

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2024 årgång 36



Glesbygdshematologi
Om Jan Waldenström

Ceplene®

Histamine dihydrochloride 0.5 mg/0.5 ml
Solution for injection



An immunotherapy treatment indicated in the maintenance therapy for acute myeloid leukaemia (AML) in adult patients in first remission¹

Mechanism of action: immunotherapy acting on natural killer (NK) cells and natural cytotoxicity receptors (NCRs) expression²

Significant improvement of leukemia-free survival (LFS) with Ceplene® vs. control* in patients < 60 years in CR1 after one induction (HR=0.48; 95%CI=0.30-0.76; p-value=0,002)³

A self-administered subcutaneous therapy used concomitantly with low-dose interleukin-2¹

10 treatment cycles over 18 months¹

Ceplene® maintenance therapy is indicated for adult patients with acute myeloid leukaemia (AML) in first remission concomitantly treated with interleukin-2 (IL-2).¹

The efficacy of Ceplene® has not been fully demonstrated in patients older than age 60.¹

1. Summary of Product Characteristics Ceplene®, current version.
2. Martner A, *et al.* Role of natural killer cell subsets and natural cytotoxicity receptors for the outcome of immunotherapy in AML. *Oncimmunology* 2015; e10417010000.
3. Nilsson MS, *et al.* Complete remission after the first cycle of induction chemotherapy determines the clinical efficacy of relapse-preventive immunotherapy in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Feb;188(4):e49-e53.

* Control = relapse-preventive immunotherapy with HDC/IL-2 or no treatment.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Ceplene (histamine dihydrochloride) 0.5 mg/0.5 mL solution for injection. Rx. ATC code: L03AX14.
Indication*: Ceplene maintenance therapy is indicated for adult patients with acute myeloid leukaemia (AML) in first remission concomitantly treated with interleukin-2 (IL-2). **Dosage and method of administration*:** Ceplene maintenance therapy should be administered following completion of consolidation therapy in patients concomitantly treated with IL-2. IL-2 is administered twice daily as a subcutaneous injection and Ceplene is administered 1 to 3 minutes after each injection of IL-2, not concomitantly and not into the same anatomic region. Each 0.5 mL Ceplene dose is injected slowly subcutaneously, over 5-15 minutes. Ceplene and IL-2 are administered for 10 treatment cycles: each cycle consists of a treatment period of 21 days (3 weeks) followed by a three-week or six-week treatment-free period. For recommended dosing regimen, dose modifications and method of administration please see section 4.2 of the SmPC. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Patients with significantly compromised cardiac function, e.g., NYHA Class III/IV. Patients receiving systemic steroid therapy, clonidine and H2 blocking agents or patients who have received an allogeneic stem cell transplant. **Pregnancy and breastfeeding:** Ceplene is contraindicated during pregnancy and breast feeding. **Special warnings and precautions for use*:** The efficacy of Ceplene has not been fully demonstrated in patients older than age 60. Patients with cardiac disease should be evaluated for ventricular ejection fraction and wall function by echocardiography or nuclear medicine stress test and then treated with caution. Patients should be monitored during treatment for possible clinical complications due to hypotension or hypovolaemia. Caution should be used for patients with any of the following: symptomatic peripheral arterial disease, past or present peptic or oesophageal ulcer disease with a history of bleeding, renal disease, stroke within the last 12 months, clinically significant infection

within last 14 days before starting treatment and in patients with history of autoimmune disease. For information regarding interaction with other medicinal products and other forms of interaction, please see section 4.5 of the SmPC. Patients should not drive or operate machines for at least 1 hour after receiving Ceplene. **Undesirable effects*:** Very common (≥1/10): upper respiratory tract infections, eosinophilia, thrombocytopenia, headache, dizziness, dysgeusia, tachycardia, flushing, hypotension, cough, dyspnoea, nausea, dyspepsia, diarrhea, rash, arthralgia, myalgia, decreased appetite, anxiety, dry skin, malaise, oedema peripheral, decreased weight, fatigue, pyrexia, feeling hot, influenza like illness, chills and injection site complication as granuloma, erythema, pruritus, inflammation and pain.

Country	Packages	Reimbursement	Dispensing group	Price (retail price)
Denmark	14x0.5 ml	No	BEGR	Please see www.medicinpriser.dk
Norway	14x0.5 ml	H-prescription	C	11 943.50 (NOK)
Sweden	14x0.5 ml	Yes	N/A	Please see www.fass.se

The sections marked with * have been abbreviated in connection to the approved SmPC. For more information about Ceplene, please see the full SmPC on EMA's webpage. Latest revision of the SmPC: 03/2023. **Marketing authorization holder:** Laboratoires Delbert, 49 Rue Rouelle, 75015 Paris, France. **Contact:** pharmacovigilance@delbert.fr. Suspected adverse reactions can be reported to Laboratoires Delbert: delbertpmi.nordics@biomapas.com, or +46 8 124 000 29.



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 Verksstad
Foto omslag: Claes Grundsten / Bildhuset / TT

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\(a\)vgregion.se](mailto:lovisa.vennstrom(a)vgregion.se)

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

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

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

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

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

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

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

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



Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	8
Minnestext Meta Blombäck	10
På gång i föreningen	13
Rapport från diagnosgruppsmöte	14
Glesbygdshematologi	16
Jan Waldenström – en livsglädjens profet	19
Hema hos	27
Nya och uppdaterade vårdprogram	29
Blodcancerregistret	31
Konst på sjukhus – Linköping	33
Rapport från ST kurs benign hematologi	39
Rapport startbidrag forskning	41
Avhandlingar	45
Aktuella artiklar	49
Kalendarium	59

CALQUENCE

- 2:a generationens BTK-hämmare med 6 års uppföljning i 1:a linjen¹
- > 50 000 patienter behandlade i världen²

Tablett som kan administreras samtidigt med läkemedel som reducerar magsyran t ex PPI, antacida eller H2-receptor-antagonister.

Doseringen är en 100 mg tablett två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet³

Subventioneras endast för vuxna patienter för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med **17p-deletion/TP53-mutation**, för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med **omuterad IGHV** eller kromosomavvikelse; **11q-deletion**, samt för behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.³

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

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

Senaste översyn av produktresumén: 2023-08-16. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. www.astrazenecaconnect.net

Referens: 1. Sharman JP et al Blood 2023; 142 (Suppl 1): 633. doi.org/10.1182/blood-2023-174750. 2. Data on File, REF-187688. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 3. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé www.fass.se.



Ledare



Svensk hematologi har sorg. Professor Margareta "Meta" Blombäck har avlidit 98 år gammal. Meta's många epokgörande insatser för patienter med olika blödningstillstånd beskrivs av en rad av henne medarbetare genom åren. Den senaste av hennes över 350 vetenskapliga artiklar publicerades i januari i år. Bland hennes många utmärkelser kan nämnas nordiska Fernströmpriset 2002, tillsammans med maken Birger, Harold E Roberts medalj från ISTH 2007, och Karolinska Institutets silvermedalj 2010 för sitt pionjärbete med att införa regelbunden förebyggande behandling för patienter med hemofili A och von Willebrands sjukdom.

Vår artikelserie om hematologisk historia fortsätter med en beskrivning av den närmast obegrip-liga kunskapsutveckling som SFH:s första hedersmedlem Jan Waldenström (tillsammans med Don Thomas) bidrog till. Jag vill uttrycka ett stort tack till Jans kollega och vän Professor Frank Wollheim för en uttömmande artikel. Tänk dig att Jan Waldenström upptäckte sjukdomar som akut intermitterent porfyri, Waldenströms makroglobulinemi, medfödd hypogammaglobulinemi och carcinoidsyndrom. När jag själv börjar närma mig pension och tänker tillbaka på smått absurda 36 timmars arbetspass på kliniken inser jag också att detta var ytterst vilsamt jämfört med den arbetsinsats som krävdes av unga kollegor på 60-talet.

I artikeln framgår också att Jan Waldenström ansåg att en komplett doktor bör vara beläst, besöka konstmuseer och konsertlokaler. Som boende i Norrköping där vår kommunstyrelses ordförande Sophia Jarl anser att stadens symfoniorkester är en angelägenhet för en "bortskämd kulturelit" vill jag som stolt medlem av denna "elit" presentera delar av den fina konsten på US i Linköping som del 2 i vår serie om konsten på sjukhus. Jag hoppas att flera av er vill berätta vad som förgyller vardagen på ditt sjukhus. Hör av dig!

Denna vår presenteras ett stort antal viktiga avhandlingar i landet. I detta nummer kan du ta del av sammanfattningar av avhandlingar försvarade av Hana Komic, Linnea Kristenson och Alexandros

Arvanitakis. I nästa nummer kommer ytterligare 4 avhandlingar som försvarats efter detta nummers pressläggning. Som vanligt finns alla avhandlingar som kommit till min kännedom på hemsidan. Glädjande är också att SFH:s satsning på startbidrag för forskning givit frukt, läs Johannes Bålfors beskrivning av hur han använt sina tilldelade medel.

Förutom detta kan du också läsa om den viktiga utvecklingen av Blodcancerregistret, SFH:s möte med diagnosgrupperna och vad som är på gång i föreningen. Till sist, alla har glädje av Lena von Bahr's utmärkta rapport från SK kursen i benign (klassisk?) hematologi.

Jag önskar dig som vanligt en trevlig läsning och en fin sommar

Jan Samuelsson, redaktör

jan.samuelsson@regionostergotland.se

imbruvi^{ca}® + 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 2023 även som tidsbestämd behandling i kombination med venetoklax vid behandling av 1L KLL.^{1,5}



Nu söker vi

specialistläkare i hematologi till medicinkliniken i Blekinge

Något för dig?

Läs mer på www.regionblekinge.se
eller scanna QR-koden.



För att livet är viktigt.



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

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

rekommenderas att IMBRUVICA administreras före anti-CD20-terapi om de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller 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 hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4-hämmare bör undvikas. Imbruvi-ca bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder:** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet:** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerat hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 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 kemioimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2024/01. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 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.

pharmacyclics
An AbbVie Company

Janssen-Cilag AB Sverige
08-626 50 00
jacse@its.jnj.com

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Efter en alldeles för lång och kall vinter exploderar nu i mitten av maj månad naturen med blommor, blomstring, blå himmel och även lite värme. Blicken ur fönstret ropar "ut, ut till naturen", våren är kort (en god vän menade när vi flyttade till Sverige: våren? max 2 veckor!). Och jag siktar redan blicken mot lysande Hematologidagar i Gävle. Ett möte där vi ska träffas, skapa kontakter och diskutera viktiga frågor efter sommaren.



Apropå kort. Min period som ordförande närmar sig slutet. För mig som person är det en permanent växling av den rock som jag bär. Arbetskollega på kliniken, läkare, klinikchef och ordförande för er. Jag vill beskriva situationen som jag upplever på gott och ont.

Sveriges sjukvård befinner sig inte enbart i en tung ekonomisk kris. Det finns även en hel del organisationsbekymmer. Hematologin har tidigare varit en given del av invärtesmedicin som subspecialitet och är det fortfarande på många sjukhus även på universitetsnivå. För några år sedan har hematologin blivit en egen specialitet, men har tappat sin ställning inom den alltmer slimmade sjukhusmiljön vid mindre sjukhus, som ofta definierar som enbart akutsjukhus. Ett exempel: Region Östergötland, där det 2005 fortfarande fanns 5 slutenvårdplatser i Norrköping och 3 i Motala, som idag inte finns kvar. På universitetsnivå finns lymfom delvis kvar hos Onkologen, Hematologi är egen verksamhet eller sektion inom ett större, mycket varierande centrumstänkande. Försöket att återstarta chefsutbildningsprogrammet via Handelshögskolan har inte fått intresse av våra onkologiska kollegor. Trots att 21 av 24 kursdeltagare är idag chefer inom Hematologi och Onkologi.

Här kommer några tankar:

Kompetensförsörjning: Läkare ska kliva fram som sektionschefer eller verksamhetschefer för att kompetent kunna definiera och försvara verksamhetens viktigaste mål, dvs tillgång till jämlik, patientsäker vård inom en trevlig och hållbar arbetsmiljö. Kompetens behövs i alla yrkeskategorier inom hematologi-onkologi. Behandlingarna har blivit så avancerade med cellterapi och raffinerade antikroppar så att alla i teamet behöver adekvat kompetens. Inom de 6 sjukvårdsregionerna uppdelade i 21 regioner ska vi sträva efter kompetens på varje sjukhus. Universitetssjukhus och lokala regionsjukhus ska bibehålla sin centrala roll för bland annat "ramp-up" vid vissa behandlingar (t.ex. för BiTE) och sedan ska de utföra patientnära vård med jämlikt kunskande.

Anställningsstopp: Det leder oundvikligt till en bemanningskatastrof. Från ST till specialist enbart inom hematologi tar det med hänsyn till vanlig familjeplanering cirka 7 år (2 barn). Skulle hen dessutom sikta på en ytterligare specialitet som invärtesmedicin så tar det väl 10 år (forskningstid ej inräknad). Det betyder att som 55-57-årig hematolog ska din efterföljare anställas redan idag. Vem har en sådan framförhållning?

De är häftig att konstatera att SK-kurserna har varit fullteknade och uppskattande. Tack till Daniel Moreno Berggren och Maria Samuelsson och alla som ställt upp för kursernas framgång.

Läkemedelskostnader: Efter den horribla stegringen av personalkostnader (bland annat orsakat av hyrpersonal och icke patientnära uppdrag) finns en ökning av läkemedelskostnader. Av cancerläkemedelskostnader 2023 beräknades att 2 av 11 miljarder gick till myelombehandlingar. Myelom utgör 1 % av alla cancerdiagnoser och 15 % av de hematologiska maligna diagnoserna. Men vad har vi inte uppnått med dessa pengar? En enorm ökning av prevalens med långa överlevnadsvinster och bibehållen livskvalité för en kronisk och än så länge ej botbar sjukdom (<https://static-files.cancerfonden.se/Cancer-i-siffror-2023.pdf>).

Vinster: Parallellt till utvecklingen av personalbristen framför allt inom slutenvården har vi lyckats att poliklinisera stora diagnosgrupper med hjälp av de nya immunmodulerande läkemedel. Som exempel sker myelombehandling idag bortsett från autologa stamcellstransplantationsprocessen helt utan cytostatika. Autolog SCT minskar snabbt och allogen SCT har blivit nästan obsolet för lymfoproliferativa sjukdomar och ersätts av CAR-T.

Kloka kliniska val: Enligt SLS:s skattning går minst 20% av resurserna avsatta för sjukvård till spillo. Detta sker genom användning av tester, undersökningar och behandlingar som inte är av värde för patienterna, så kallade lågvärdesvård. Här har vårdprogramsgруппerna en nyckelroll. Ibland ganska godtyckliga rekommendationer behöver ses över och förtydligas.

Vi går en spännande framtid till mötes. Vi ska vara advokater för dem som anförtror sig oss. Likaså behöver vi vara flera för att behålla en dräglig arbetsmiljö så att vi kan ägna oss åt allt vi behöver arbeta med framöver.

Vi ses i Gävle!

Franz Rommel
Ordförande

Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

SFH 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 utbildningsdagarna 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!

Till minne av Margareta Blombäck

Professor emerita Margareta Blombäck har avlidit den 7 mars 2024 i en ålder av 98 år.

Meta föddes som Margareta Wetter den 1 oktober 1925. Något som utmärkte Meta genom hela livet var hennes värme och generositet, och att hon genuint månade om andra människor. Detta fick henne som ung att vilja bli socialsekreterare, för att verkligen göra någonting viktigt för sin omgivning. I sista sekunden ändrade hon sig dock och valde att läsa medicin vid Karolinska Institutet. Tur det, för där kom hon att göra något verkligen viktigt för sin omgivning.



Foto Charlotte Boms

På KI blev Meta snabbt intresserad av forskning och disputerade 1958 vid Erik Jorpes laboratorium, på en avhandling om blodets koagulering. I Erik Jorpes laboratorium renade Meta, tillsammans med sin dåvarande make Birger Blombäck och Inga Marie Nilsson, fram fibrinogen, i en fraktion som de kallade "antihemofili-globulin", eller fraktion 1-0. De visade också, tillsammans med Inga Marie Nilsson att i fraktion 1-0 fanns en faktor som befrämjade koagulation, och kunde stoppa blödning hos patienter med von Willebrands sjukdom, "den åländska blödarsjukan". Dessa banbrytande arbeten bidrog till att patienter med hemofili och von Willebrands sjukdom i Sverige och senare även internationellt kunde få bättre behandling mot såväl akuta blödningar som förebyggande behandling, vilket helt förändrade livet för dessa patienter.

