftet med Katarinas rikstäckande registerstudie (2014-2020) av 45114 patienter var att beskriva risken för blödning beroende på behandlingsval. Frekvensen av större blödningar under de första 6 månaderna av behandlingen var 3,86, 2,93 och 1,95 per 100 patientår för warfarin, rivaroxaban och apixaban. Frekvensen av större blödningar under 6 månader upp till 5 år var 1,55, 1,05 och 0,96 per 100 patientår. Behandling med Apixaban gav signifikant lägre blödningsrisk än både warfarin och rivaroxaban under den första 6 månaderna, medan blödningsfrekvensen var

likartad för rivaroxaban och warfarin. Vid förlängd behandling var blödningsrisken låg för både apixaban och rivaroxaban. Studien har publicerats i Journal of Internal Medicine december 2023.

Det finns få populationsbaserade studier på hjärtstopp utanför sjukhus (OHCA) i samband med VTE. Emmas studie syftade till att undersöka prevalens och överlevnad av VTE-associerad OHCA i relation till kön, ålder och rytm hos alla äldre än 15 år med OHCA i Sverige 2008-2018. Data hämtades från nationella register. OHCA var associerat med VTE hos 813 individer (1,94 %) av en total studiepopulation på 41813 individer. 30-dagarsöverlevnaden var betydligt lägre i VTE-gruppen jämfört med den totala medicinska OHCA-gruppen; 1,8 % mot 11,8 %, OR 0,25 (0,12-0,46). Sammanfattningsvis bekräftar studien att OHCA associerat med VTE är ovanligt och nästan alltid dödligt. Även om färre kvinnor än män drabbas av OHCA, hade en större andel kvinnor VTE-associerad OHCA och belyser behovet av bättre prevention med tonvikt på kvinnor. Denna presentation var även "highlight of the day" och ni kan se Emma intervjuas på kongressens hemsida (<https://www.isthcongressdaily.org>).

Det ska även nämnas att Emma är min doktorand och hennes presentation föranledde resan till Montreal. Ett stort och varmt TACK ska riktas till Hematologföreningen för ett mycket uppskattat och välbehövt resestipendium.

Maria Bruzelius,
Överläkare, Docent vid Karolinska
Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet



Reserapport MDS Foundation meeting Marseille

Den 17:e internationella kongressen för myelodysplastiskt syndrom (MDS) anordnades av MDS Foundation i Marseille i maj 2023. Som alltid erbjöd kongressen föreläsningar av högsta kvalitet inom både pre-kliniska och kliniska ämnen och kvarstår som en stor favorit för hematologer som har ett särskilt intresse för MDS.

Denna gång fick jag äran att hålla en muntlig presentation av vår studie om prognostiska betydelsen av tidiga transfusionsmönster hos patienter med MDS. I detta arbete samlade vi detaljerade kliniska och transfusion data samt utförde bred NGS sekvensering på en kohort av 677 svenska patienter med MDS (Karolinska MDS biobank och Nationella MDS biobank). I detta arbete kunde vi visa att transfusionsberoende under det tidiga sjukdomsförloppet är prediktiv för överlevnad och en statistisk modell byggd av IPSS-M samt information om transfusionsberoende vid 8 månader förbättrade prognostisk prediktion jämfört med enbart IPSS-M. Transfusionsberoende/frihet är en lätt tillgänglig variabel som hematologer arbetar med varje dag och denna studie visar att den kan förfinas IPSS-M prediktion under det tidiga sjukdomsförloppet.

För övrigt bjöd mötet på många spännande föreläsningar. Som förväntat debatterades de två nya MDS-klassifikationer (ICC2022 och WHO2022) mycket och några dagars diskussioner i Marseille räckte inte till för att hitta en internationell konsensus. Förhoppningen är att det internationella MDS fältet kan komma samman och ta fram en ny klassifikation inom kort. Nytt för denna gång var en session om auto-immunitet, inflammation och MDS. Efter en fantastisk genomgång av VEXAS-syndrom gav **David Beck** uppdateringar om pågående funktionella studier om UBA1 mutationer och auto-inflammation i MDS. **Uwe Platzbecker** hade en fin presentation av pågående och kommande studier med behandlingar riktade mot inflammatorisk sjukdom vid MDS. **Valeria Santini** sammanfattade etablerade (ESA), nya (Luspatercept) och potentiellt kommande (Imetelstat NCT02598661, Roxadustat NCT03263091) behandlingar av anemi medan **Courtney Di Nardo** gav en översikt av pågående studier för behandling av högre risk MDS, bland annat den pågående fas 3 VERONA studien (Azacy-

tidine + Venetoclax, NCT04401748) och andra molekyler såsom nya BCL-2 inhibitorer. **Ben Ebert** bjöd på en högkvalitativ föreläsning om klonal hematopoies (CH) och presenterade bland annat sitt eget arbete med den nya "clonal hematopoies risk score" (CHRS) som publicerades strax före kongressen (Weeks et al, NEJM Evid. 2023). Baserat på totalt sju variabler, delar detta score upp CH i 3 riskgrupper, låg, intermediär och högrisk CH där den sistnämnda gruppen hade en beräknad risk på upp till 50 % över 10 år för att utveckla myeloid malignitet och även en ökad risk för CH-relaterade sjukdomar såsom kardio-vaskulära och trombo-emboliska händelser bland andra. Ett av de stora ämnen på konferensen handlade också om MDS-predispositionssyndrom där germline DDX41 muterade myeloida maligniteter var i fokus. **Sebert** och **Makishima** presenterade deras senaste respektive studier och var eniga om att MDS/AML med germline DDX41 variant är en separat entitet bland MDS/AML och har särskilda genetiskt landskap, prognos, och behandlingsvar (Duployer et al 2022, Makishima et al 2023).