Meta blev 1969 chef för koagulationslaboratoriet vid Karolinska Sjukhuset, och mellan 1986 och

1992 var hon professor i koagulationsforskning vid Karolinska Institutet. För sina "teoretiska och praktiska bidrag till behandling av blödarsjuka", tilldelades Meta tillsammans med Birger Blombäck det nordiska Fernströmpriset år 2002. År 2007 fick hon Harold R Roberts- medaljen från International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), och 2010 förärdades Meta Karolinska Institutets stora silvermedalj.

Metas engagemang för att stödja olika grupper i samhället följde henne genom livet och gjorde att hon engagerade sig politiskt ("jag kan helt enkelt inte låta bli, man måste engagera sig när man ser att det bär iväg åt fel håll" sa hon när man frågade varför) samt engagerade sig för kvinnors rättigheter i olika sammanhang. Meta var, och är fortfarande en stor förebild för kvinnliga forskare och var före sin tid med sitt arbete med att föra fram kvinnor inom akademien. Hon instiftade ett forskningsanslag, "Karolinska Institutets

stiftelse för Koagulationsforskning", där Meta själv nedteknade i stadgarna att vid lika meriter ska kvinnlig forskare och forskare med utländsk bakgrund ges företräde. Meta höll ett fantastiskt och oförglömligt tal på mitt bröllop som handlade om hur viktigt det är att gå sin egen väg oavsett vad andra tycker, ett devis som hon själv orubbligt levte efter i en tid där det nog inte alltid var så lätt för en kvinna i forskarvärlden.

Meta har bakom sig en enastående karriär, och var en sann pionjär inom koagulationsforskning. Hon har publicerat 363 vetenskapliga arbeten, den sista så sent om i januari 2024. Vid ett tillfälle intervjuades Meta av Natur och Kultur, som utsett Meta till "Månadens Naturvetare". Intervjuaren frågade vad Meta gör just nu, varpå Meta svarade att hon arbetade intensivt med att försöka avsluta vissa forskningsarbeten. Meta var då drygt 92 år gammal.

Meta handledde under sin långa forskarkarriär ett stort antal doktorander, både som huvudhandledare och bihandledare men också många andra adepter som hon samlade kring sig då hon var en fantastiskt entusiasmerande person med stort engagemang. Kollegorna Per Olsson, Anders Kallner, Nils Egberg, Hans Johnsson och Katarina Bremme formulerade Metas entusiasm på ett vackert sätt i sitt Minnesord i Dagens Nyheter: "Margareta Meta Blombäck var en högt värddad föregångsgestalt inom koagulationsområdet. Många läkare från vitt skilda områden sökte sig dit för vidareutbildning, kliniska studier och forskning. Vi som hade förmånen att under lång tid få arbeta tillsammans med Meta fick uppleva hennes målmedvetenhet och frikostighet med att på ett mycket personligt, vänligt och ofta på ett förvånansvärt framgångsrikt sätt stimulera oss till forskning. Meta hade en sällsynt förmåga att se och fånga upp det positiva och utvecklingsbara i sina medarbetares tankar och idéer. En mer älskad kollega, mentor och vän är svårt att finna!"

Listan över doktorander är lång, för att nämna några så disputerade Hans Johnsson hos Meta 1975, och Margareta Hellgren Wångdahl, själv nu professor emerita i obstetrik, som disputerade hos Meta 1981. Jag började mitt doktorandarbete hos Meta 1998, tillsammans med Jovan och Aleksandra Antovic och därefter började Metas

sista doktorand Anna Maija Suontaka, som disputerade 2006. Då var Meta 81 år gammal.



Koagulationsforskningen på plan L2:05 Karolinska Sjukhuset, år 2001. Fotograf okänd. Övre raden från vänster Jan Svensson, Margareta Sten Linder, Margareta Blombäck, Björn Wiman, Johanna Ungerstedt, Jovan Antovic, Caroline Hägerstrand, Aleksandra Antovic, främre raden Anna Karlsson, Helen Svensson, Shu He, Tuija Lindblom.

Mitt starkaste minne från doktorandtiden är hur Meta var passionerat förälskad i sitt arbete och på plats nästan jämt, och knappade frenetiskt på sin blå iMac dator. Hon hade dock alltid tid för besök, ofta emot flera per dag, oftast internationellt ledande forskare men lika gärna gamla patienter som ville titta förbi och tacka Meta och prata om gamla tider. Det som kunde locka Meta från labbet var dock hennes älskade Gullholmen i Bohuslän.

Meta hade för flera år sedan noggrant planerat sin egen begravning, och solen lyste över Solna kyrka, som var fylld till bristningsgränsen av släktingar, medarbetare, före detta studenter, och även anhöriga till patienter med blödningssjukdom som kommit för att ta ett sista farväl, samt avnjuta kyrkkaffe med tilltugg som Meta också hade planerat in i minsta detalj.

Tack Meta för allt! Du som alltid har funnits, du lämnar ett stort tomrum. Vi kommer att minnas dig för din omtänksamhet, generositet, och som en sann forskningspionjär och förebild för oss alla.

För koagulationsvännerna,
Johanna Ungerstedt

med inspel och korrekturläsning ifrån
Maria Magnusson, Jovan och Aleksandra Antovic,
Maria Bruzelius, Margareta Holmström,
Margareta Hellgren Wångdahl,
Hans Johnsson och Katarina Bremme



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.

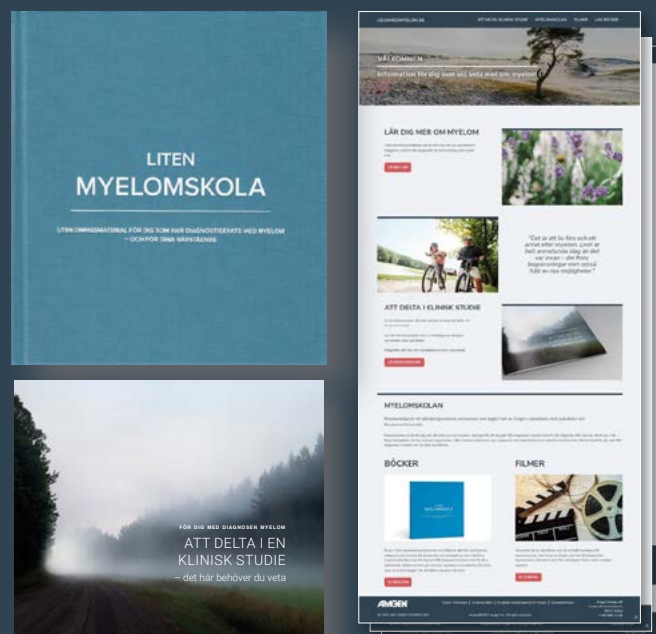
KYPROLIS® (karfilzomib) Rx, Ej förmån, ATC-kod: L01XG02.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. **Indikation:** KYPROLIS i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna 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

På gång i SFH!

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

Hematologidagarna i Gävle 2-4/10

Lokalt ansvarig Helena Gustafsson och fortbildningsutskottet samt SFH önskar er alla varmt välkomna. Mer information om anmälan hittar du på annan plats i tidningen eller på sfhem.se! Glöm inte att ansluta redan till lunch för "Oss Läkare Emellan", OLE.

Fortbildning av specialister

Vid årsmötet 2023 lyftes frågan om fortbildning av specialister. Styrelsen jobbar aktivt med frågan och hoppas, utöver den digitala föreläsningsserien och Hematologidagarna, kunna erbjuda en lunch eller eftermiddag efter SK-kurserna på våren med sammanfattat innehåll riktat till specialister

EHA

Föreningen fortsätter att vara en del av EHA. Vi har från i år Roza Charieti som adjungerad EHA-länk till styrelsen för att kunna jobba vidare med samarbetet. Vid EHA kongressen i Madrid i år kommer Thomas Silfverberg representera styrelsen på plats.

Digitala föreläsningsserien

Föreläsningsserien som riktar sig till både ST-läkare och specialister lockar fortsatt många deltagare. Anneli Enblom-Larsson fortsätter att driva och förvalta detta – datum och ämnen hittar du på sfhem.se.

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 höll vi det årliga diagnosgruppsordförandemötet, en kort rapport kan du läsa i detta nummer

ST-utbildning

Med återkoppling från alla kursdeltagare jobbar förening med att förnya och förbättra kursutbudet för ST-läkare. ST-utskottet spelar huvudrollen och har nu i maj ett internat som du kan läsa om i nästa OHE. Under 2025 planeras en ny diagnostikkurs och AML och MDS blir en längre och sammanslagen kurs vilket i dagar av olika klassifikationssystem känns extra aktuellt.

Stipendier

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

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Anna-Maria Andersson, Köping, Emma Freij, Sälén, Julia-Carmen Glischinski, Göteborg, Jonathan Persson, Kristianstad, Fredrik Similä, Linköping. Associerade: Alexandra Nystrand, Abbvie, Daniel Yousef, BeiGene

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

Rapport från Diagnosgrupps-ordförandemöte

Med pandemin i färskt minne var vi fortfarande glada att kunna träffas fysiskt för diagnosgruppsordförandemöte. Närvarade och representerade respektive diagnosgrupp gjorde Anna Lücking (KML), Erik Ahlstrand (MPN), Daniel Molin (SLG), Cecilia Karlström (SBH), Eva Hellström-Lindberg (MDS), Johanna Ungerstedt (Mastocytos), Mattias Mattsson (MM), Heléne Hallböök (ALL), Vladimir Lazarevic (AML) samt per distans anslöt Marcus Hansson (MM). Förhinder hade Kristina Carlson (SBMT) och Peter Johansson (PNH). För styrelsen deltog Franz Rommel (ordf), Lovisa Vennström (ordf elect), Anna Ravn-Landtblom (sekr elect) och Emma Bergfelt Lennmyr (sekr).

Från styrelsen rapporterade vi att icke malign hematologi är rekommenderat att få tillhöra NPO Cancer. Vi diskuterade därmed möjligheten till ett nytt kvalitetsregister. Styrelsen jobbar med frågan i samråd med berörda grupper.

Vidare diskuterade vi önskemål från medlemmarna om mer fortbildning för specialister och idén om en sammanfattande lunch eller eftermiddag varje vår av typen "best of SK-kurs för specialister" emottogs positivt.

Styrelsen fortsätter att arbeta med Kloka kliniska val/Choosing wisely och vill poängtera att diagnosgrupper och vårprogrammen aktivt kan bidra - gärna i skrift - med när det är försvarbart/tillrädligt/möjligt att avstå behandlingar/utredningar och andra åtgärder till låg nytta för patienten.

Karin Ekström Smedby anslöt som representant för Blodcancerregistren som upplöstes till sina delregister men informerade att styrgruppen fortsätter att arbeta med Karin som sammankallande tills vidare.

Katarina Nordfjäll, till vardags hematolog i Östersund, och nu inbjuden som NAC-representant redogjorde för detta arbete och lyfte aktuella siffror för förskrivning samt bjöd in till tidigare och mer aktivt samarbete vid nya läkemedels införlivande i vårdprogrammen. NACs önskan är tydliga rekommendationer och riktlinjer, att inte föregå processen eller använda nya läkemedel innan de är pröfhandlade samt därmed följa NT-rådets rekommendationer.

Större frågor som diskuterades var bland annat hur vi säkrar återväxten i alla grupper och får med yngre kollegor. Vi diskuterade hur SFH och vi som profession kan jobba med NAC och huvudmän för att upprätthålla jämlik vård i landet när cancerläkemedel är dyra och tynger en redan belastad sjukvårdsekonomi.

Alla diagnosgrupper presenterade sedan aktuella projekt, nyheter och utmaningar. SFH är stolta och glada över allt arbete som läggs ned inom ramen för dessa grupperingar med registerrapportering, vårdprogram, kurser och forskningsprojekt.

SFH vill framföra det största tack till Er alla.

Emma Lennmyr

UPPTÄCK DJUPA OCH LÅNGVARIGA BEHANDLINGSSVAR¹

Djupa svar definierat som $\geq$ CR, långvarigt behandlingssvar definierat som svarsduration (DoR)²

Indikation: Monoterapi för behandling av vuxna patienter med **recidiverande och refraktärt multipelt myelom** som har fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

ELREXFIO® (elranatamab), L01FX, 40 mg/ml injektionsvätska, lösning (subkutan injektion).

En injektionsflaska 44 mg innehåller 1,1 ml elranatamab, en injektionsflaska 76 mg elranatamab innehåller 1,9 ml elranatamab, Rx, EF. **Indikation:** ELREXFIO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot elranatamab eller något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Cytokinfriktningssyndrom (CRS), inklusive livshotande eller dödliga reaktioner, kan förekomma hos patienter som får ELREXFIO. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsat till hypoxi, frossa, hypotension, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. För att minska risken för CRS ska behandlingen inledas enligt ett upptrappningsschema och patienterna övervakas efter administrering och förbehandlingsläkemedel ska administreras före de tre första doserna. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, kan förekomma efter behandling med ELREXFIO. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte inom 4 veckor före den första dosen av ELREXFIO och under behandlingen med ELREXFIO. ELREXFIO rekommenderas inte för användning under graviditet eller amning. ELREXFIO har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

▣ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

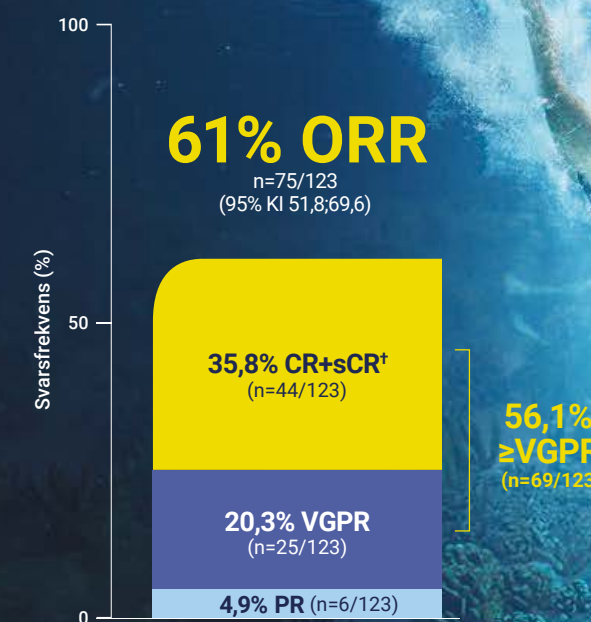
Datum för översyn av produktresumén: 12/2023. För ytterligare information, se www.fass.se Pfizer AB, www.pfizer.se

Referenser: 1. Produktresumé ELREXFIO, Pfizer AB, www.fass.se 2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6

Primärt effektmått objektiv svarsfrekvens (ORR)¹

I studien MagnetisMM-3 var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) 61%, n=75/123 (95% KI 51,8;69,6). Medianuppföljningen 15,2 månader (intervall: 2,4-24,2).¹

35,8%, n=44/123 (95% KI 27,3;44,9) uppnådde komplett remission (CR) + stringent komplett remission (sCR)¹



ORR uppnåddes i 75 av 123 patienter, utav dessa var svarsdurationen (DoR) 70,8% vid 15 månaders uppföljning.¹

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



Glesbygds- hematologi - Dagbehandlings- enheten på Kiruna lasarett



alltid lika nöjda och tacksamma för vården. När det med regelbundenhet dyker upp nya behandlingar läser Katarina och hennes kollega på i Nationella Regimbiblioteket, instruktionen i cytostatikaprogrammet och ringer sedan en behandlingssköterska i Sunderbyn för att bekräfta att de uppfattat rutinen rätt och så kan patienten erbjudas behandling så nära hemmet som det är möjligt norr om polcirkeln. Katarina har inte noterat någon ökning av patienter de senaste åren men att dem hon tar hand om finns kvar betydligt längre än tidigare.

SFHs styrelse ville med detta besök i Norrbotten se på hur förutsättningarna för hematologisk vård kan variera över landet och i tider av centralisering också lyfta blicken mot decentralisering och hur behandling kan ges närmre patienten. Tidigare kunde en resa till Sunderbyn motiveras med ett besök på en välkänd butik om säljer "bra – att – ha saker" men när denna nu ska öppna i Kiruna kommer troligtvis motivationen för 32 mil enkelresa sjunka något. Kiruna kommun är till ytan lika stort som Skåne, Halland och Blekinge tillsammans, men har endast ca 23 000 invånare. Alla i Sverige kan därmed omöjligtvis få lika vård på lika villkor men målet måste vara att alla ska kunna erbjudas lika sjukdomseffektiv behandling på bästa möjliga vis.

Det styrelsen tar med sig denna gång är att återkoppla till vårdprogramsgруппerna att även information om tex hemadministrering bör ingå i råd och

riktlinjer och att arbetet med digitala vårdbesök för vissa patienter och för miljön kan göra stor skillnad.