Kongressen avslutades på lördagen med utdelningen av Tito Bastanello & MDS Foundation Young Investigator Award till de bästa kongressabstracten och vi hade glädjen att se priset delas ut till bland andra **Pedro Moura** från Institutionen för Medicin Karolinska Institutet för sitt enastående arbete om multiomics analys av ringsideroblaster från SF3B1-muterad MDS-RS. Jag åkte hem efter fyra fantastiska kongressdagar fyllda av spännande föreläsningar, roliga träffar med hematologkollegor och ny inledda samarbeten. Jag vill rikta ett stort tack till Svenska Förening för Hematologi för stipendiet som gav mig möjlighet att resa till Marseille och delta i konferensen.

Maria Creignou
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Rapport från ST-kurs om Antitumorala läkemedel

ST-kursen om antitumorala läkemedel är en av de kurser som hålls regelbundet av SFH. Kursen, som är särskilt utformad för ST-läkare i hematologi, hölls mellan den 22:a och 24:e januari på Elite Plaza Hotel som ligger vid Gustav Adolfs Torg i centrala Malmö. Man kan undra om valet att hålla konferensen vid Gustav Adolfs Torg var en djupare symbolik från kursarrangörens sida, en analogi som knyter samman Gustav IV Adolfs förändringsperiod med den dramatiska transformation som kemoterapi inneburit för cancerbehandlingen. Eller var det helt enkelt för att platsen är väldigt mysig för en konferens? Sannolikt det senare. Under tre januardagar fick vi ett oväntat mildt väder, troligtvis uppvärmt av deltagarnas brinnande passion för cytostatikabehandling. För ST-läkare erbjuder dessa kurser mer än bara värdefull praktisk kunskap om cytostatikabehandlingar, de utgör även en fantastisk möjlighet att träffa och bygga relationer med kollegor från olika delar av landet.

Under de intensiva dagarna fick deltagarna en omfattande genomgång av antitumorala läkemedel. Oscar Lindblad, specialistläkare på SUS, har nyligen tagit över stafettpinnen för kursen och har gjort en omstrukturering med tydlig fokus för praktisk tillämpning. Föreläsningarna täckte specifika diagnoser som lymfom, MDS, AML och myelom, inklusive SCT-regimer. Den täckte även pumpbehandling för cytostatika i hemmet, genomgång av regimbiblioteket och insikter i Sveriges läkemedelsreglering. Kursen tog också ett viktigt steg för att inkludera sjuksköterskornas perspektiv, vilket berikade diskussionerna med deras praktiska erfarenheter och insikter i patientvården. Dessutom gavs ST-läkarna möjlighet att presentera sina egna patientfall, vilket förstärkte diskussionerna och gav värdefulla insikter.

En rad framstående läkare och sjuksköterskor bidrog med sin expertis under kursens gång. Stig Lenhoff delade med sig av sin omfattande erfarenhet inom SCT, allt från hur behandlingen har utvecklats genom tiderna, regimernas effekter, konditioneringsval och utmaningar. Lymfomspecialisterna Ola Linden och Johan Linderöth förmedlade sina kunskaper om lymfombehandlingar, inklusive olika regimer, biverkningar och specifika patientfall. När det gäller myelodysplastiska syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML), gav Lars Nilsson och Vladimir Lazarevic en ingående genomgång

av de senaste behandlingsmetoderna och de associerade utmaningarna inklusive relevanta biverkningar. Sara Pettersson delade med sig av sin erfarenhet och bidrog med mycket värdefull insikt från sjuksköterske perspektivet.

Konstantinos Lemonakis och Cecilia de Carvalho presenterade en översikt över myelombehandlingar. Cecilia de Carvalho och Emelie Petersson diskuterade vidare utvecklingen och praktiken av pumpbehandling med cytostatika i hemmet vid SUS. Anders Lindblom gav en översikt över de organ som reglerar läkemedel i Sverige, med särskilt fokus på processen som nya antitumorala läkemedel måste genomgå för att bli godkända för marknaden. Ulrika Landin visade hur det digitala regimbiblioteket utvecklas och används i det dagliga arbetet, vilket är en essentiell resurs för yrkesverksamma inom fältet.

Sammanfattningsvis bjöd dessa dagar på en intensiv inlärningsupplevelse, som omfattade ett brett spektrum av hematologiska ämnen med perspektiv från olika professioner. Genom det systematiska upplägget med fokus på antitumorala behandlingar för varje diagnos, förmedlades en praktisk förståelse för behandlingsregimer, biverkningar och utmaningar.

Albert Sigurdsson,
ST-läkare Hematologiska kliniken Malmö/Lund

Avhandlingar



Sandro Bräunig (Lund) har disputerat på avhandlingen "Human Bone Marrow Microenvironment in Health and Disease". Hematopoetiska stamceller (HSC) skyddas från olika hot som stress, skada eller strålning inom specialiserade mikromiljöer eller nischer i benmärgen. I denna avhandling undersöktes olika aspekter av benmärgsmikromiljön (BM) och dess avgörande roll i hematopoies och relaterade sjukdomar. Inledningsvis klargjordes rollen för Early Growth Response 1 (EGR1) genen i BM mesenkymala stamceller BMMSCs). EGR1-uttryck visade sig vara signifikant förhöjt i specifika BMMSC-populationer, särskilt lin-CD45-CD271+ CD140a-BM MSCs, som utövar en central roll i hematopoetiskt stromastöd. Denna stödfunktion förmedlades genom både cell-cell-interaktioner och lösliga faktorer, där EGR1-överuttryckande BM MSC:er uppvisade ökad utsöndring av kemokinligand 28 och ökat uttryck av vaskulär celladhesionsmolekyl 1, avgörande för stöd för hematopoies. EGR1 spelade också en dubbel roll i reglering av spridningen av BM MSC. Förståelse av dessa mekanismer kan förbättra hematopoetisk stamcellstransplantation och regenerativ medicin. Vidare, med användning av encellig RNA-sekvensering, tillhandahölls en omfattande analys av den cellulära sammansättningen av humant BM-stroma, vilket avslöjade olika cellpopulationer och stromaprogenitorer med varierande differentieringskapacitet.

Därefter identifierades och karakteriserades multipotenta stromala stamceller (MSSCs), starkt adipocytiska genuttryckande progenitorer (HAGEPs), pre-osteoblaster och andra stromala kluster, som gav insikter om BM stromats heterogenitet och dess strukturella organisation. De olika stromala populationerna förutspås interagera och stödja HSCs differentiellt i olika nischer. Därefter introducerade en metodik som använder flerfärgsimmunfluorescensfärgning och 3D-analys för att undersöka mänsklig BM-arkitektur. Som ett led i detta arbete betonas specifika strukturella förändringar associerade med MPN och deras korrelation med CD271-uttryck.

Slutligen undersöktes human BM-arkitektur och cytokinuttrycksmönster hos patienter med ALL) och PMF jämfört med friska kontroller. Signifikanta förändringar, inklusive differentiella antal megakaryocyter, skillnader i cellularitet, förändrad mesenkymal stamcellstäthet och distinkta cytokinuttryck påvisades som erbjuder insikter om sjukdomspatogenes och progression.



Ingemar Lagerlöf (Linköping) har disputerat på Uppsala universitet på avhandlingen "Survival and treatment related toxicity in classical Hodgkin lymphoma". Behandling av klassiskt Hodgkin-lymfom i tidigt stadium (cHL) genom att lägga till strålbehandling till kemoterapi ger bättre sjukdomskontroll jämfört med endast kemoterapi. Med en låg medianålder vid diagnos måste dock risken

från cHL vägas mot risken för behandlingstoxicitet. Historiska rapporter indikerar betydande toxicitet från strålbehandling, med ökad sjuklighet och mortalitet. Dessa tidigare resultat är baserade på strålbehandlingstekniker som inte längre används, och modern strålbehandling kanske inte orsakar samma nivå av långsiktiga risker. Genom att koppla ihop lymfomregister och hälsoregister analyserar denna avhandling resultat för två kohorter av patienter som behandlats för tidigt stadium av cHL med kombinerad modalitet. Kohorterna är populationsbaserade och har behandlats med strålningsfält som är reducerade jämfört med fält som använts i tidigare populationsbaserade kohorter. Kohorterna uppvisar översjuklighet, hazard ratio (HR) 1,6 (95 % konfidensintervall, CI, 1,1-2,4) för andra cancerformer, HR 1,4 (95 %CI, 1,1-1,8) för sjukdomar i cirkulationssystemet och HR 2,6 (95 %CI, 1,6-4,3) för sjukdomar i andningsorganen.

Den första kohorten, diagnostiserad 1999-2005, avviker inte från förväntad överlevnad i den allmänna befolkningen. Den enda undergruppen som analyserats med överdödlighet består av patienter med progressiv cHL inom 5 år efter uppföljning. Den senare kohorten, patienter med diagnosen 2006-2015, uppvisar en liten men statistiskt signifikant överdödlighet,

relativ överlevnadsgrad 0,97 (95 %CI, 0,95-0,99) vid 10 års uppföljning. I analyser av förlorade levnadsår enligt dödsorsak är andra maligniteter den vanligaste dödsorsaken, 1,17 år/patient jämfört med 0,41 år/kontroller (p=0,004) i den första kohorten. Progressiv cHL är den dominerande dödsorsaken i den andra kohorten. I dessa två kohorter med cHL i tidigt stadium som behandlats med kombinerad modalitet finns överskottssjuklighet, men på en mycket lägre nivå än i tidigare publicerade populationsbaserade kohorter, som rapporterade standardiserade incidenskvoter på 4-5 för andra cancerformer och 4-7 för hjärt-kärlsjukdom. Överlevnaden är utmärkt med endast marginell eller ingen överdödlighet jämfört med den allmänna befolkningen. Överdödligheten i den andra kohorten orsakas nästan säkert av dödsfall på grund av progressiv cHL. Sammanfattningsvis resulterar den avsevärda minskningen av översjuklighet från behandlingstoxicitet i ingen eller minimal överdödlighet. Dödsorsaken som kan korreleras med någon signifikant överdödlighet är progressiv cHL. Dessa resultat talar för att fortsätta att sträva efter sjukdomskontroll, vilket tyder på att för närvarande bör en kombinerad modalitet användas för att behandla cHL i tidigt stadium.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML

Martin Jädersten (Stockholm) har medverkat i en studie av NPM1-muterad akut myeloid leukemi (AML) med molekyllärt återfall, ett tillstånd som oundvikligen utvecklas till uppenbart återfall om det inte behandlas. Nyligen publicerade små fallserier visar att venetoclax i kombination med lågdos cytarabin eller azacitidin kan minska eller eliminera (MRD). Studien beskriver en internationell multicenterkohort av 79 patienter som behandlats för molekyllärt misslyckande med venetoclax-kombinationer och rapporterar ett övergripande molekyllärt svar (=1-log minskning av MRD) hos 66 patienter

(84 %) och MRD-negativitet hos 56 (71 %). Endast arton av 79 patienter (23 %) krävde sjukhusvistelse och inga dödsfall rapporterades under behandlingen. 41 patienter (52 %) genomgick allogen transplantation utan ytterligare behandling, och 25 av 41 var MRD-negativa bedömda med pcr före transplantation. OS för hela kohorten vid 2 år var 67 %, EFS var 45 %, och hos patienter som svarade sågs ingen skillnad i överlevnad hos dem som transplanterades i tidsberoende analys. Närvaro av FLT3-ITD-mutation var associerad med en lägre svarsfrekvens (64 vs 91 %; p < 0,01), sämre OS (HR 2,5,

p = 0,036) och EFS (HR 1,87, p = 0,03). Arton av 35 patienter som inte genomgick transplantation blev MRD-negativa och avbröt behandlingen efter en median på 10 månader, med en 2-årig molekyllär återfallsfri överlevnad på 62 % från slutet av behandlingen. Venetoclax-baserad lågintensiv kemoterapi är således en potentiellt effektiv behandling för molekyllärt återfall vid NPM1-muterad AML, antingen som en brygga till transplantation eller som definitiv terapi (Jimenez-Chillon C et al. Venetoclax-based low intensity therapy in molecular failure of NPM1-mutated AML, Blood Adv 2024;8:343-352).

Covid

Jonas Mattsson (Toronto) och medarbetare har studerat ARDS orsakad av COVID-19 som karakteriseras av ett självgenererande inflammatoriskt tillstånd med hög dödlighet. Tidigare studier tydde på att stromaceller, inklusive mesenkymala stromaceller, har potentiella immunmodulerande fördelar vid COVID-ARSD med få rapporterade negativa effekter. Gruppen utförde en

öppen, prospektiv pilotstudie av placenta-härledda DSC som behandling av 19 vuxna patienter med COVID-ARSD på 3 sjukhus i Ontario, Kanada, från december 2020 till juni 2021. Kliniska resultat jämfördes post-hoc med en samtidig grupp på 38 patienter som uppfyllde inklusionskriterier för studien men ej behandlades. Överlevnad till sjukhusutskrivning dag 90 efter start av mekanisk

ventilation var i DSC-gruppen 84,2 % mot 50 % i kontrollgruppen (p = 0,015). Sannolikhet för extubation dag 28 efter start av mekanisk ventilation, med hänsyn tagen till konkurrerande variabler var för DSC 63,2 % mot 39,5 % i kontrollgruppen (p = 0,09). Multivariatanalys visade att ålder (kontinuerlig variabel) var negativ för överlevnad medan DSC-behandling var skyddande. Behandlingen



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

Nplate® (romiplostim) Rx, ATC-kod: B02BX04. Pulver till injektionsvätska, lösning 125 µg, avsedd för barn, Ej formen (EF). Pulver till injektionsvätska, lösning 250 µg, 500 µg omfattas idag av läkemedelsförmånerna för vuxna patienter (F). **Indikationer:** Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Nplate är indicerat för behandling av kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn från 1 års ålder som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot proteiner som härrör från E. coli. Datum för översyn av produktresumen: Amgen Januari 2021. För mer information, läs produktresumé på www.fass.se

AMGEN

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

var säkert utan nya säkerhets-sig-naler. Tidigare farhågor om ökad risk för trombembolism	kunde inte verifieras (Granton J et al. Decidual stromal cells for the treatmentof severe	COVID-19 ARDS, Intensive Care Med https://doi.org/10.1007/s00134-023-07262-x).	förbättrats avsevärt, troligen på grund av ökad medvetenhet och mer HLH-inriktad terapi	(Malignancy-associated hemop-hagocytic lymphohistiocytosis in Sweden: incidence, clinical	characteristics, and survival, Blood 2024, January 18 online ahead of print)
---	---	--	---	---	--