Styrelsen tackar ödmjukast för möjligheten att vi fick träffa dessa eldsjälar som gör vård i glesbygd möjlig.

Emma Lennmyr



På våning 6 i hus D på Kiruna sjukhus möter Lena Niemi, verksamhetschef, oss med ett vänligt leende. Hon är inne på sitt 44:e år i regionen och det 18:e

året i chefsposition på medicinkliniken. I slutenvården bemannar ett tjugotal fasta sköterskor och tidvis en del hyrpersonal en vårdavdelning med 24 vårdplatser som räcker väl för behovet av medicinsk slutenvård. Till sin hjälp har hon sex fast anställda läkare med stort ansvar och mycket frihet.

Där vi nu ses finns emellertid endast 3 sängar som i strid ström nyttjas av patienter med behov av intravenös läkemedelsbehandling, cytostatika eller antikroppar. På måndagar ges oftast inga cellgifter eftersom beredningsenheten i Sunderbyn inte jobbar på helgen och alla cellgifter bereds och skickas därifrån dagligen tisdag-fredag.

Dagvårdbehandlingen bemannas av två fasta sjuksköterskor. Katarina Rutström bytte efter knappa 20 år inom akutsjukvården till dagbehandlingen där hon efter 7 år mest av allt uppskattar patientmötet. Med total personcentrering ger man all den vård som går att erbjuda patienten 32 mil från ordinerande läkare på Sunderbyns sjukhus. I region Norrbotten har man, som i många andra regioner, påbörjat hemadministrering av Bortezomib och -Daratumumab, vilket förstås är mycket värdefullt med tanke på de långa avståenden. Däremot händer det fortfarande att hematologipatienter kommer 18 mil enkel resa för en injektion Bortezomib och de är

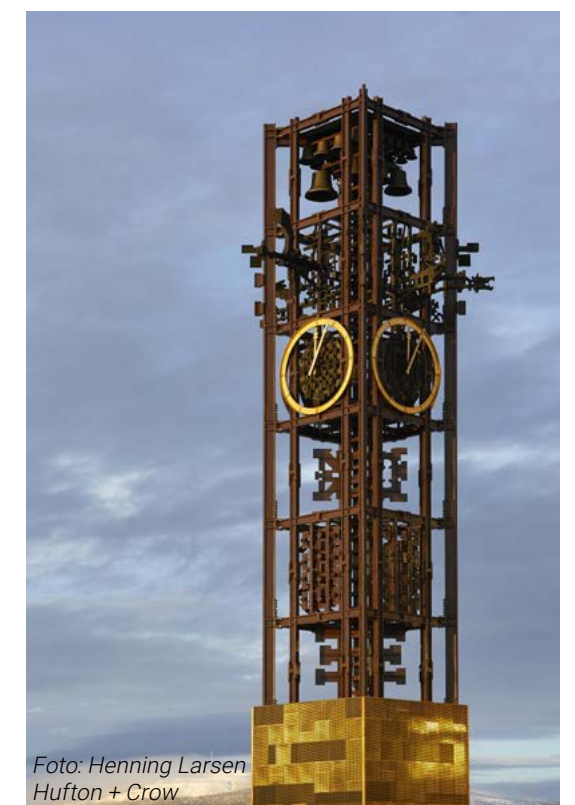


Foto: Henning Larsen
Hufton + Crow

**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 högggradigt 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.

FÖRBÄTTRAD TOTALÖVERLEVNA

**55% AV PATIENTERNA VAR VID LIV
EFTER 4 ÅR VS. 46% MED SOC^{2,3}**

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

Referenser: **1.** NT-rådet. Yescarta (axikabtagen 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 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. **R.** EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högggradigt 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 kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfriättningsyndrom: 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

Jan Waldenström - en livsglädjens profet

"Guds egen klinik"

År 1947 ökades intaget av studenter till läkarutbildning vid Lunds universitet från 30 till 50 varje termin. Därmed blev Allmänna sjukhuset fakultetens nya undervisningssjukhus. I januari 1950 tillträdde Jan Waldenström den nya tjänsten som professor i praktisk medicin och överläkare på medicinska kliniken. När studenterna i de nya kurserna blivit medicine kandidater fortsatte hälften den kliniska utbildningen i Lund medan hälften fick fortsätta i Malmö. Som medicine kandidat och amanuens på farmakologin i Lund blev jag lockad av den nye medicinprofessorns rykte och charisma, övergav farmakologin och flyttade studierna till Malmö. Efter de två månadernas tjänstgöring som klinisk assistent som då ingick i medicinutbildningen fick man tenera medicin som ensam tentand. Två patienter skulle undersökas och diagnosticeras. Om det gick bra underkastades man ett muntligt förhör, ofta hemma i professors bostad i den av Sigurd Lewerentz ritade villan med adress Sånekullavägen 17. Några månader efter den angenäma tentamen i vardagsrummet smyckat med en Rodin skulptur, etsning av Zorn, och matta av Måås-Fjetterström fick jag erbjudande om underläkarvikariat på två månader. Den andre januari 1959 började jag som yngste vikarie på kliniken i Malmö. Det blev avgörande för mitt kommande professionella liv. Att få sin utbildning på "Guds egen klinik" var utmanande och spännande. Det fanns tio vårdavdelningar, tolv underläkare, biträdande överläkare och en professor.



Villan ritad av Sigurd Lewerentz på Sånekullavägen 17 it Waldenström flyttade 1956 som nygift med Karin född Ahlström, Foto FW

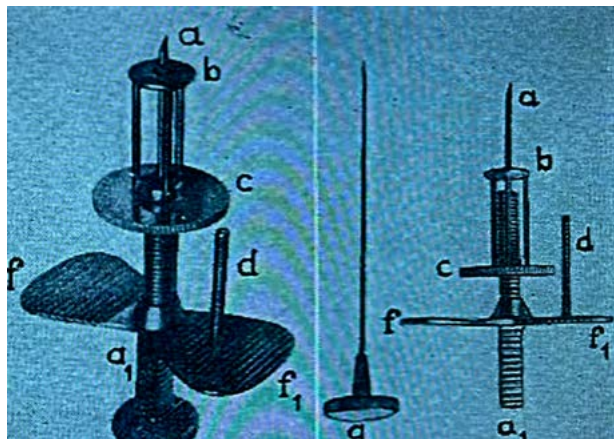
Man var som underläkare "framjour" 24 timmar tre gånger i månaden, hade hand om en vårdavdelning med 30 sängplatser med en biträdande överläkare som gick morgonrond tre gånger i veckan. Professorn kom på stor rond några gånger i månaden. Dessutom kom han alltid till avdelningen om något av speciellt intresse fanns att se. Andelen patienter med ovanliga sjukdomar var mycket större än i Lund. Särskilt gällde det porfyri, makroglobulinemi, kryoglobulinemi, köldagglutinin, oklara anemier och hematologiska maligna tillstånd. Måndag till lördag kom alla läkarna till röntgenrond efter morgonronden på avdelningen. Där visades det gångna dygnets bilder. Det ledde till diskussioner mellan de äldre som vi yngre liksom studenterna i bakersta raden lärde oss mycket av. I professors-ronderna deltog studenter och lediga läkare. Diskussionerna i korridoren blev ofta utdragna. Professorn berättade från sin senaste resa. Professorn och Sven-Erik Björkman erinrade sig intressanta patienter de behandlat i Uppsala. En favorittid för dessa ronder var lördag eftermiddag, något som dock upphörde efter protester från sköterskehåll. Respekten för professorn var stor och gränsade till rädsla. Man var rädd för att överträda någon av de ofta oskrivna reglerna på kliniken. En sådan var att sätta in fosfatdropp hos patienter som kom in med myelom och förhöjt kalciumvärde. Anledningen till detta tabu var att M-komponenter kunde binda kalcium, det förhöjda värdet gällde total kalcium, inte joniserad Ca^{+} . Folke Lindgärde deputerade om detta 1974¹.

En av Waldenströms absoluta teser var att invärtes-medicinen skulle hållas samman och till exempel omfatta även dermatolog och neurologi. Därigenom gynnades både undervisning och patientvård, möjligen stimulerades även klinisk forskning. Allmänna sjukhuset i Malmö fick ingen neurolog förrän långt efter hans avgång. På MAS fanns en kompetent överläkare för den självständiga hud-kliniken Tore Brandt. Men att skriva en hudkonsult utan att ange den rätta diagnosen kunde utlösa ett av Waldenström's fruktade raptus. En invärtes medicinare skulle ha fullständig överblick - men också en egen profil med ett specialintresse. Själv hade han ett flertal sådana. Jag vill här erinra om några av dessa.

Hematologi

I Uppsala på Gustaf Bergmarks klinik fanns Elsa Segerdahl (1901–1975). Hon disputerade 1935 på en avhandling om sternalpunktion och blev en

svensk pionjär för den då nya metoden och mycket beundrad av Waldenström, "JW" som valde henne som andre opponent på sin egen avhandling 1937. Hon bidrog säkert till att grundlägga hans särskilda intresse för hematologi. Tack vare Robin Fåhræus infördes sänkan tidigt som rutinmetod på Akademiska sjukhuset. Det var tack vare sitt linneanska intresse för taxonomi som JW 1943 identifierade två nya sjukdomar, purpura hyperglobulinemica² och makroglobulinemi³. Dessa upptäckter möjliggjordes genom den unika institutionen för fysikalisk kemi där The Svedberg konstruerat ultracentrifugen och Arne Tiselius elektrofores apparaten. JW kunde inte hantera något av dessa komplicerade instrument men han förstod till fullo deras betydelse. De båda nya sjukdomarna som ännu bär hans namn spårade han genom patienternas extremt höga sänka. Men sternalpunktat var möjlig för alla och etablerades snabbt som rutinmetod. Professorsronderna i Malmö avslutades ofta på hematologlaboratoriet hos syster Signe där seniorerna diskuterade vad de såg i mikroskopet. Sternalpunktion var ett ingrepp med viss risk för att lädera organ i bröstkor-gen, lungor och stora artärer, i värsta fall den stora kroppspulsådern, aorta. JW var enligt sonen Anders notoriskt opraktisk, men han konstruerade en troakar som effektivt förebyggde risken. Troakaren tillverkades under många år av Stille-Werner och uppfinnaren var ganska stolt.



Troakar utformad av JW, tillverkad av Stille-Werner

JW publicerade sina tidiga erfarenheter av patienter med hög sänka på svenska i *Nordisk Medicin* där den nya sjukdomen upptog 6 rader². Han presenterade olika fällnings- och färgningsmetoder som kunde används för att karaktärisera "hyperproteinemi" men konkluderade att elektrofores (*free boundary typ*) var en intressant forskningsmetod men för komplicerad för bruk i kliniskt arbete. När pappers elektroforesen blivit en klinisk vardagsvara

tack vare Henry Kunkels och Arne Tiselius⁴ och Carl-Bertil Laurells förbättringar⁵ blev det snabbt ett av de viktigaste proven på medicinen i Malmö. Kulneff och JW beskrev den första familjen Sverige med Brutons ressesivt könsbundna agammaglobulinemi⁶. Familjär anhopning av patienter med förhöjd koncentration av gammaglobulin tilldrog sig ett stort intresse. Inga Marie Nilsson var en av de första medicinstudenterna som JW tenderade 1950. Hon blev omgående anställd som vikarie och fick till uppgift att utreda en sådan familj. Nyckelpatienten var en kvinna med blödningsbenägenhet. Hon kunde karaktärisera defekten som en "heparinliknande" faktor och kunde 1954 försvara en avhandling om fynden hos patientens familj⁷. Det blev starten till hennes välutrustade koagulationslaboratorium i en liten källarlokal på kliniken. Under avhandlingsarbetet fick hon genom JWs förmedling hjälp av Erik Jorpes och efter disputationen arbetade hon en tid i Stockholm på hans institution. Där inledde hon samarbete med paret Birger och Margareta Blombäck som arbetade med rening av heparin. Man använde Cohn's fraktioneringsmetod och fann överraskande att en fraktion var anrikad med den labila koagulationsfaktorn VIII, antihemofilfaktor, AHF som Inga Marie kunde bestämma kvantitativt. AHF är defekt hos patienter med den vanligaste ärftliga blödarsjukan hemofili A. Efter återkomsten till Malmö kunde Inga Marie Nilsson som den första i världen rädda en patient med livshotande blödnings genom tillförsel av Blombäckarnas AHF

Tore Leonardt fick hand om en remitterad patient med SLE som hade flera nära släktingar med SLE. Han utvidgade sina studier till kartläggning av familjär förekomst av SLE i Skåne⁸. Han fann att hypergammaglobulinemi och autoimmuna sjukdomar var överrepresenterade i patienternas familjer, en iakttagelse som snart konfirmerades i talrika andra studier.

Patienter med infektionsbenägenhet och för lågt gammaglobulin hos vuxna var en sällsynt rubbning. Två sådana kvinnor remitterades till JW vid olika tillfällen från Jönköping respektive Simrishamn. Sin vana trogen samtalade han grundligt med patienterna och fick fram att de båda hade anförvanter i Visselltofta, en liten by i närheten av Hässleholm. Tillståndet kallades då för "*Adult acquired hypogammaglobulinemia*" därför att det ansågs vara förvärvat. Men JW ifrågasatte beteckningen "acquired" och jag fick som nybörjare uppgiften att utröna om kvinnorna kunde vara släkt. Efter några månaders

möda i kyrkböcker på pastorat och landsarkiven i Lund och Vadstena kunde jag visa att så var fallet. JW blev glad och bad mig skriva en rapport om fyndet. Jag skrev ett kort manuskript där naturligtvis mitt och hans namn fanns som författare. Efter smärre rättelser blev domen "*Bra, skick in det till The Lancet*", men först strök han sitt namn som medförfattare. Artikeln blev accepterad utan ändringar med mig (tyvärr) som ensam författare. JWs generositet bidrog sannolikt till en anställning i USA. Där rullades alltid en röd matta ut när man nämnde JWs namn. Efter två lärorika år återvände jag till Malmö med en halvavhandling om monoklonala och polyklonala tillstånd med förhöjt IgM⁹.

Sven Erik Björkman var den livslånga trogne stabile medarbetaren under hela Malmötiden. Lärjunge redan 1940 i Uppsala hade han skrivit en experimentell avhandling om mjältens fysiologi där han visade hur blodkropparnas form påverkade deras öde vid passage mellan sinus och pulpa⁹. I Malmö blev han ett ovärderligt komplement till den rörlige professorn som tryggt kunde resa ut i världen på sina talrika ofta omfattande resor runt om i världen. Björkman hade samma fenomenala patientminne som chefen. Han hade ansvaret för läkarbemanningen som uppgick till 8 underläkare och 4 amanuenser. Innehavarna av de fasta ett till treåriga tjänsterna var ofta tjänstlediga för forskning, varför den faktiska bemanningen också bestod av ett antal vikarier. Jourlistan kom upp på en anslagstavla den första dagen varje månad och om man som vikarie fick se sitt namn blev man glad ty då visste man att man skulle bli avlönad i slutet av månaden. Men Björkman var också en framstående hematolog och hans skarpsyn beskrev en ny form av anemi, sideroakrest- eller sideroblastanemi hos fyra patienter¹⁰. Han beskrev även en ny metod för att räkna retikulocyter¹¹.

Carcinoid syndromet

1952 utredde man på Gunnar Biörck's hjärtavdelning en 19-årig yngling med misstänkt pulmonalis stenosis. Han hade även hyperpigmentering och attacker av rodnad, "flush". Patienten avled i anslutning till en angiokardiografi och sektionen visade överraskande en ärtstor carcinoid i tunntarmen och multipla levermetastaser. Fallet var under publicering när JW besökte Edvard Ljungberg på medicinska kliniken i Ängelholm Ljungberg förevisade en medelålders kvinna som var inlagdförmutredning av besvärande a attacker med "flush". Som ett

irrelevant bifynd noterades att hon fyra år tidigare hade opererats för bukbesvär varvid man fann en liten carcinoid tumör med talrika levermetastaser. Waldenström förstod omedelbart att bifyndet var signalen till ett nytt syndrom trots att patienten inte hade några tecken på hjärtsjukdom. Han erbjöd Biörck att handleda en doktorand om ämnet men denne avböjde varefter JW själv handledde Thorson till disputation 1958¹². Självtänkte han sig via sin vän Ulf von Euler till en av hans lärjungar Bengt Pernow i Stockholm och kunde visa att flushen hängde samman med av tumören utsöndrade 5-hydroxytryptamin (serotonin)¹³ och publicerade med Ljungberg klinik och kemi för carcinoid syndromet^{14,15}. Uppmärksamheten av patienter med typiska carcinoidsyndrom hade observerats av talrika doktorer tidigare men det var förutnat JW att förstå dess existens och bidra till att avslöja den biokemiska bakgrunden En enkel metod för bestämning av metaboliten 5-hydroxyindolättiksyra, HIAA, utarbetades av kemisten Arne Hansson och amanuensen Folke Serin som användes för att spåra och följa patienter med sjukdomen¹⁶.