Thomas Muller (Stockholm) har fortsatt att studera T-celler som är avgörande för att förmedla tidig kontroll av genombrottsinfektion med SARS-CoV-2. Det är fortfarande okänt om minnes-T-celler effektivt kan korsigenkänna nya SARS-CoV-2-varianter med ett brett spektrum av mutationer, såsom den starkt ökande BA.2.86-varianten. Här rapporte-ras i två separata kohorter, friska kontroller och KLL patienter, att SARS-CoV-2 spikspecifika CD4+ och CD8+ T-celler inducerade av tidigare infektion eller vaccination visar motståndskraftigt immuni-genkännande av BA.2.86. I båda kohorterna hittades till stor del bevarade SARSCoV-2 spikspecifi-ka CD4+ och CD8+ T-cellstorlekar mot muterade spikepitoper av BA.2.86. Funktionell analys	bekräftade att både cytokinut-tryck och proliferativ kapacitet hos SARS-CoV-2 spikspecifika T-celler till BA.2.86-muterade spikepitoper bibehölls på liknande sätt. Sammanfattningsvis indike-rar fynden att minnes CD4+ och CD8+ T-celler fortsätter att ge cellmedierad immunigenkänning till mycket muterade framväxande varianter som BA.2.86 (Memory T cells effectively recognize the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant, Cell Host & Microbe 2024 Jan 10 Online ahead of print). Konsortiet för Covidstudier vid Karolinska gjorde även djupanalyser av T cellsvaret med syfte att se om upprepade immunisering (vaccin och infektion) ledde till utmattning av T celler eller istället förfinar T-cellsreaktivitet hos i övrigt friska resp hos ibrutinib-behandlade	KLL patienter. Genom att använda kombinerade encellsteknologier och högdimensionell flödescyto-metri fann gruppen att frekvenser och funktionella förmågor hos spikspecifika CD4+ och CD8+ T-celler hos tidigare infekterade individer förstärktes genom vac-cination, trots samtidiga ök-ningar av uttrycket av hämmande receptorer som t.ex. PD-1 och TIM3. Sammanfattningsvis sågs både hos friska och KLL patienter en förfining av T cellssvaret över tid, medan utmattning skedde mot mindre relevanta epitoper (Curtis Cai et al. SARS-CoV-2 vaccination enhances the effector qualities of spike-specific T cells induced by COVID-19 conferring enhanced protection against subsequent episodes of COVID-19, Sci Immunol Epub 2023 Dec 8).
--	--	---

HLH

Alexandra Löfstedt (Stockholm) har utvärderat malignitetsas-socierad hemofagocytisk lymfo-histiocytos (mal-HLH) i Sverige avseende populationsbaserad incidens, kliniska egenskaper och överlevnad. Från 1997 till 2018 identifierades 307 vuxna (≥ 18 år) och 9 barn (209 män, 107 kvinnor; p < 0,001) med både en HLH-relaterad diagnos och malign sjukdom, motsvarande 0,19 per 100.000 vuxna årligen. Incidensen ökade från 0,026 (1997-2007) till 0,34 (2008-2018; p < 0,001). Under den senaste 7-årsperioden (2012-2018) var	den årliga incidensen 0,45 per 100.000 vuxna (n = 246). Denna incidens varierade mellan de 6 sjukvårdsregionerna i Sverige, från 0,18 till 0,71 (Region Stock-holm) per 100 000 vuxna årligen (p < 0,001), troligtvis beroende på varierande medvetenhet. Malignitetsassocierad HLH rapporterades vid 0,6 % av alla hematologiska maligniteter, med den högsta andelen (2,5 %) hos unga män. Bland de 316 patienterna ökade 1-månaders sannolikhet för överlevnad, sannolikt representerande HLH-episoden, signifikant från	52 till 71 % (2008–2018), medan tvåårsöverlevnaden förblev dålig (25 %). Sammanlagt hade 52 % av patienterna lymfom, 29 % leukemier, 8 % andra hematologiska maligniteter och 11 % solida tumörer. Män var mer drabbade än kvinnor av mal-HLH, även med hänsyn till överrepresentationen av män med hematologiska maligniteter (p = 0,0012). Validering av medicinska journalgranskningar avslöjade 13 % överrapportering av HLH. Slutsatser blir att den årliga mal-HLH-incidensen har ökat och den tidigt överlevnaden
--	---	--

Koagulation

Cecilia Augustsson (Malmö) har intresserat sig för förvär-vade hämmare av koagulation.. Protrombin är ett vitamin K-beroende protein, och förvärvade antikroppar mot protrombin är ofta associerade med närvaron av lupus antikoagulant. Arbetet beskriver en tidigare frisk 70-årig man med både blödning och trombos samt en förlängd protrombintid. Vid ankomsten till sjukhuset fick han diagnosen DVT, och en förstörad lymfkörtel i	vänster ljumske noterades (avslö-jades som follikulärt lymfom grad 1 genom biopsi). Protrombinak-tivitet och antikroppstiter följdes under 5 månader vid 15 provtag-ningstidpunkter för att övervaka patientens behandlingsresultat. Protrombinbrist identifierades som orsak till blödning. En icke-neutraliserande kalciumberoende antiprotrombinantikropp hittades, som misstänks öka clearance av protrombin, vilket tidigare bara har rapporterats i enstaka fall.	Lupus antikoagulans uteslöts och trombosen bedömdes initial vara orsakad av en kombination av malign sjukdom och stillastående venflöde efter förstörade lymf-körtlar i ljumsken. Denna rapport illustrerar hur undersökning av förlängda globala koagulations-tester gav diagnosen immunme-dierad protrombinbrist (A non-neutralizing antibody as cause of prothrombin deficiency in a patient with follicular lymphoma, Clin Case Rep 2024;12(1):e8400).
--	---	--