MGUS

Förekomst av M-komponenter hos till synes friska individer beskrevs av JW redan 1952. Han kallade tillståndet för benign hypergammaglobulinemi¹⁷. I en avhandling beskrev Jan Hällén att ett fåtal sådana patienter med tiden insjuknade med myelom eller makroglobulinemi¹⁸. Då uppstod frågan om förebyggande terapi av patienter med "benign hypergammaglobulinemi" borde sättas in. Waldenström var böjd att avråda från detta, "Let well alone"¹⁹. Robert Kyle på Mayo kliniken har ägnat stor kraft åt denna fråga och infört namnet MGUS, "Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance"²⁰. MGUS är inte ovanligt och har visat sig vara ett förstadium till flertalet eller alla maligna gammopatier men Waldenströms strategi att inte överbehandla symptomfria individer står fast. Omkring 1% av individerna insjuknar varje år efter att de upptäckts¹⁹. Efter upptäckten av carcinoid syndromet blev JWs intresse för paraneoplasier om möjligt ännu större.

Medicinsk onkologi

JW hade en stark aversion mot radioterapi som specialitet. I Uppsala hade han upplevt katastrofala hematologiska biverkningar hos patienter med pelvospondylit, "Bechterews sjukdom", som blivit radiologiskt behandlade. I Malmö blev det inte

bättre av att överläkaren Inge Gynning inte ens hade disputerat. Landets radioterapeuter kände en stor oro över att ha en motståndare med så stort inflytande. Vid slutet av 1960-talet beslöt den då relativt nyutnämnde professorn på Radiumhemmet Jerzy Einhorn (1925–2000) att själv kontakta JW för att försöka få honom på försonligare tankar. Motvilligt samtyckte JW till ett kvällsmöte i hemmet på Sånekullavägen 17. Stämningen var till en början kylig. Fru Karin bjöd de båda herrarna till "en enkel middag". Den var naturligtvis inte alla enkel utan mycket smakfull i den eleganta matsalen. Dessutom bjöd värden på ett utsökt rödvin. Stämningen steg när man började samtala om gemensamma kulturella intressen. Och förbättrades ytterligare när Jan och Jerzy upptäckte sin gemensamma avsky för antisemiten Erik Ask-Uppmark. Kvällen blev början till en varm vänskap och ett viktigt fackligt samarbete.

Efter pensioneringen anställde Einhorn JW som medicinsk konsult på Radiumhemmet där JW blev mycket uppskattad både som klok bedside kliniker och god föreläsare. Dessutom fängslades man av hans personliga charm. Kemoterapi hade börjat bli en omistlig komponent och ibland ersättning för bestrålning vid behandling av malignitet. I de anglosachsiska länderna hade man börjat inrätta avdelningar för hematologisk onkologi. Einhorn och Waldenström försökte vinna hematologerna för bildandet av en likadan specialitet i Sverige. Det stupade på nästan enhälligt motstånd från hematologerna. I stället medverkade man aktivt till bildandet av medicinsk onkologi, och Svensk onkologisk förening (SOF) bildades 1976. Jerzy Einhorn hade en mycket kompetent stab av medarbetare. I regel hade de rekryterats från teoretiska institutioner. Dessa blev efterhand professorer på landets onkologiska institutioner. Ulrik Ringborg, med vilken Waldenström knöt en nära vänskap, blev Einhorns efterträdare 1990.

De sena åren



Giampaolo Merlini och JW vid ett hematologimöte i Milano 1988. © GiampauloMerlini

JW fortsatte oförtrutet professionell aktivitet, publicerade²¹, deltog i möten, reste, och odlade sina kontakter i Europa och USA. 80-årsdagen firades med en bankett på Torups slott där överläkare Margareta Nyman var värdinna. De talrika gästerna fick njuta av det vackra renässans slottet med gyllenläderstapeter och ett fint bibliotek. JW var givetvis placerad till vänster om värdinnan. I sitt tacktal erinrade han om en dam i Stockholm som skulle fylla 100 år. När vännerna frågade vad hon önskade sig svarade hon "bara en sak, att Kungen skulle komma och gratulera". När detta genom vännernas förmedling verkligen hände och Kungen ringde på md en blombukett utbrast jubilaren: "O, Ers Majestät. Detta är fantastiskt. Det kommer jag att minnas i hela mitt liv". Han var en gärna sedd middagsgäst som spred glädje och kultur genom sin närvaro.



Waldenström som middagsgäst 1992 hos författaren, här tillsammans med Mary Williams, hustru till reumatologen Ralph C Williams Jr, och professor Rune Grubb. Foto FW.

Tio år senare hade Waldenström blivit änkeman sedan hans fru Karin avlidit i en hastigt progredierande pankreascancer. Han hade själv blivit invaliderad efter en olyckligt behandlad kollumfraktur som uppstod när han halkade på en matta i bostaden på Roskildegatan i Malmö. Narkosläkarna vågade inte söva patienten utan använde spinalbedövning trots Waldenströms önskan om fullnarkos. Resultatet blev ett kroniskt smärttillstånd och behov av KAD. Men han anpassade sig även till detta reducerade liv. Två sjuksköterskor turades om att hjälpa honom i bostaden. Kolleger besökte honom och bjöd på bilturer där han med förtjusning kunde upptäcka sällsynta orkidéer vid väggkanten. När jag från min tillfälliga arbetsplats i Genève ringde för att gratulera på 90-års dagen var han glad som alltid och man hörde att rummet var fullt med gratulanter. Dagen innan hade han njutit födelsedagslunch med barnen och deras familjer på Östarp gästgivargård.



Nittioåringen omgiven av sina barn och deras familjer. Dag Waldenström, privat.

Lördagen den förste december hade han bjudit Margareta Nyman på lunch. Men han hade fått andningsbesvär och ringde henne på morgonen och bad att hon skulle komma tidigare. När hon kom fram hade han full utvecklat lungödem och fördes i ambulans till akutintaget. Han dog samma eftermiddag. Legendaren Robert Kyle från Mayo kliniken i Rochester började sin minnesskrift i Blood med orden "On 1 December 1996 the world lost a giant in hematology"²². Waldenströms favorittext på en gravsten var den av Georg Stiernhjelm valda "Vixit, dum vixit, laetus", (Han levde, så länge han levde var han glad). Stiernhjelm's ord passar som handen handsken.



Jan Waldenström, en glad 90-åring. Foto Rune Ohlsson. Dag Waldenström privat

Arvet

Waldenström var en av de kanske sista professorerna som behärskade hela den odelade invärtes medicinen men han uppmuntrade sina medarbetare att odla särintressen. Men han kämpade emot uppdelning till självständiga subspecialiteter. Fragmentering var enligt honom negativ för både studenter och patienter. Under hans tid i Malmö

trivdes såväl kardiologi som hematologi och nefrologi utmärkt som sektioner. Neurologi om inte till Malmö förrän även efterträdaren hade avgått. Det enda undantaget var endokrinologi Inför hotet att den mest uppskattade lärjungen Bengt Skanse skulle flytta till Lund inrättades endokrinologi som en andra medicinsk klinik. Då hade emellertid den tilltänkte chefen avlidit i en olyckshändelse. Dermatologi var en gång en viktig del av invärtesmedicin. På Allmänna sjukhuset fanns en väl fungerande dermatologisk klinik. Kombinationen av en sammanhållen storklinik och chefsens karisma resulterade i att kliniken blev en mycket populär utbildningsplats. När Waldenström pensionerades hade hälften av landets viktigaste sjukhus chefer som tillbringat tid på kliniken i Malmö.

Men Waldenström skapade också en fruktbar miljö för klinisk forskning av högsta klass trots att kliniken egentligen sakade särskilt imponerande laboratorieresurser. Det var chefsens kontaktnät och överblick av forskningsfronten i kombination med inflödet av patienter med oklara åkommor som inspirerade till flertalet avhandlingar. I en återblickande ledare *"In defence of the anecdotal"* utvecklade Waldenström sin filosofi att utgå från enskilda gåtfulla patienter i sin forskning. Det var så han startade sin banbrytande avhandling om *acute intermittent porphyria*. Det var så han upptäckte purpura hemoragica och makroglobulinemi, autoimmun hepatit och carcinoid syndromet. Det var så Inga Marie Nilsson startade sin bana. Det var så man upptäckte Hemoglobin Malmö. Den andra viktiga komponenten är öppenhet och samarbete med kollegor inom och utanför den egna miljön. Detta underlättas av att odla vänskaper, något som Waldenström gjorde med bravur.

Att arbeta hos Waldenström var aldrig tråkigt. Den stora respekten belönades rikligt av hans nyfikna intresse och oväntade kommentarer. När jag berättade om mina studier av salivens innehåll av sekret-IgA anmärkte han *"Nu förstår jag varför hundar slicka sina sår"*. Efter ett föredrag när Karel Marsal visade sinn ultraljudsfilm av hur foster-rörelser upphörde om modern rökte en cigarett men återkom vid födointag anmärkte JW att det tydde på gott omdöme hos fostret i fråga. Efter en föreläsning av Åke Lernmark om nya molekylärmedicinska metoder lämnade läkarna föreläsningssalen utan att ställa några frågor. Waldenströms dom blev hård: *"Dom förstår ingenting"*.

Under sina tidiga besök i Boston mötte Waldenström Harvard professorn Fuller Albright (1900–1969), en av den moderna endokrinologins grundare. Han var en glad entusiast som imponerade på besökaren: *"I have never met an investigator who enjoyed his scientific work more intensely than Fuller Albright. He always maintained that scientific work must be fun in order to be productive and I strongly agree"*¹⁹. Waldenström kunde bli mycket arg men det gick snabbt över. Han var en glad människa som njöt av sitt yrke och av livets kulturella värden. Under sina resor försummade han aldrig att besöka de botaniska trädgårdarna. Hans favorit var Kew Garden i London. Han framhöll för studenterna att en komplett doktor borde var beläst, besöka konstmuseer och besök konsertsalar. Det skulle dröja decennier innan humanioras betydelse blev allmängods.



Botanistn JW examinerar orkideer på Öland. Foto en gåva till författaren av fotografen och den i Malmö utbildade internisten Ulla Evaldsson (†)

Referenser

1. Lindgärde F. Ionized calcium and calcium-protein binding in body fluids. Thesis, Malmö 1974: i-38
2. Waldenström J. Kliniska metoder för påvisande av hyperproteinemi och deras praktiska värde för diagnostiken. Nord Med 1943;20:288-295
3. Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? Acta Med Scand.1944;117:216-247
4. Kunkel HG, Tiselius A. Electrophoresis on filter paper. J Gen Physiol 1951;35:89-118
5. Laurell CB, Laurell S, Skoog N. Buffer composition in paper electrophoresis. Clin Chem 1956;2:99-111
6. Kulneff N, Pedersen KO, Waldenström J. Drei Fälle von Agammaglobulinämie: ein klinischer, genetischer und physikalisch-chemischer Beitrag zur Kenntnis des Protein-stoffwechsels Schweiz Med Wochenschr 1955;85:363-8
7. Nilsson IM. Demonstration of a heparin-like anticoagulant in normal blood II. Horse blood. Acta Med Scand Suppl 1954;298:1-16

8. Leonhardt T. Family studies in systemic lupus eruthematosus. Thesis. HOlson Lund 1964,1-186.
9. Björkman SE. The splenic circulation, with special reference to the function of the spleen sinus wall. Acta Med Scand 1947;127 (suppl 191):7-89
10. Björkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. Blood. 1956;11(3):250-259.
11. Björkman SE. Method for determining absolute reticulocyte count. Scand J Clin Lab Invest. 1958;10(4):435-436. doi:10.3109/00365515809051252
12. Wollheim F. Jan Gösta Waldenström and his World. The life and work of a giant in science, medicine, and humanity. Springer Biographies 2023, pp 149-159.
13. Pernow B, Waldenström J. Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours. Lancet. 1954;267(6845):951
14. Waldenström J, Ljungberg E. Studies on the functional circulatory influence from metastasizing carcinoid (argentaffine, enterochromaffine) tumours and their possible relation to enteramine production. I. The chemistry of carcinoid tumours. Acta Med Scand. 1955;152(4):311-331
15. Waldenström J, Ljungberg E. Studies on the functional circulatory influence from metastasizing carcinoid (ar-

- gentaffine, enterochromaffine) tumours and their possible relation to enteramine production. I. Symptoms of cardinoidosis. Acta Med Scand. 1955;152(4):293-309
16. Hanson A, Serin F. Determination of 5-hydroxy-indole-acetic acid in urine; and its excretion in patients with malignant carcinoids. Lancet. 1955;269(6905):1359-1361. doi:10.1016/s0140-6736(55)93160-3
17. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). Harvey Lect 1960-61;56:211-231
18. Hällén J. Discrete gammaglobulin (M-) components in serum. Clinical studies in patients without myelomatosis. Acta Med Scand Suppl 1966;492:1-127
19. Waldenström JG. Benign monoclonal gammopathy. Acta Med Scand. 1984;216(5):435-447.
20. Kyle RA, Leung N, Muchtar E, Go RS. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Indications for pmj diagnostic testing, subsequent diagnosis, and follow-up practice at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2020;95(5):944-954
21. Waldenström JG. Reflections and recollections from a long life with medicine. Haematologica series, Ferrara Storti Foundation. Il pensiero scientifico Editore via Bradano, Rome, 1994 pp. 1-137
22. Kyle RA, Anderson KC. A tribute to Jan Gosta Waldenström. Blood. 1997;89(12):4245-4247.





Nplate[®]

romiplostim

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 förman (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



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

Hema hos några frågor till...



Simon Golowin
ST-läkare
Universitetssjukhuset Örebro

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Ute i randningskarusellen nu så träffar inte mycket hematologipatienter om jag ska vara ärlig. Senaste patienten hade dock en grav mikrocytär anemi med lågt ferritin, med Hb 49 g/L, så lite hematologiskt ändå. Patienten var lite blek.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag var läkarassistent på hematologmottagningen på USÖ efter termin åtta på läkarprogrammet. Jag blev imponerad av hur duktiga kliniker som jobbade där och vilken omtanke de visade sina patienter, till råga på allt var de trevliga också. Så när Erik Ahlstrand frågade mig under AT om jag inte skulle kunna tänka mig att jobba där så var det inte så mycket att fundera på.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Under min andra termin på Läkarprogrammet så träffade jag under VFU en allmänspecialist som heter Maria Eriksson, såklart dubbelspecialist och hematolog i botten. Hennes sätt att vara och interagera med sina patienter inspirerade mig mycket. Sen under min sjunde termin så träffade jag min nuvarande handledare, Magdalena Kättström, som inspirerar mig varje dag. Som sagt så är vår hematologsektion fullproppad med duktiga kliniker och att ha det runt sig varje dag är inspirerade och driver utveckling.



Helena Gustafsson
Överläkare
Gävle sjukhus

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Den senaste patienten jag träffade var en ung man med antifosfolipidsyndrom och tidigare dålig följsamhet till sin warfarinbehandling. Nu har han blivit förståndigare, så vi hann prata om annat också.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag visste tidigt att jag ville arbeta inom en internmedicinsk specialitet. Kluriga patientfall kändes mycket mer stimulerande än att stå i ett operationssår. Provade på reumatologi en kort period, men det blev för mycket sjukskrivningsärenden. Kloka kollegor lockade mig till hematologin, och det har jag aldrig ångrat.

Undermedvetet kanske också patologikursen bidrog. Det finaste som kunde ses i mikroskopet var den eosinofila granulocyten.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Det är många! Just nu är det mina kollegor. Vi är ganska olika varandra på hematologen i Gävle vad gäller temperament, intresseområden och grad av försiktighet. De gemensamma remissgenomgångarna kan bli till heta diskussioner. Men det är lärorikt, både för oss och underläkarna.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag har ofta svårt att skilja mellan vad jag hoppas och vad jag tror. Men jag tror att myelompatienterna

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Svårt att svara på, känner mig fortfarande så ny på banan men jag tror att diagnostik samt behandling kring flera av våra sjukdomar kommer att utvecklas mycket nu under kort tid. All den data vi samlar kring våra patienter kombinerat med att AI är på fram-marsch kommer att leda till mer individanpassade behandlingsregimer.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att kollegor jämt säger "Oj, svårt!" när man berättar vilken ST man gör. Nä men skämt åsido; att få hjälpa och stötta våra patienter genom allt det som våra sjukdomar innebär.

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

Jag tror inte jag fått en enda fråga i egenskap av hematolog än så länge men det kommer. Vad gäller överlag från patienter så var det nog när en kvinna hade fått lila färg på fingrarna och undrade om det hade utsöndrats från blodet på något sätt

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Att kunna vara lugn och tydlig samt att kunna staka ut en väg framåt.

Du får 6 månader ledig, vad gör du?

Reser bort med min familj, Japan har alltid varit ett drömsmål.

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

Jag är ju så pass ny på bollen själv, i alla fall i detta yrket, men skulle jag ge ett råd så skulle det nog vara att ha tålamod. Hur man än vrider och vänder på det så är läkaryrket något som tar tid att lära sig och rollen är så komplex att mycket inte ryms i en bok ändå. Ha tålamod men var nyfiken och sikta högt.

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

Min fru och mina barn. Vi hinner inte ses så mycket i all jourtjänstgöring så all tid jag får över går till min familj. Min fru och jag tar kaffe och killarna får O'boy. Om man även skulle få välja bland dem som inte finns med oss längre så skulle jag välja min farmor. Jag saknar henne varje dag och hade önskat att hon hade fått se mig som färdig läkare.

får en behandlingsresa med längre remissioner och färre biverkningar. Vore också fantastiskt om patienter med sicklecellsjukdom eller thalassemi med hjälp av genterapi kunde få leva normala liv.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Det häftigaste är att vi har så stora kontaktytor med icke-kliniker. Vi pratar ju med patologer, genetiker och transfusionsmedicinare för att nämna några. Samtidigt kostar det en hel del energi och tid att hålla sig uppdaterad. Jag jobbar ju på ett läns-sjukhus och måste samtidigt upprätthålla en någorlunda bred internmedicinsk kompetens. Känslan av otillräcklighet gör sig ibland påmind.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Nyfikenhet. Både när det gäller att ta till sig ny kunskap och att se vem människan bakom patienten är.

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

Det finns inga genvägar till erfarenhet. Hur många kurser du än går är det i mötet med patienten som du lär dig yrket.

Och behåll gärna ett intresse eller en hobby som aktiverar helt andra delar av hjärnan.

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

Min man. Gärna efter jobbet i vår lilla stuga några mil norrut.

Varför tycker du att man ska komma till Hematologidagarna i höst.

För att det är roligt!

Vi bjuder på många intressanta föreläsningar. Själv är jag extra nyfiken på att höra om autoimmun hemolytisk anemi och det nya vårdprogrammet som är på gång, och att få diskutera hur vi hanterar de sköra patienterna.

Dessutom är Hematologidagarna viktiga för att skapa kontakter och utbyta praktiska erfarenheter. Vi måste lära oss av varandra i dessa tider med överfulla dagvårdsenheter. Kan vi arbeta på ett annat sätt? Hur gör man på andra sjukhus?

Och till sist är Gasklockorna, där middagen ska hållas, värda ett besök.

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

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

*Brukinsa® ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Det subventioneras som monoterapi för vuxna patienter med KLL som tidigare genomgått en behandling (R/R) eller för obehandlade patienter (TN) med 17p-deletion och TP53-mutation eller omuterad IGHV.²⁻³

† Vid median uppföljningen 29,6 månader, visade Brukinsa® statistiskt signifikant förbättrad PFS i ITT populationen jämfört med ibrutinib (87 vs. 118); HR: 0.65, P = 0.002¹

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

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

Referenser:

1. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;26:388(4):319-332.
2. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-11-17-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=brukinsa (10.04.2024)
3. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html (10.04.2024)

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad övervakning.

BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, hårda kapslar. Rx. (F) Subventioneras endast för vuxna patienter för 1) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation, 2) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV, samt 3) behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. ATC-kod: L01EL03. Antineoplastiska medel, Brutons tyrosinkinashämmare. Indikation: BRUKINSA som monoterapi är avsett för 1) behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som fått minst en tidigare behandling, eller för första linjens behandling av patienter som är olämpliga för kemo-immunterapi, 2) behandling av vuxna patienter med marginalzonslymfom (MZL) som fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling, 3) behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 4) Brukinsa i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med refraktärt eller reciderande follikulärt lymfom (FL) som har fått minst två tidigare systemiska behandlingar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Asymtomatiskt lymfocytos ska inte betraktas som en biverkning, och dessa patienter ska fortsätta ta BRUKINSA. Allvarliga och fatala blödningshändelser har förekommit. BRUKINSA kan öka blödningsrisken hos patienter som får trombocyttaggregations- eller koagulationshämmande behandling och patienterna ska övervakas med avseende på tecken på blödning. Dosändring kan vara nödvändig för biverkningar av grad 3 eller högre enligt rekommendation. Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte ges tillsammans med BRUKINSA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på blödning och för kontroll av blodvärden. Överväg nyttan och risken med koagulationshämmande eller trombocyttagregationshämmande behandling vid samtidig administrering av BRUKINSA. Överväg nyttan och risken med utsättning av zanubrutinib i 3 till 7 dagar före och efter kirurgi beroende på typen av ingrepp och risken för blödning. Fatala och icke-fatala infektioner (däribland bakteriella, virala och fungala infektioner, eller sepsis) samt opportunistiska infektioner har förekommit. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positivt hepatit B-serologi. Patienter ska övervakas och hanteras enligt de medicinska standarderna för att förhindra hepatit B-reakivering. Överväg profylax i enlighet med vårdstandarden hos patienter som löper ökad risk för infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas på lämpligt sätt. Cytopenier av grad 3 eller 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporterades, och under behandlingen med BRUKINSA ska fullständigt blodcellsantal övervakas månatligen. Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, och patienterna ska rekommenderas att använda solskydd. Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och äldre (≥65 år). Övervaka för tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt. Tumorlyssyndrom har i sällsynta fall rapporterats i samband med zanubrutinib som monoterapi, särskilt hos patienter som behandlades för KLL. Bedöm relevanta risker (t.ex. hög tumörbörda eller urinsyrainivåer i blodet) och vidta lämpliga försiktighetsåtgärder. Övervaka patienter noggrant och behandla efter behov. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod när de använder Brukinsa. **Interaktioner:** Samtidig användning av BRUKINSA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A kan öka exponeringen för zanubrutinib. Samtidig användning av zanubrutinib och starka eller måttliga CYP3A-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av zanubrutinib. Zanubrutinib är en mild inducerare av CYP3A och CYP2C19. Samtidig användning av orala P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index bör tas med försiktighet eftersom zanubrutinib kan öka deras koncentrationer. **Graviditet och amning:** Graviditetstest före påbörjande av behandling rekommenderas för kvinnor i fertil ålder. Ej rekommenderat under graviditet. Amning ska avbrytas under behandling med Brukinsa. **För ytterligare information och pris se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén:** 15/11/2023. **Innehavare av godkännande för försäljning:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irland.

Uppdaterade vårdprogram

Nationella vårdprogrammet för Hodgkins lymfom har uppdaterats 240130. De viktigaste förändringarna i den nya versionen är:

- Eskalerad BEACOPP har bytts ut mot eskalerad BEACOPDac, utifrån övertygande data om mindre biverkningar men likvärdig effekt. BrECADD rekommenderas för patienter med svårigheter att tolerera BEACOPDac, utifrån resultaten från studien HD21.
- Behandling av återfall och refraktär sjukdom har modifierats med ny text där PD-1 hämmare lyfts fram och risken för "engraftment syndrome" efter högdosbehandling med autolog transplantation nämns. Allogen transplantation har tonats ner.
- Uppföljningskapitlet avseende livslång symtomkontroll och uppföljning av sena biverkningar har modifierats.

Diagnosgruppen för benign hematologi har tagit fram ett efterlängtat vårdprogram om **sicklecell-anemi**.

Patientgruppen med sicklecellsjukdom (SCD) i Sverige växer. I avsaknad av register är uppskatt-

ningen att kring 400-500 individer lider av sjukdomen. Detta är en patientgrupp där sjukdomen inte syns, med sänkt livskvalité, multipla komorbiditeter och reducerad livslängd och som saknar starka företrädare. Där sjukdomspanoramat inkluderar alla medicinska discipliner och behovet av tvärprofessionellt arbete är stort. Där kurativ behandling finns men kanske alltför sällan ges, där genterapi och nya mediciner är på ingång men ibland till för stora kostnader för att samhället idag ska acceptera priset. Vårdprogrammet, förankrat med god geografisk representation, är skrivet ihop med flera berörda specialiteter och hälsoprofessioner för att vara så relevant som möjligt. Vårdprogrammet, som främst är skrivet för klinker, har en akut kortfattad del som utgår från akutmottagningens behov, och så delar som vänder sig till slutenvård och poliklinisk uppföljning av patienter med SCD. Här finns också avsnitt för omvårdnad, paramedicinskt stöd och information om bärarskap. De nationella riktlinjerna kan också användas som stöd för verksamhetschefer, vårdutvecklare, forskare och andra beslutsfattare vid planering av vård för patienter med sicklecellsjukdom. Förhoppningen är också att stärka patienter och anhöriga i deras kontakt med vården.

Intresserad av palliativ vård vid hematologisk sjukdom?

Vi planerar att starta en grupp för palliativ hematologi, för främjande av utbildning och forskning kring palliativ vård vid hematologisk sjukdom. Förhoppningen är att gruppen kommer kunna bidra vid utformningen av vårdprogram och utbildningar för olika diagnoser, för att lyfta fram det palliativa

perspektivet, och även lyfta våra patienters särskilda behov i gentemot organisationer för palliativ medicin.

Om du tycker det här låter intressant så kontakta gärna Lena von Bahr, lena.von.bahr@vgregion.se

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,b}*

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 02/2024, 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 cyklofosfamid, 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), 02/2024 (Subkutan beredning) Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden.

C-P-335832 04/2024

Detta händer i Blodcancerregistren

Karin Ekström Smedby (registerhållare Lymfom, ordförande i styrgruppen för Blodcancerregistren)
Erik Ahlstrand (registerhållare MPN)
Anna Lühking (registerhållare ALL)
Cecilie Hveding (registerhållare Myelom)
Torsten Dahlén (registerhållare KML)
Gunnar Juliusson (registerhållare AML)
Christer Nilsson (bitr registerhållare AML)
Elisabeth Ejerblad (registerhållare MDS)
Lotta Hansson (registerhållare KLL)
Mattias Mattsson (registerhållare Mastocytos)

Ändrad organisation

Från och med 1 januari 2024 har Blodcancerregistret med tidigare delregister nu formellt blivit 8 separata fullvärdiga kvalitetsregister. Bakgrunden till den organisatoriska förändringen är en översyn av ansvar för personuppgifter i kvalitetsregistren som utförts av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Personuppgiftsansvar för registrering av blodcancerdiagnoser är fördelat på 4 regioner: MellanSverige (MDS, KML), Stockholm/Gotland (KLL, MPN), Västra (Myelom) och Södra (AML, ALL, Lymfom) regionerna. Man har bedömt att kopplingen mellan registrering av enskilda diagnoser och personuppgiftsansvar blir tydligare för patienten när de 8 olika registren betraktas som enskilda register. Mastocytos-registret fortsätter dock som ett underregister till MPN. I praktiken innebär den här organisatoriska förändringen inte så mycket för det löpande arbetet då rutinerna kring registrering och utveckling rullar på som tidigare.

Interaktiva rapporter

Varje blodcancerregister sammanställer detaljerad information en gång per år i en pdf-rapport som hittas på www.cancercentrum.se. På senare år har vi börjat samarbeta med Blodcancerförbundet för att också kunna rikta information till patienter och anhöriga (Blodcancerregistret | Blodcancerförbundet (blodcancerforbundet.se)). I KLL-registret har också en separat rapport tagits fram som riktar sig direkt till lekmän (<https://statistik.incanet.se/kll/>).

För att ytterligare öka användningen av data i verksamheten har vi börjat ge korta digitala seminarier för att sprida information om hur man själv

kan ta fram uppgifter och statistik från registren. De interaktiva rapporterna är tillgängliga via www.cancercentrum.se och uppgifterna uppdateras fyra gånger per år. Mer detaljerade data finns tillgängliga innanför inloggning på INCA. Håll utkik på SFHs hemsida för ytterligare utbildningstillfällen under hösten 2024. För att sprida information om tillgängliga variabler planerar samtliga Blodcancerregister också att ansluta sig till Vetenskapsrådets meta-dataverktyg RUT (Register Utiliser Tool) under närmaste året.

Valideringsstudier

De senaste två åren har flera blodcancerregister genomfört valideringar av sina data för att bidra till ökad kännedom om variabelernas kvalitet och kartlägga behov av förbättringar. MPN-registret var först ut och en rapport med resultat från valideringen har publicerats på cancercentrum.se. Generellt sågs en god överensstämmelse mellan inrapporterade data och källdata, t ex för mutationsstatus, men några förbättringsområden har också identifierats, t ex registrering av WHO kriterier för MPN diagnoser och tromboemboliska händelser.

Lymfomregistret genomförde nyligen en validering för ett urval av nydiagnostiserade lymfom under 2016-2017 (se rapport på cancercentrum.se). Slutsatsen är att överensstämmelsen mellan journaldata och registrerade data är hög, särskilt för information relaterad till primärbehandling, men det finns förbättringspotential för uppgifter kring diagnosmetod och sjukdomsstadium. Här är det viktigt att behandlande läkare tydligt anger i journaltext vilken bedömning som görs avseende viktiga kliniska parametrar så som sjukdomsstadium. Det kan avsevärt bidra till en korrekt registrering.

Under året väntas också MDS-, ALL- och KLL-registren presentera valideringsrapporter på cancercentrum.se, medan myelom ligger i startgroparna för att genomföra en valideringsstudie 2024-2025.

Forskning

Ett sekundärt användningsområde för registerdatan är forskning. Vetenskapliga publikationer som baseras helt eller delvis på registren redovisas i års-

rapporterna i pdf-format (på www.cancercentrum.se). Ett flertal av registergrupperna genomför just nu större forskningsprojekt baserade på länknigar till andra nationella hälsodataregister så som t ex Patientregistret, Läkemedelsregistret och Dödsorsaksregistret som hålls av Socialstyrelsen, och LISA-databasen som innehåller socioekonomiska variabler och som hålls av Statistiska Centralbyrån. Syftet är att belysa överlevnad och överlevarskap vid hematologiska maligniteter i ett bredare perspektiv.

Framtiden

Registerhållare och stödteam vid Regionala Cancercentra (RCC) arbetar ständigt med innehåll och tekniska lösningar för att registreringen ska löpa smidigt och för att variablerna ska spegla utvecklingen vad gäller diagnostik, behandling och utvärdering inom de olika sjukdomarna. Detta för att fortlöpande ha en god grund för utvärdering av vårdkvalité i hela landet. Uppföljning av nya dyra läkemedel och införande av genetisk diagnostik och precisionsmedicin är några områden där kvalitetsregistren har en viktig roll framöver. Myelomregistret är hittills det enda blodcancer-register som är anslutet till Individuell Patientöversikt (IPÖ). Under 2024 påbörjar RCC i samverkan arbetet med att ta fram

en ny generisk och gemensam IPÖ-lösning (IPÖ 2.0) som olika diagnosområden sedan kan anpassa efter sina behov. Syftet är att möjliggöra användning av IPÖ inom samtliga cancerdiagnoser. Det är också glädjande att man från SKRs och regeringens sida vill arbeta för att underlätta automatisk överföring och åskådliggörande av data mellan journalsystem och kvalitetsregister, och därmed så småningom minska det manuella arbetet med att upprätthålla och använda registren.

Referenser – länkar till hemsidor

Samordning Blodcancerförbundet: (Blodcancerregistret | Blodcancerförbundet (blodcancerforbundet.se)).
Interaktiva rapporter: Interaktiva rapporter - RCC (cancercentrum.se)

Valideringsrapporter:

MPN valideringsrapport-mpn-registret_2023-08-22.pdf (cancercentrum.se)
Lymfom projektrapport--validering-av-nationellt-kvalitetsregister-for-lymfom-2022.pdf (cancercentrum.se)
IPÖ 2.0: Framtidens IPÖ är diagnosoberoende – Ska bli ett verktyg för fler i cancervården - RCC (cancercentrum.se)



Medicinsk Enhet Hematologi söker
Vikarierande läkare till
Sektion Koagulation

För dig som är specialist i hematologi och/eller intermedicin, och/eller koagulations- och blödningsrubbningar finns här möjlighet till ett stimulerande och meningsfullt vikariat. Ansök nu och ta steget mot en betydelsefull och givande karriärutveckling hos oss!

Ansök och läs mer på
regionstockholm.se/ledigajobb
Ref-nr: 2024/2459
Sista ansökningsdag 2024-06-30



Scanna QR-koden för att komma till ansökan!