Erik Berntorp (Malmö) m fl svenska har deltagit i en nordisk studie av HRQoL och fysisk aktivitet (PA) hos patienter med måttlig hemofili A (MHA) och B (MHB). Studien beskriver resultat av enkätstudier hos 104 patienter i åldern 15-84 år. Smärta och rörlighet var de	oftast påverkade dimensionerna. QOL och PA (r = -.32) korrelerade negativt med artropati. Endast patienter i åldern 41-50 år visade sämre resultat än den norska befolkningen. Patienter som profylaxbehandlades i åldern 35-54 år rapporterade högre PA än de som behandlades på begäran	(p = 0,01). Skräddarsydd profylax och förbättrad ledhälsa kan alltså ha en positiv inverkan på HRQoL och PA även vid måttlig blödar-sjuka (Health-related quality of life and physical activity in Nordic patients with moderate haemophi-lia A and B (the MoHem study), Haemophilia 2024;30:98-105).
---	---	---

Lymfom

Mats Jerkeman (Lund) är förste-författare av Nordiska lymfom-gruppens studie VALERIA. Trots förbättringar i behandlingen av mantelcellslymfom (MCL) får de flesta patienter så småningom återfall. I denna multicenter fas 1b/2-studie utvärderades säker-het och effekt av MRD-driven behandling med venetoclax, lena-lidomid och rituximab (venetoc-lax-R2) vid R/R MCL. Dessutom undersöktes möjligheten att stoppa behandling vid moleky-lär remission. Primära endpoint var OR vid 6 månader. Efter dosök-ning var den rekommenderade fas 2-dosen lenalidomid 20 mg dagligen, dag 1 till 21; venetoclax 600 mg dagligen efter upptrapp-ning; och rituximab 375 mg/m2 varje vecka i 4 veckor, därefter	var 8:e vecka. MRD-övervakning med RQ-PCR utfördes var tredje månad. När MRD-negativitet i blodet uppnåddes fortsatte behandlingen i ytterligare 3 må-nader; om MRD-negativitet sedan bekräftades avbröts behand-lingen. Totalt inkluderades 59 patienter, med en medianålder på 73 år. Vid 6 månader var ORR 63 % (29 CR, 8 PR) och 40 % (4 CR, 2
---	--

PR) för patienter där tidigare behandling med en BTK-hämmare misslyckats. Median PFS var 21 månader, med medianöverlevnad på 31 månader. TP53-mutation var associerad med sämre PFS (p < 0,01). Totalt avbröt 28 patienter (48 %) behandlingen i molekyllär remission och 25 förblev MRD-negativa efter en median av 17,4 månader. Hematologisk toxicitet var frekvent, med 52 av 59 (88 %) patienter med grad 3-4-neutropeni och 21 av 59 (36 %) patienter med grad 3-4-trombocytopeni (MRD-driven treatment with venetoclax-R2 in mantle cell lymphoma: the Nordic Lymphoma Group MCL7 VALERIA trial, Blood Adv 2024;8:407-415). **Mats** har också medverkat i

cer och progressionen av MGUS till MM och relaterade sjukdomar i en befolkningsbaserad kohort av 13790 svenska individer med MGUS. En tidigare cancer var associerad med en måttlig ökning av risken för MGUS (odds ratio = 1,10). Denna lilla överrisk var begränsad till tidigare cancerformer under året före MGUS-screening.

En tidigare cancer var associerad med progression av MGUS, förutom myeloida maligniteter som var associerade med lägre risk för progression (HR=0,37, p=0,028). Resultaten tyder på att en tidigare cancer inte är en signifikant etiologisk faktor vid plasmacellssjukdomar. Fynden motiverar inte MGUS-screening eller annan handläggning av MGUS hos personer med tidigare cancer (Rögnvaldsson S et al. Prior cancer and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study in Iceland and Sweden, Haematologica 2024 Jan 11 Online ahead of print). **Per Ljungman** (Stockholm)

en internationell jämförelse av två studier. Den retrospektiva SCHOLAR-2-studien visade dålig OS med standardbehandlingsregimer (SOC) bland patienter med R/R mantelcellslymfom (MCL) där behandling med BTKi misslyckats. I den enarmade ZUMA-2 studien visade brexucabtagene autoleucel (brexu-cel; autolog anti-CD19 CAR T-cellsterapi) höga frekvenser av varaktiga svar hos patienter med R/R MCL som tidigare hade exponerats för BTKi. I detta arbete jämfördes OS i ZUMA-2 och SCHOLAR-2 med tre olika metoder som justerade för obalanser i prognostiska faktorer mellan populationerna. Brexu-cel associerades med förbättrad OS jämfört med SOC över alla ojusterade och justerade jämförelser (HR 0,38, 0,45 respektive 0,37 i de tre