Konsten på US Linköping

Som Norrköpingsbo tvingas jag konstatera att staden ligger efter Linköping när det gäller den offentliga konsten på torg och gator i staden. Linköpings kommun följer, på ett bättre sätt än Norrköping, det som kallas 1%-regeln, vilket betyder att 1% av budgeten för kommunala byggnadsprojekt ska gå till just offentlig konst. Det innebär att när nya strukturer byggs i Linköping, eller när områden renoveras och byggs om, så ska 1% av pengarna läggas på konstprojekt och konstverk. Konstnärerna som väljs ut för dessa projekt väljs antingen av verksam konstchef i Linköpings kommun eller med hjälp av en samrådsgrupp. Vid samtal med regionens konstansvariga Atte Öhrnell fick jag veta att även regionen följt denna viktiga princip. Inför sammanställningen av en konstkollektion har konstavdelningen alltid en dialog med vårdrepresentanter för att fånga upp en patientgrupps eventuella medicinska förutsättningar eller annat som kan påverka urval eller placering av verk. Citaten nedan är insamlade via ett projekt från konstgruppen publicerade i skriften "Konsten Universitetssjukhuset Linköping".

Varje morgon när jag kommer till arbetet i vårt



separata O-hus möts jag av ett av kollegan Petter Willner Hjelm's favoritkonstverk, vårt beskyddande *Lejon* av [Marilyn Hamilton Gierow](#) (2007). Hon växte upp på gården Bölsnäs i Småland och hade ett stort intresse för naturen och en nära relation till djur som häst, gris och igelkott. Djuren på gården kom att bli material för det framtida yrket.

Väl innanför dörrarna finns ett av de relativt få



äldre konstverk som visas i allmänna miljöer på sjukhuset, *Oändligt landskap*, av den nyligen bortgångne Rimforskonstnären [Bertil Almlöf](#). Bertil anses vara en av de främsta landskapsmålarna med en förmåga att ge betraktaren en inblick i de sinnesstämningar som naturen kan försätta oss i. Att undvika en steril miljö när man kommer in i ett sjukhus är förstås viktig. Några av mina absoluta favoriter finns i de två stora ingångarna till sjukhuset. För sjukhusets södra entré har [Astrid Sylwan](#) arbetat fram en triptyk med titeln *All These Points of View*. Två storskaliga målningar finns på varsin sida, en tredje mindre målning hänger en bit längre in. Astrid har berättat om när hon började på Konstfack; "Jag visste bara att jag ville måla, men inte vad jag skulle måla. Måleri stod inte högt i kurs på konsthögskolorna i slutet av 1990-talet, nya media var trenden. Men Astrid framhärade. Som tur var hade Konstfack en professor, Anders Widoff, som såg hennes talang och fick henne att släppa loss i färg och format. Astrid, gör något! Måla det största du kan! sa han och det gjorde jag". En patient har under ett besök på US sagt "Jag sa precis till min man att det är så förskräck-



ligt mycket färg här, jag gillar det verkligen"! Men alla är förstås inte lika imponerade – "Jag är så upptagen av mitt att jag inte har reflekterat över konsten".

I sjukhusets norra huvudentré hälsas besökaren välkommen av **Olav Westphalen's** skulptur *The Weight of Dead Prey*, i form av en bengalisk tiger i naturlig storlek. Idén till skulpturen föddes när konstnären bodde i New York under ett år. Han uppmärksammade



då ett flertal tidningsartiklar i New York Times som skildrade tigrar i fångenskap. Ett reportage berättade om en man i Bronx som höll en tiger som husdjur i sin lägenhet. I New Jersey uppdagades det att en äldre dam hade en hel grupp tigrar boende på sin bakgård, och en tredje artikel beskrev hur en tiger gavs ett slags terapeutisk leksak för djur i fångenskap i syfte att ge den utlopp för sin rovdjursinstinkt. Människan är bra konstig. En vanlig kommentar bland yngre besökare är "Tigern ser snäll ut. Får jag klappa den"? Av detta skäl finns nu en skylt vid verket; Klättra inte på tigern. Klappa den gärna.

För ljusgården i universitetssjukhuset har **Sophie Tottie** gjort *And the Sun Also Rises*. Enkla mässingslinjer skär kors och tvärs över golvet i ljusgården likt ett kartsystem. Linjerna övergår i relief på betongväggen och tar form som enorma polerade mässingscylindrar. Konstverket reflekterar ljuset och förändras beroende på var du befinner dig i rummet. Konstnären har utgått från kartorienteringssystem som existerade innan



longitud och latitudbestämning utvecklats. På 1400-talet tecknade karttecknaren sin position visuellt utifrån centrala punkter, ofta städer, varifrån stjärnliknande teckningar uppstod. En tidigare patient har sagt om verket; "Att komma från operationssalen, upp ur underjorden och se det ljusa, det luftiga, den gyllene skimrande ädelmetallen sträva uppåt mot zenit, efter ett dygn som aldrig ville ta slut. Att se solarna, flera samtidigt, i sin egen totala ovisshet. Att njuta av att något är nytt, vackert, välgjort. Att något är helt. Att något är konst. Konstverket drabbade mig och blev platsen mellan det ofattbara och framtiden".

Ett annat mycket välplacerat verk är *Travellers* av **Johan Bergström Hyldahl** utanför barnavdelningarna. Hans bilder består av fotografier och datoranimerat material frilagt i ett slags kollage-teknik. Konstnären använder sig av en linsbaserad tryckteknik som ger en tredimensionell känsla. I bilderna gestaltas äventyr och vetenskap parat med humor och ett underfundigt bildspråk fyllt av märkliga figurer och varelser. För mig som betraktare är det omöjligt att inte dras in i hans



bildvärld, och jag är övertygad om att barnen blir intresserade när de tittar på denna och flera av hans verk på kliniken.

Ett verk som passar som "hand i handske" är **Olle Schmidts** målning *New View* som hänger i personalentrén till Brännskade-IVA. När vi enstaka gånger har patienter med svårt Steven-Johnsons syndrom och går rond på BRIVA får vi ju tyvärr höra många tragiska historier om vådan av att inte kunna hantera eld och tändvätska i braskaminer och dylikt. Olle Schmidt bor och



verkar i Ödeshög. Hans stil är en blandning av seriegubbar, blinkningar år konsthistorien, natur och arkitektur. Allt i en surrealistisk blandning.

Utanför ortopedmottagningen hänger **Thomas Ekströms** målning *Drängkammaren*. Man får hoppas att den inte symboliserar arbetsmiljön inne på mottagningen, ytterst aktuellt i dessa



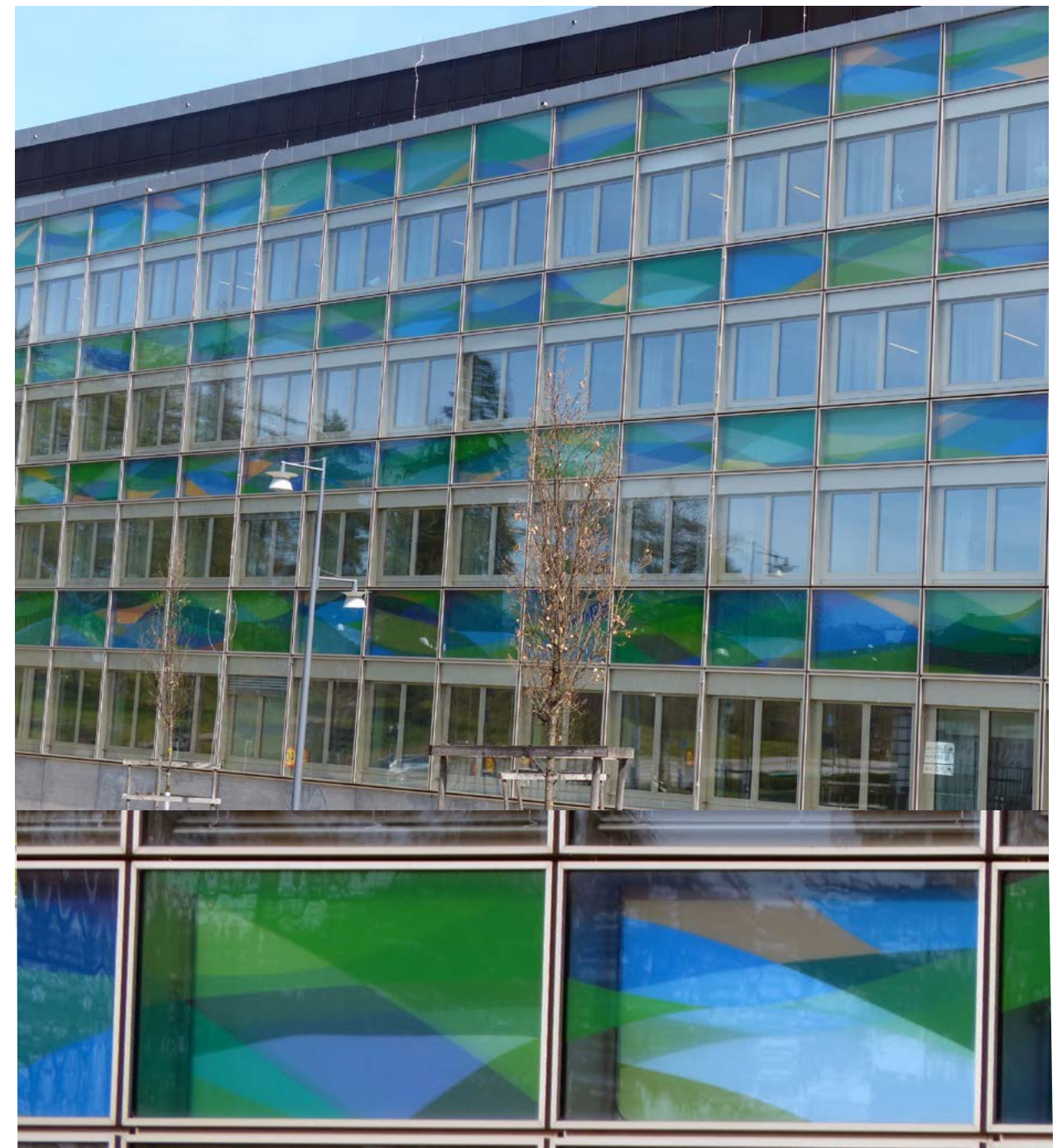
kontorslandskapens och modulernas tidevarv. Thomas Ekström är en lokal konstnär från Björnsäter i Åtvidabergs kommun. Hans filosofi är "Jag vill uppnå något magiskt och oväntat med min konst".

Ett av de senare konstverken som satts upp är gjort av en annan av mina favoritkonstnärer **Truls Melin**. Jag blir glad varje gång jag pas-



serar detta verk. Hans verk "*Fartyget i skogen*" är placerat utanför det nya psykiatrihuset. Truls Melin var son till grafikern John Melin och keramikern Signe Persson-Melin. Han bodde och arbetade i Köpenhamn fram till sin bortgång 2022. Truls Melin brukar räknas som en av Sveriges mest framstående skulptörer. Ett återkommande motiv i många av hans verk är maskiner och fordon, sammansatta av vardagliga objekt i oväntade kombinationer. Själv beskrev han sin konst så här; "Min konst ger ett ofarligt intryck, man säger inte rakt ut vad det handlar om". Det är konst där mycket rör sig under ytan, man talar inte om det svåra men det finns där.

Universitet kan vara mycket stolta över att ha ett verk av en riktig världsstjärna, den konstnärliga gestaltningen *The Color of Water* för Medicinska fakulteten. **Spencer Finch** är mest känd för ljusinstallationer som visualiserar hans upplevelse av naturfenomen. Hans undersökningar av ljusets natur, färg, minne och perception manifesteras i akvareller, teckningar, video och fotografier. Han säger sig vara tvingad av vad han beskriver som "den omöjliga önskan att se sig själv se". I sitt arbete använder han sig ofta av ett tekniskt instrument som kallas colorimeter. Instrumentet mäter ljuset i ett visst rum eller på en viss plats



under en specifik tidpunkt, varefter konstnären översätter resultatet till artificiella färgsekvenser i en färgkomposition. Färgerna är screentryckta på två lager glas och betong. Kända verk är målning av de skiftande nyanserna av grått på Sigmund Freuds tak i Wien, sett från psykoanalytikerns soffa. Spencer Finch är också den ende konstnär som valdes ut till National September 11 Memorial Museum i New York. Där har han gjort en monumental installation *Trying To Remember the Color of the Sky on That September Morning*, en mosaik av handmålade nyanser av blått.

Till sist några ytterligare data om potentiella positiva effekter av konst för cancerpatienter. En liten studie fann att 20 kvinnor som fick strålbehandling för bröstcancer såg signifikanta förbättringar av depression, ångest och fysiska symtom efter fem

veckovisa konstterapisessioner (med en certifierad terapeut och med hjälp av målning och ritning), jämfört med 21 kvinnor som fick inte konstterapi. Förbättringarna var fortfarande uppenbara efter fyra månader. Dessutom tyder forskning på att cancerpatienter inte behöver engagera sig i konstframställning själva för att erhålla möjliga hälsofördelar. I en studie målade en konstnär i ett öppenvårdsrum för cytostatikabehandling i åtta veckor, och patienter rapporterade att när konstnären var närvarande gav det en lugnande och avslappnande effekt, höll deras sinnen sysselsatta, lättade upp allmänt humör och ökade social interaktion. Sjuksköterskorna noterade också att deras arbete underlättades (Parks.Stamm et al Clin J Oncol Nursing 2019;23:92-96).

Red.



Nominera till årets utbildningsinsats!

Många kollegor runt om i landet gör stora insatser för utbildningen av ST-läkare och fortbildning av specialister. Passa på att nominera någon som förtjänar lite extra uppmuntran och uppmärksamhet!

Stipendiet årets utbildningsinsats delas ut i samband med hematologidagarna. Prissumman är 20.000 kr att använda för egen fortbildning.

Sänd nomineringen med motivering senast 30 augusti till sekreterare@sfhem.se

Den nominerade skall vara informerad om nomineringen.

Rapport från ST kursen Benign hematologi

En råkall april dag möttes vi upp i Stockholm för kursen i benign hematologi. Eller, skall vi verkligen kalla det benign hematologi? Första frågan på dagordningen var den om benämningen, som har lett till diskussioner i flera internationella forum. Även om sjukdomarna som kallas benigna inte är maligniteter klingar det lite falskt att kalla dem för "godartade" när de medför betydande lidande och även i flera fall förkortad livslängd. Men vad skall det kallas då? ASH har föreslagit "klassisk hematologi", för att hylla fältets långa historia. EHA föreslår "icke-malign". Kursdeltagarna fick rösta på sina favoriter, men fördelades nästintill helt jämnt över de tre alternativen och gav inte Cecilia Karlström och benigna gruppen någon tydlig vägledning i frågan.

När kursen så drog igång med föreläsningar om erytrocytmembrandefekter och enzymbristsjukdomar övervägde jag tillfälligt om ett annat namn kunde vara passande – preklinisk hematologi? Det var länge sedan jag behövt få ordning på pyruvatkinas, citronsyracykeln och anaerob glykolys, men Helena Gustafssons pedagogiska genomgång klargjorde kopplingen mellan de diffusa prekliniska begreppen och kliniska utfall för patienterna. Även om de allvarigare defekterna oftast upptäcks på barnmedicin så är det viktiga differentialdiagnoser att minnas vid DAT-negativ hemolys, såväl kronisk som skovvis. Även polycytemi kan orsakas av medfödda variationer enzym-systemet eller EPO-receptorn, och det finns bra utredningsalgoritmer att följa i vårdprogrammet för pediatrik hematologi vid sådan misstanke.

Andra dagen handlade till stor del om hemolys, såväl varm och kall autoimmun hemolys som PNH. Cecilia Karlström och Helena Gustafsson föreläste. Varm autoimmun hemolys är IgG-medierad, och hemolysen sker i mjälten där makrofagerna "tuggar" i sig bitar av erytrocytmembranet och erythrocyterna blir mindre och rundare för varje passage genom mjälten. Kall hemolys orsakas av IgM-antikroppar, som binder in till

erythrocyterna vid temperaturer under 37°C, och lyserar erythrocyterna via komplementaktivering. Komplementsystemet medierar hemolysen även vid PNH, men där är mekanismen en somatisk mutation i hematopoetiska stamceller, som ger en klon av erythrocyter som saknar de ytmolekyler som normalt sett hindrar komplement att binda in.

Vikten av långsam uttrappning av kortison vid IgG-medierad autoimmun hemolys poängterades, man bör inte gå under 20 mg under de första 2 månaderna och inte sätta ut helt förrän efter tidigast 6 månader. Vid otillräckligt svar på kortison är Rituximab andrahandsalternativet, men lite spännande är nya studier som pekar på att EPO kan vara till nytta, på liknande sätt som TPO-mimetika vid ITP.

CAD, eller köldagglutininssjukdom är numera klassificerat som ett lymfoproliferativt tillstånd. Rituximab är förstahandsalternativet, och kan kombineras med Bendamustin vid svåra symtom. Eftersom komplementaktivering är central i sjukdomsmekanismen pågår studier med komplementhämmare även vid CAD.

En hel dag veks åt thalassemi och sickle-cell anemi, med Honar Cherif, Christian Kjellander och Sofia Grund som föreläsare. Mycket intressant och faktaspäckat, med så mycket frågor och diskussioner att det inte fanns utrymme att hinna gå igenom patientfallen som planerat.

Jag tar med mig den kliniska uppdelningen i bärarskap, transfusionsberoende och icke-transfusionsberoende thalassemi, inte minst viktigt att patienterna med icke-transfusionskrävande thalassemi ofta drabbas av fler, och annorlunda komplikationer än de transfusionsberoende. Transfusioner är givetvis ett gissel i sig och leder till järnöverskott och andra bekymmer, men med en adekvat transfusionsterapi (Hb bör ligga över 110 större delen av tiden!) så hålls den dysfunktionella erythropoesen tillbaka. När erythropoesen klarar att uppehålla ett Hb-värde så att transfusioner

Rapport angående startbidrag till forskning

Ser mig själv som en inte särskilt neurotisk person, tämligen sansad och stundom god kliniker. Trivs med jobbet och ytterst få tillfällen har jag tvivlat på yrkesvalet hematolog. Kanske inför en nydiagnosticerad ALL-patient. Kanske tvivlat där vid lumbalpunktionen med nål in i en ung människa, utan att det "får" blöda och därefter ge intratekal cytostatiska parallellt med att begripa ett ändlöst långt behandlingsprotokoll. Borde kanske blivit botaniker istället? Nåväl, det brukar gå bra. Som hematolog finns dessutom så många möjligheter, t.ex forskning. Har länge velat fördjupa min kunskap därom, kanske också bra med variation från kliniken? Men inte alltid lätt att få tiden att räcka till, hitta forskningsprojekt och forskargrupp bland kliniskt arbete, livet som trebarnsförälder och hobby-motionär.

Fann mig därför en dag på ett tåg på väg längre norrut mot svärmor, dit resten av familjen redan anlant dagen innan. Försöker hitta de tillfällen som ges att fila på de idéer och projekt som ändå uppstått. Och faktiskt, det går riktigt bra, lutar mig med än mer sämre hållning och närsynt uppsyn närmare den bärbara regiondatorn i mitt frenetiska tankearbete. Nya abstracts som läses, neuroner kopplas samman och jag börjar inse att det här, det kan bli bra. Ingen har nog gjort något liknande med så bra kohort som vi har tillgång till, om vi bara tänker till lite, filar lite på ansökningarna som är igångsatta, lyckas involvera han/hon som är så insatt, ja kanske inte New England, eller Lancet, eller varför inte? MEN, då händer det. Börjar må illa. Slår bort det. Inbillning. Går inte. Kallsvetten börjar rinna. Mår fruktansvärt dåligt. Hjärtklappning. Ätit något allergent? Blodsockerfall? Vinglar efter en enorm kraftansamling fram till serveringsvagnen och inhalerar en kexchoklad. Hjälper inte. Måste lägga mig raklång över fyra säten på norrtåget för att inte svimma. Diagnosen solklar. Drabbad av akut leukemi. Ödets ironi när vi nu varit så nära ett genombrott om myeloida malignitetens klonala evolution, så klart ska det ta stopp redan nu. Längtar innerligt efter min

familj. Tåget kommer för en gångs skull fram i tid. Funderar på om jag måste ringa ambulans redan nu, men tänker att jag försöker ta mig till min familj först. Märkligt nog blir soten och stegen lättare för vart andetag i frisk luft och steg på stadig mark jag tar, det är nästan som att leukemin rinner av mig. På fullaste allvar är det först då insikten (med initial stor tveksamhet) går upp för denna någorlunda stundtals kunniga kliniker, att jag blivit drabbad av åksjuka.

Då jag önskar aldrig mer på några timmar pendla mellan ärofyllda prestigetidningar och drabbas av allvarlig sjukdom sätter jag mig nästa dag (arbetsdag) och skriver en ansökan till SFH om Startbidrag Forskningstid. Och tänk, det blev beviljat. Två veckors betald arbetstid som kunnat nyttjas till att sansat skriva ner preliminära forskningsplaner, knyta kontakter med kollegor runtom i landet med ovärderlig kompetens och det har nu utmynnat i ett doktorandprojekt (formellt antagningsseminarium april -24). Kommer jag efter denna doktorand-tid fortsatt vara en sansad, icke-neurotisk person, stundom god kliniker, och slippa berg- och dalbane-liknande emotionella pendlingar? Det får tiden utvisa...

Populärvetenskaplig projektbeskrivning av planerad avhandling.

Titel

The Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS) and studies in hematologic malignancies: Cohort representativity, health and lifestyle, and clonal evolution

Bakgrund

Anknutet till Umeå Universitet finns en populationsbaserad prospektiv longitudinell kohort (NSHDS) som samlat upprepade blodprover och hälsodata sedan 1985. Innefattar över 140 000 deltagare och har en täckningsgrad närmare 70 %. God möjlighet finns att länka dessa data till övriga sjukdomsregis-

oftast inte behövs så produceras ett överskott av α -kedjor som ger den icke-transfusionskrävande thalassemipatienten ökad risk för trombos, bensår och andra skador.

Sofia Grund berättade om diagnosticeringen av thalassemi och tolkningen av fraktionerade hemoglobiner, det som brukar kallas Hb-elfores men den tekniken är visst obsolet. Det är inte helt enkelt att hålla ordning på kedjor och hemoglobiner, men vid β -thalassemi kan analysen ge tämligen tydligt svar tack vare bildningen av HbA₂, där den vanliga β -kedjan är ersatt med en δ -variant. Vad detta Hb har för biologisk funktion är ytterst oklart, men det ger oss värdefull diagnostisk information eftersom en förhöjd nivå av HbA₂ starkt talar för β -thalassemi. Vid bärarskap av α -thalassemi hjälper tyvärr inte fraktionerade hemoglobiner för diagnosen, utan genetisk analys behövs, men eftersom bärarskap är ofarligt för individen är det bara meningsfullt att utreda inför familjebildning.

Kombinationer av anlag för thalassemi med andra hemoglobinopatier som HbC och HbS gör bilden än mer komplicerad och svårtydd, så det är tur att kollegorna på klinisk kemi finns där för att hjälpa oss att tyda de fraktionerade hemoglobinerna. Intressant nog så är det ingen nackdel utan kanske snarare en fördel att ha en kombination av anlag för α - och β -thalassemi.

Gällande sickle-cell-sjukdom fick vi lära oss om patofysiologin, med de sicklande cellerna, och hur symtomen vid kris ser olika ut i olika åldrar. Inom vuxnehematologin är det acute chest och priapism samt hjärnblödningar som är de största hoten, med mer kroniska åkommor som avaskulär nekros, njursvikt och gallstenar som bidragande till bilden. Jag har lärt mig att alltid ge vätska och syrgas vid sickle-kris, men det nyanserades och råden är "allt med måtta": dvs, sträva efter normal syresättning (>95%) och vätskebalans. Både dehydrering och övervätskning kan vara skadligt. Erytraferes, alltså blodbyte, kan vara livräddande i akuta situationer och är även en förebyggande behandling för svårt sjuka patienter.

Vid både sickle-cell-sjukdom och thalassemi, med livslånga transfusionsbehov, är det viktigt att samarbeta nära med blodcentralen och göra en fullständig blodgruppering med genotypning för att kunna ge blod matchat på fler antigen. Anna Sörman föreläste om transfusionsmedicin under torsdagen. Där AB-systemet är det enda antigenet vi har antikroppar mot spontant så finns det många fler antigensystem som Duffy, Kell och Kidd som vi oftast slipper bry oss om i klinisk vardag. Men med upprepade exponering för dessa blodgruppsantigen, vid stort transfusionsbehov där blodet inte matchats för dem, ökar risken för att patienten bildar antikroppar och får transfusionsreaktioner. Det ger i så fall utslag i BAS-testet, som screenar för antikroppar mot dessa andra antigen, och blodet får då testas med mottagar-givar-test istället för att minska risken för reaktion.

Inom ITP-området fick vi höra om både nuvarande och möjliga framtida behandlingsalternativ. Målet är snabb uttrappning av kortison, som bör vara utsatt inom 6 veckor, och för att uppnå det är övergång till TPO-mimetika första valet vid behandlingssvikt. Vi diskuterade den förhöjda trombosrisken vid behandling med TPO-mimetika, som finns även vid låga trombocytnivåer och hur denna kan hanteras. Rekommendationen var att vid mindre allvarliga trombos, men god effekt av TPO-mimetika så kan en pragmatisk väg vara att fortsätta med TPO-mimetikan och parallellt ge NOAK. Vid mer allvarliga trombos hoppas vi på snar tillgång till SYK-hämmaren fostamatinib, som inte verkar ha samma risk för trombos.

Så var veckan till ända, vi var trötta och omtumlade av allt vi fått lära oss men förhoppningsvis lite kunnigare inom benign hematologi. Eller, klassisk hematologi? Eller icke-malign? Vi avslutade veckan med en ny omröstning, men utfallet blev i stort sett detsamma som innan kursen: 11 röster på icke-malign, 10 på klassisk, och 7 på benign. Vi får nog lämna avgörandet till benigna gruppen till slut.

Lena von Bahr, Göteborg

Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.

ter i Sverige. Grundidén är att utnyttja denna resurs för att fördjupa vår kunskap om hematologiska cancersjukdomar, i synnerhet MDS/AML.

Målsättning

Utvärdera NSHDS -kohortens representativitet avseende hematologiska cancersjukdomar. Utvärdera hälso- och livsstilsrelaterade riskfaktorer och deras eventuella påverkan på utveckling av hematologisk cancer. Undersöka klonal evolution vid utveckling av MDS och AML.

Studier

Planeras deskriptiv registerstudie av befolkningen i Västerbotten med blodcancer för att jämföra

deltagare mot icke-deltagare i NSHDS. Planeras fall-kontroll studie inom NSHDS-kohorten avseende eventuell riskpåverkan av vissa hälso- och livsstilsfaktorer vid utveckling av hematologisk cancer. Planeras även longitudinell fall-kontroll studie av klonal evolution genom Next Generation Sequencing (NGS) -analyser på upprepade pre- och därefter diagnostiska prover hos individer som utvecklar MDS eller AML.

Stort tack till SFH för beviljat stipendium (Startbidrag forskningstid) som starkt bidragit till denna planerade avhandling.

Johannes Bålfors
Internmedicinare/Hematolog, NUS Umeå

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-receptorer²⁻⁴



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 

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/nt-radet/samverkanlakemedelstartsida/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 utökad 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 dosuppträppningsschemat och premedicinering (kortikosteroid, antihistamin, antipyretika) ska administreras före varje dos i dosuppträppningsschemat. Allvarliga eller 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



FÖR PATIENTER MED MYELOFIBROS FINNS DET OUPPFYLLDA BEHOV

Myelofibros (MF) uppvisar betydande heterogenitet i patienternas symptom och sjukdomsförlopp. Patienter med MF kan uppleva olika manifestationer av sjukdomen, inklusive **konstitutionella symtom, mjältförstoring, och cytopenier som anemi och trombocytopeni.**^{1,3}

Dessa kan ha en betydande inverkan på patientens livskvalitet och prognos.³⁻⁶

För att ta reda på mer, besök
[https://gskpro.com/sv-se/terapiomraden/
onkologi/myelofibrosis/home](https://gskpro.com/sv-se/terapiomraden/onkologi/myelofibrosis/home)



Referenser: 1. Verstovsek S, et al. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2555-2564. 2. Schiebler M, et al. *Blood Cancer J.* 2019;9(9):74. 3. Mughal TI, et al. *Int J Gen Med.* 2014;7:89-101. 4. Naymagon L, et al. *HemaSphere.* 2017;1(1):e1. 5. Scotch AH, et al. *Leuk Res.* 2017;63:34-40. 6. Randhawa J, et al. *J Hematol Oncol.* 2012;5:43.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

GSK

©2023 GSK or licensor.
NP-SE-MML-ADVT-230001, November 2023
GlaxoSmithKline AB Box 519, 169 29 Solna, 08 - 638 93 00, se.gsk.com



Hematologidagarna i Gävle 2-4 oktober 2024

Foto: Albin Bogren

Äntligen! Anmälan till höstens hematologidagar har öppnat. Länk finns på hemsidan SFHEM.se

Mötet tar plats i Gävle konserthus och torsdagens middag kommer att hållas i Stora Gasklockan, en byggnad som i sig är värd ett besök.

Vi bjuder på 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 med lunch redan klockan 12.00 på onsdagen. På fredagen avslutas programmet strax efter klockan 14.00, en timme tidigare än vid föregående möten.

I år ska vi avhandla autoimmun hemolytisk anemi, akut lymfatisk leukemi, högmaligna lymfom, invasiva svampinfektioner, antifosfolipidsyndrom, eosinofili och kronisk myeloisk leukemi. Vi ska få veta mer om Genomic Medicine Sweden. Dessutom bjuder vi på en diskussion kring hur vi hanterar den sköra/äldre patienten, och även en session kring hur vi använder azacytidin/venetoclax vid AML.

Vi vill att ni skickar in abstracts och fallpresentationer. Det finns tio respektive fem stipendier knutna

till detta, vilka bekostar resa, konferensavgift och en hotellnatt. Abstracts och fall skickas in via hemsidan, SFHEM.se senast 15/7. Fallpresentationerna ska anknyta till ämnena ovan.

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 hematologvänner, anmäl er till Hematologidagarna! Påminn läkare och sjuksköterskor på er enhet. Och meddela era chefer att fortbildning är en förutsättning för bästa omhändertagande av våra patienter.

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

Varmt välkomna!

Helena Gustafsson
För Fortbildningsutskottet och lokalt ansvarig

Avhandlingar



Alexandros Arvanitakis (Malmö/Lund) har disputerat på avhandlingen "Haemophilia A – In pursuit of optimized outcomes via personalized treatment"

Hemofili A (HA) kännetecknas av brist av koagulationsfaktor VIII (FVIII). Upprepade ledblödningar kan leda till permanent ledskada. FVIII-ersättningsterapi har en hög kostnad och kan minska men inte helt förhindra blödning. Denna avhandling syftade till att främja personlig behandling och optimerade resultat, genom en klinisk och farmakokinetisk karakterisering.

I delarbete I jämfördes farmakokinetik med två verktyg, MyPKFiT och WAPPS-Hemo, i en kohort av manliga patienter med svår HA behandlade med octocog alfa. Båda webbverktygen kunde övervinna analysavvikelser och producerade liknande uppskattningar av halveringstiden för FVIII. WAPPS-Hemo genererade dock betydligt längre uppskattningar av tid till olika FVIII-dalnivåer, och som ett resultat avsevärt lägre doseringsförslag än MyPKFiT, vilket har möjliga kliniska implikationer.

I delarbete II undersöktes en kohort av patienter med svår och måttlig HA i Malmö och Oslo, efter bytet från "standard half-life" (SHL) FVIII-produkter till BAY 81-8973. Median årlig blödningsratio var 0 före och efter bytet, trots närvaron av artropati och mestadels medelintensitetsdosregimer. Behandlingsföljksamhet var utmärkt. Oslo hade betydligt lägre årlig FVIII-förbrukning. Slutsatsen

var att personlig profylax och god följksamhet kan minska FVIII konsumtion och bibehålla den hemostatiska effekten.

Delarbete III undersökte de bakomliggande orsakerna till skillnaden i FVIII konsumtion mellan Malmö- och Oslo-kohorterna i delarbete II. Denna analys visade att de flesta patienter i Oslo behandlades med sekundär profylax med medelintensitet, medan de flesta patienter i Malmö behandlades med primär profylax. Sekundär profylax förebygger blödningar men till en kostnad av mer artropati och minskad HRQoL, jämfört med primär profylax med högre intensitet. Vidare noterades att icke-null F8 genotyper kan tillåtas få lägre faktormängder med liknande hemofili ledhälsa (HJHS) och blödningsfrekvens, jämfört med noll genotyp.