analyserna). Dessa resultat tyder på en betydande överlevnadsfördel med brexu-cel kontra SOC hos patienter med R/R MCL efter BTKi-exponering (Hess G et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma, Leuk Lymphom 2024;65:14-25). **Ingrid Lillienthal** (Stockholm) m

fl svenskar har studerat SAMHD1, ett deoxinukleosidtrifosfatfosfohydrolas med ara-CTPas-aktivitet som medför cytarabin (ara-C)-resistens vid flera hematologiska maligniteter. Påverkan av SAMHD1:s ara-CTPas-aktivitet har nyligen visat sig förbättra ara-C-effekten vid AML. I den aktuella studien identifieras transkriptionsfaktorn SOX11 som en ny direkt bindande partner och den första kända endogena hämmaren av SAMHD1. SOX11 uttrycks avvikande inte bara vid MCL, utan även i vissa Burkitt-lymfom. Co-immunoutfällning av SOX11 följt av masspektrometri i MCL-celler identifierade SAMHD1 som den översta SOX11-interaktionspartnern. In vitro band SAMHD1 till HMG-boxen av SOX11 med låg mikromolär affinitet. Tvärbindningsstudier in situ visade vidare att SOX11-SAMHD1-bindning resulterade i en minskad tetramerisering av SAMHD1. Funktionellt hämmade uttryck av SOX11 SAMHD1 ara-CTPas-aktivitet på ett dosberoende sätt, vilket resulterade i ara-C-sensibilisering i cellinjer och i en SOX11-inducerbar musmodell av MCL. Vid SOX11-negativ MCL kunde SOX11-medierad ara-CTPas-hämning efterliknas genom att lägga till den nyligen identifierade SAMHD1-hämmaren hydroxyurea (Abdelrazak Morsy HM et al. SOX11 is a novel binding partner and endogenous inhibitor of SAMHD1 ara-CTPase activity in mantle cell lymphoma, Blood 2024 Jan 18 Online ahead of print). **Magnus Björkholm** (Stockholm)

Myelom/MGUS

och Ingemar Turesson (Malmö) har med flera svenska forskare medverkat i en tvådelad studie för att utvärdera ett eventuellt samband mellan MGUS och tidigare cancerformer. Först utvärderades om tidigare cancerformer var associerade med att ha MGUS vid tidpunkten för screening i Island Screens Treats or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM) studien som inkluderar 75 422 individer screenade för MGUS. Därefter utvärderades sambandet mellan tidigare can-

Transplantation

har deltagit i en retrospektiv multicenterkohortstudie som undersökte epidemiologi, kliniska egenskaper och riskfaktorer för allvarliga kliniska utfall av humant metapneumovirus (hMPV)-infektioner hos mottagare av allo-HCT. Gruppen inkluderade 428 allo-HCT-mottagare som utvecklade 438 hMPV-infektions-episoder mellan januari 2012 och januari 2019. Majoriteten var vuxna (93 %). hMPV-infektioner diagnostiserades i median 373 dagar efter allo-HCT. Infektionerna kategoriserades som övre luftvägssjukdom (URTD) eller nedre luftvägssjukdom (LRTD), i 60 % respektive 40 % av fallen. Patienter med hMPV LRTD drabbades av infektionen tidigare under transplantationsförloppet och hade högre frekvenser av lymfopeni, neutropeni, kortikosteroidanvändning och ribavirinbehandling. Multivariat analys identifierade lymfopeni och kortikosteroidanvändning (>30 mg/d) som oberoende riskfaktorer för LRTD-förekomst. Den totala dödligheten på dag 30 efter hMPV-detektion var 2 % för URTD, 12 % för möjlig LRTD och 21 % för bevisad LRTD. Lymfopeni var den enda oberoende riskfaktorn associerad med dag 30-mortalitet i LRTD-fall. Dessa fynd belyser betydelsen av lymfopeni och kortikosteroidanvändning i utvecklingen och svårighetsgraden av hMPV-infektioner efter allo-HCT, där lymfopeni är en prediktor för högre dödlighet i LRTD-fall (Pinana JL et al. Upper and/or Lower Respiratory Tract Infection Caused by Human Metapneumovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, J Infect Dis 2024;229):83-94). **Magnus Tobiasson** (Stockholm)

har lett den nordiska studien av tidig upptäckt av MRD hos patienter med MDS som genomgått HSCT i ett framtida syfte att möjliggöra förebyggande behandling och potentiellt minska risken för kliniskt återfall. Patienter med MDS planerad för HSCT inkluderades i en prospektiv, observationsstudie som utvärderade sambandet mellan MRD och kliniskt resultat. Gruppen samlade prover från benmärg (BM) och perifert blod fram till återfall, död eller slutet av studien 24 månader efter HSCT. Patientspecifika mutationer identifierades med målinriktad NGS panel och spårades med hjälp av droppdigital polymeraskedjereaktion (ddPCR). Av 266 inkluderade patienter var uppskattad återfallsfri överlevnad (RFS) och total överlevnad (OS) 3 år efter HSCT 59 respektive 64 %. MRD-resultat var tillgängliga för 221 patienter. Återfall föregicks av positiv BM MRD i 42/44 återfall med fullständiga MRD-data, med en median av 71 (23-283) dagar. Av 137 patienter i kontinuerlig CR var 93 konsekvent MRD-negativa, 39 återgick från MRD+ till MRD- och fem var MRD+ vid sista provtagningen. Uppskattad 1-års-RFS efter första positiva MRD var 49 %, 39 % och 30 %, med användning av cutoff-nivåer på 0,1 %, 0,3 % respektive 0,5 %. I en multivariat Cox-modell var MRD (HR 7,99), WHO subgrupp AML (HR 4,87), TP53 multi-hit (HR 2,38), NRAS (HR 3,55) och akut GVHD grad III-IV (HR 4,13) associerade med kortare RFS. MRD+ var också oberoende associerad med kortare OS (HR, 2,65). I en undergruppsanalys av