I delarbete IV undersöktes de långsiktiga ledresultaten, blödningsfenotyp och behandlingsmönster under profylaximplementering i barndomen hos patienter födda efter 1980, med svår HA som behandlats med primär profylax. Denna studie visade att primär profylax är effektiv för att fördröja, men förhindrar inte helt, en gradvis utveckling av artropati vid svår HA, med total HJHS stigande till en median på 4 vid 35-40 år. Gruppen drog slutsatsen att ledbedömningar bör börja i tidig ålder och upptrappning av profylax bör ske snabbt för att förhindra blödningar.



Hana Komic (Göteborg) har disputerat på avhandlingen "Multiomic profiling of leukemic stem cells

in myeloid leukemia: implications for immunotherapy". Trots det omfattande utbudet av terapier som finns tillgängliga för behandling av hematologiska maligniteter, ligger en stor utmaning inom hemato-onkologi i terapiresistens, som främst orsakas av kvarvarande resistent leukemiska stamceller (LSC). För att eliminera leukemiceller är det avgörande att förstå de molekylära mekanismerna som möjliggör deras överlevnad och att identifiera specifika markörer för LSC som man kan rikta terapi emot samtidigt som man sköter friska celler. Medan TKI ger en gynnsam prognos för patienter med KML, drabbas en mindre del av patienterna av sjukdomsprogression eller återfall när behandlingen avbryts. AML är å andra sidan en komplex sjukdom och trots utvecklingen av nya terapier är prognosen fortfarande ofta dålig. En gemensam nämnare för dessa sjukdomar är terapiresistenta LSC som fortplantar sig och orsakar återfall. Därför var huvudmålet med denna avhandling att identifiera nya mål på kvarvarande LSC genom att dissekera heterogeniteten mellan hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) hos friska och vid sjukdom.

Delarbete I tillhandahåller en omfattande molekylär karta över tidig mänsklig HSPC-differentiering. Detaljerade analyser av omogna cellkompartiment identifierade nya HSC-markörer, inklusive CD273/PD-L2. Funktionell validering visade att CD273hi-celler har en vilande profil och fördröjd in vitro-differentiering, jämfört med CD273låga celler. Dessutom avslöjades förändringar i fördelningen av de mest omogna cellerna och benägenhet för differentiering vid åldrande.

Delarbete II fokuserade på detaljerad multiomisk profilering av CD34+-celler i benmärgsprover från KML-patienter. Det viktigaste resultatet av denna studie var upptäckten av två nya LSC-markörer, von Willebrand-faktor (VWF) och TIM3.

Delarbete III syftade till att förstå effekterna av korttidsbehandling med hydroxyurea (HU) på HSPC hos KML-patienter. Resultaten antyder en HU-inducerad ökad frekvens av erytroida progenitorer och ackumulering av cellundergrupper med S/G2/M fasrelaterad genprofil.

Delarbete IV syftade till att undersöka effekten av HLA-B-genotyper på resultatet under histamin-dihydroklorid (HDC) och interleukin 2 (IL-2) immunterapi. HLA-B*44-allelen, som är en svag ligand till den hämmande NK-celldreptorn, KIR3DL1,

visade sig vara associerad med dålig överlevnad. Resultaten tyder på att en stark ligand-receptor-interaktion inducerar förbättrad NK-celfunktion, vilket kan resultera i bättre leukemikontroll och förlängd överlevnad.

Sammanfattningsvis kan resultaten från denna avhandling tjäna som underlag för en utveckling av riktad behandling av TKI-resistent LSC vid KML och återfallsförebyggande behandling i vissa situationer vid AML.



Linnea Kristenson (Göteborg) har disputerat på avhandlingen "NK cell recognition of malignant cells – a CRISPR approach to define novel mediators". NK-celler är cytotoxiska lymfocyter i det medfödda immunsystemet, som kan eliminera maligna celler. Deras aktivitet är intrikat reglerad genom ett balanserat samspel mellan aktiverande och hämmande receptorer som interagerar med molekyler på deras blivande målceller. Denna avhandling använde genomredigering för att gräva djupare in i gener och molekyler som påverkar dessa dynamiska interaktioner. En genomomfattande CRISPR-screening med förlust av funktion med användning av leukemicellinjen K562 med NK-cells cytotoxicitet som det selektiva trycket, avslöjade gener som påverkar målcellens mottaglighet.

I delarbete I visades att utarmning av TMEM30A gjorde målceller delvis resistent mot NK-cellinducerad lys. Efterföljande undersökningar klargjorde dess roll i fosfolipidtransport inom plasmamembranet. Förlust av funktionsmutationer i TMEM30A, observerade i vissa cancerformer, uppreglerade fosfatidylserin på cellytan vilket möjliggör interaktion med hämmande NK-celldreptorn TIM-3, vilket ger skydd mot NK-celler.

Delarbete II avslöjade att BAP1, en annan gen som identifierades i CRISPR-screenen, stödjer MHC klass I-uttryck genom inblandning i interferon- γ -signalering. Utarmning av BAP1 ökade målcellens känslighet för NK-celler genom att eliminera den hämmande signalen.

I delarbete III användes CRISPR/Cas9-tekniken vidare för att undertrycka uttrycket av avgörande ligander för att aktivera NK-celldreptorer. Denna manipulation möjliggjorde undersökningen av alternativa receptor-ligandinteraktioner och gav

en modell för att dechiffrera effekten av en enkel nukleotidpolymorfism (SNP) i receptor NKG2D-genen på NK-celfunktion. En identifierad SNP i genen för NKG2A framträdde som nyckeldrivkraften för NK-celfunktion och påverkade dessutom det kliniska resultatet av immunterapi vid AML.

Genom att utnyttja denna etablerade modellcellinje, dominerande avdödad via NKp46, genomfördes en efterföljande genomomfattande CRISPR/Cas9-screening för att identifiera potentiella ligandkandidater för NKp46-receptorn (delarbete IV).

Sammanfattningsvis visade denna avhandling att CRISPR/Cas9-teknologin kunde avslöja molekylära mekanismer som reglerar interaktionen mellan NK-celler och deras målceller, vilket kan bana väg för terapeutiska ingrepp vid cancer.

Som vanligt finns alla avhandlingar i PDF format på <https://www.sfhem.se/avhandlingar-varen-2024>

Red.

Nytt poddavsnitt

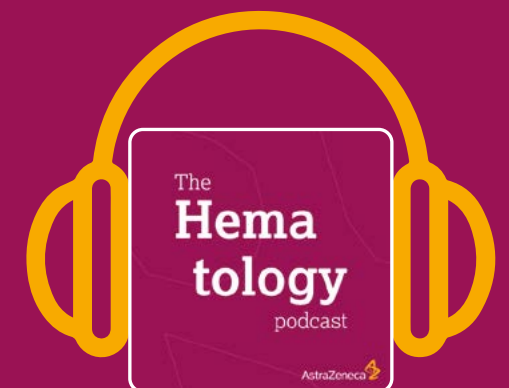
KLL och hantering av kardiovaskulär risk



Dr Mattias Mattsson,
ÖL vid Hematologimottagningen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala



Dr Manan Pareek,
Fellow in cardiovascular medicine, Rigshospitalet, Köpenhamn



Vilka åtgärder bör vidtas för att optimera KLL-behandling med hänsyn till kardiovaskulära riskfaktorer? Hur viktigt är förekomst, omhändertagande och uppföljning av förmaksflimmer och hypertoni vid KLL? Välkomna att lyssna till en intressant diskussion! Avsnittet är 26 min långt.

SE-16574-04-24-ONC

AstraZeneca AB | Solnavägen 3 | 113 65 Stockholm | 08 553 260 00 | www.astrazenecaconnect.net

AstraZeneca

OM INGENTING FINNS KVAR, FINNS INGENTING ATT RÄDDA

Krig tar människoliv. Men i krigssituationer kan modern sjukvård och läkare fortfarande rädda många. Vid ett kärnvapenkrig försvinner den möjligheten. Vid ett kärnvapenkrig försvinner alla möjligheter.

Används kärnvapen står sjukvården maktlös. Hjälp oss se till att det aldrig händer.



Läs mer om oss på SLMK.org
Eller swisha en gåva som hjälp
i kampen mot kärnvapen



SVENSKA LÄKARE
MOT KÄRNVAPEN

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML

Ahmed Waraky (Göteborg) har studerat en subtyp av AML hos barn som har sämre resultat, translokationen t(7;12)(q36;p13) som leder till en MNX1::ETV6-fusion tillsammans med högt uttryck av MNX1. Arbetet identifierar den transformerande händelsen vid denna AML och möjliga behandlingssätt. Retroviralt uttryck av MNX1 kunde inducera AML hos möss, med liknande genuttryck och anrikning av vägen till t(7;12) AML. Viktigt är att denna leukemi endast inducerades i immuninkompetenta möss med användning av fetala men inte vuxna

hematopoetiska stam- och progenitorceller. Begränsningen i transformationskapacitet till celler från fosterlever är i linje med t(7;12)(q36;p13) AML som oftast ses hos spädbarn. Uttryck av MNX1 ledde till ökad histon 3 lysin 4 mono-, di- och trimetylering, minskning av H3K27me3, tillsammans med förändringar i genomfattande kromatintillgänglighet och genomuttryck. Sannolikt medierades detta genom MNX1-interaktion med metionincykeln och metyltransferaser. MNX1-uttryck ökade DNA-skada, utarmning av Lin-/Sca1+/c-Kit+

populationen och skevning mot myeloida linjen. Dessa effekter, tillsammans med utveckling av leukemi, förhindrades genom förbehandling med S-adenosylmetioninanalogen Sinefungin. Sammanfattningsvis visar studien vikten av MNX1 i utvecklingen av AML med t(7;12), vilket stöder en logik för att rikta in sig på MNX1 och nedströms vägar (Aberrant MNX1 expression associated with t(7;12)(q36;p13) pediatric acute myeloid leukemia induces the disease through altering histone methylation, Haematologica 2024;109:725-739).

KLL

Agnes Mattsson (Stockholm) har analyserat läkemedelsindustriinitierade kliniska prövningsprotokoll för patienter med KLL. Dessa kräver inte bara täta läkarbesök och blodanalyser utan vanligtvis också upprepade datortomografi (CT) undersökningar. Värdet av sådan intensiv röntgenövervakning för utvärdering av effektiviteten har inte analyserats systematiskt och står i kontrast till rekommendationerna från 2018 iwCCLL. I rapporten ges resultaten av en retrospektiv

observationsanalys inkluderande patienter med KLL som deltagit i läkemedelsgenomförda fas 2 eller 3 kliniska prövningar vid Karolinska Universitetssjukhuset. Medianantal läkarbesök per protokoll och enligt iwCCLLs kliniska riktlinjer var 18 (intervall 3-34) respektive 10 (intervall 1-18; p<0,0001). Motsvarande medianantal blodprover var 30 (intervall 3-73) respektive 18 (intervall 1-45; p<0,0001). Mediantalet CT-undersökningar enligt kliniska prövningsprotokoll

under behandling och uppföljning var 10 (intervall 2-17) med en uppskattad median total stråldos på 80-110 mSv (intervall 16-22 till 136-187), jämfört med noll CT-undersökningar i klinisk praxis rekommenderat av iwCCLL1 (p<0,0001). Därefter analyserades effekten av frekvent övervakning på resultatmått. ORR var 90 % enligt protokoll för kliniska prövningar och 93 % vid klinisk analys enligt iwCCLL. Median-TTR var 5,6 månader per protokoll och 4,6 månader

vid klinisk analys, och det sågs ingen skillnad i PFS mellan per protokoll och klinisk praxis iwCLL1-analyser. Sammanfattningsvis indikerar analysen att intensiv övervakning utförd i

många läkemedelsdesignade kliniska prövningsprotokoll för KLL kanske inte främjar upptäckten av svar eller progression jämfört med rekommendationer för iwCLL:s kliniska rutin, samtidigt

som det ökar bördan för både patienter och sjukvård (Frequent response monitoring in chronic lymphocytic leukemia clinical trials: what is the value? Blood Neoplasia 2024 in press).

KML

Hjalmar Flygt (Uppsala) har rapporterat den internationella DAsop2 studien. Avbrott av TKI behandling vid KML har ju blivit en del av rutinvården för patienter med en ihållande djup molekyllär respons (DMR). Cirka 50 % upplever ett molekyllärt återfall vid TKI-upphörande. De flesta av dem återfår snabbt DMR när TKI återupptas. Huruvida dessa patienter kan uppnå en andra behandlingsfri remission (TFR) är fortfarande oklart. DAsop2 är en prospektiv studie som inkluderar patienter med ett misslyckat första TFR-försök

som återbehandlats med någon TKI i ≥ ett år. När de gick in i studien fick patienterna dasatinib i ytterligare två år. Patienter med ihållande DMR i ≥1 år kvalificerade sig för ett andra TKI-stopp. Nittiofyra patienter inkluderades mellan okt 2017-dec 2021. Vid tidpunkten för dataanalysen hade 62 patienter försökt ett andra stopp. Efter en medianuppföljning på 27 månader från 2:a stopp var TFR-frekvensen 61, 56 och 46 % vid 6, 12 respektive 24 månader. Ingen progression till sjukdom i framskridet stadium sågs och 87 % hade återuppnått

MR4 inom en median på 3 månader från återupptagande av TKI. Sammanfattningsvis visar denna viktiga studie att ett 2:a TFR-försök efter dasatinib-behandling är säkert, genomförbart och TFR-frekvensen verkar vara i intervallet med de som rapporterats i försök med ett första TKI-stopp (Treatment-free remission after a second TKI discontinuation attempt in patients with Chronic Myeloid Leukemia re-treated with dasatinib - interim results from the DAsop2 trial, Leukemia 2024 Jan 26 Online ahead of print).

Johan Richter (Lund) är delad sisteförfattare med Susanne Saussele i den finala EURO-SKI publikationen efter 13 år. EURO-SKI studien är den största kliniska studien för att undersöka upphörande av TKI behandling hos patienter med KML i stabilt djupt molekyllärt svar (DMR). Bland 728 patienter förblev 434 patienter (61 %) i MMR efter 6 månader och 309 patienter av 678 (46 %) efter 36 månader. Varaktigheten av TKI-behandling och DMR före TKI-stopp bekräftades som signi-

fikanta faktorer för förutsägelsen av MMR-förlust efter 6 månader. Dessutom identifierades typen av BCR::ABL1-transkript som en prognostisk faktor. För sena MMR-förluster efter 6 månader var TKI-behandlingens varaktighet, procentandelen blaster i perifert blod och trombocytantal vid diagnos signifikanta faktorer i multivariatanalys. Under hela studieperioden på 36 månader bekräftade multipla logistiska regressionsmodeller behandlingslängden, blaster och

transkriptionstyp som oberoende faktorer för MMR-underhåll. Utöver behandlingens varaktighet bör transkriptionstyp såväl som blaster i perifert blod vid diagnos betraktas som viktiga faktorer för att förutsäga behandlingsfri remission (Mahon F-X et al European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission, J Clin Oncol 2014 Mar 12 online ahead of print)

Koagulation

Jan Astermark (Malmö) har medverkat i en studie av etranacogene dezaparvovec, den första genterapi som godkänts för hemofili B-behandling. Den visade sig vara överlägsen behandling med kontinuerlig profylaktisk faktor IX vad gäller blödningsskydd 18 månader efter genterapi i en fas 3-studie. Nu rapporteras post-hoc 24-månaders effekt- och säkerhetsdata från denna studie. Fas 3 HOPE-B-studien inkluderade 54 män i åldern 18 år eller äldre med ärftlig hemofili B, klassificerad som svår (plasma faktor IX aktivitetsnivå <1 %) eller måttligt svår (plasma faktor IX aktivitetsnivå ≥1 % och ≤ 2 %) med en allvarlig blödningsfenotyp och som behandlades med en stabil kontinuerlig faktor IX-profylax. Deltagarna behandlades med en enda infusion av etranacogene dezaparvovec (2 × 1013 genomkopior per kg

kroppsvikt). Det primära effektmåttet, som tidigare rapporterats, var non-inferiority av den årliga blödningsfrekvensen (ABR) under de 52 veckorna efter stabil faktor IX-expression (definierad som månader 7-18 efter behandling) jämfört med en inledningsperiod på minst 6 månader i vilka deltagarna fick sin vanliga kontinuerliga faktor IX-profylax, och uppdateras här fram till månad 24. Patienterna följdes i median 26,5 månader, efter en inledningsperiod på 7,1 månader. I den uppdaterade analysen som jämförde månader 7-24 efter genterapi med inledningsperioden, minskade medeljusterad ABR signifikant från 4,2 till 1,5 (p=0,0002) för alla blödningar och från 3,6 till 1,0 (p=0,0001) för faktor IX-behandlade blödningar. Under varje 6-månadersperiod efter genterapi uppvisade minst 67 % av deltagarna inga blödning-

ar (36 av 54 under månaderna 0