100 MRD+-patienter var närvaron av kronisk GVHD associerad med längre RFS (HR, 0,32). Bedömning av individualiserad MRD med NGS + ddPCR är således genomförbar och kan användas för tidig upptäckt av återfall.

Positiv MRD är associerad med kortare RFS och OS. En prospektiv studie av intervention vid MRD positivitet har därför initierats (Patient-Specific Measurable Residual Disease Markers Predict Outcome in Patients With Myelo-

dysplastic Syndrome and Related Diseases After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, J Clin Oncol 2024 Jan 17 Online ahead of print).

Red.

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
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
7-10/12	ASH	San Diego

Studiegruppsmöten

2024		
15/5	Svenska KLL gruppen 20 årsjubileum	Stockholm
16/5	Nordiska MDS gruppen	Zoom
23-24/5	Svenska lymfomgruppen	Stockholm
23/5	Svensk-norska BMT gruppen	Lund
27-28/5	Svenska gruppen för benigna sjukdomar	Stockholm
29/8	Svenska myelomgruppen	Stockholm
25/11	Svenska mastocytosgruppen	Stockholm

Nationell föreläsningsserie

2024	
25/4	Christian Kjellander föreläser om sicklecellsjukdom kl 12.15
23/5	Panagiotis Baliakas föreläser om ärftliga myeloida tillstånd kl 12.15
30/5	Mia Furebring föreläser om invasiva svampinfektioner kl 12.15

SK-kurser

2024	
22-26/4	Benign hematologi OBS! 5 dagar
30/9-2/10	KLL/lågmaligna lymfom

Ett mer utförligt kalendarium finns 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

2L R/R
DLBCL

NT-rådet godkänner Yescarta®
vid 2L R/R DLBCL¹

Ett nytt hopp för fler patienter^{2,3}

Yescarta® (axikabtagen ciloleucel) – en CAR T-cellsterapi – rekommenderas nu av NT-rådet för behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och höggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.^{1,2}

Risken för död minskade med 27% efter fyra år vs. SOC.^{3,a}

Yescarta® är den första behandlingen på nästan 30 år som visar en signifikant vinst vad gäller totalöverlevnad jämfört med SOC i denna patientpopulation.³

Läs om CAR T och behandlingsresan
på www.kitecar-t.se.

a. Riskratio [HR] 0,73; 95 % KI: 0,54–0,98, stratifierat dubbelsidigt log-rank-test, P-värde = 0,03.³
R/R: Relapse/relapse. Standard of Care (SOC): Salvage kemoterapi +/- Högdosterapi (HDT) och Autolog stamcellstransplantation (ASCT).

Referenser: 1. NT-rådet. Yescarta (axicabtagen ciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), 2:a linjens behandling. NT-rådets yttrande till regionerna 2024-01-12. janusinfo.se/download/18.6dc8258018ce570cce88e318/1705051242144/Yescarta%202L%20DLBCL%202024-01-12.pdf. 2. Yescarta® SmPC 12/2023. 3. Westin JR, Oluwole OO, Kersten DB, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. June 5, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

YESCARTA® (axikabtagenciloleucel), 0,4–2 × 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och höggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. 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: 12/2023. Baserad på produktresumé: 12/2023.

SE-YES-0087 Date of preparation: January 2024

DARZALEX[®] (daratumumab)

Subkutan administrering (1800 mg) för behandling
av MULTIPLE MYELOM^a och AL-AMYLOIDOS¹

**Darzalex[®] i PRIMÄRBEHANDLING för
patienter med Multipelt Myelom finns
med i NT-rådets rekommendation^b
till regionerna och i det aktuella
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



a. Enligt indikationerna i minimiinformationen nedan.

b. 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 dexametason.¹

Referenser:

1. Darzalex[®] (daratumumab) Produktresumé 11/2023, www.fass.se
2. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2022-04-21
[https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf)
3. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/vardprogram/>

DARZALEX[®] (daratumumab), R, EF, L01FC01. Anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning.
Beredningsform och styrka: 5 ml injektionsflaska innehållande 100 mg samt 20 ml injektionsflaska innehållande 400 mg daratumumab för beredning av intravenös infusionslösning samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering.
Indikationer: Darzalex är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, samt i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom vilka är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Darzalex är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen. Darzalex är också indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. 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 infusionsrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering ges, se produktresumé före varje administrering av Darzalex. Darzalex binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erytrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. Darzalex-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Darzalex. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med Darzalex inleds. Darzalex 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:** 11/2023 (Intravenös beredning), 02/2023 (Subkutan beredning) Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden.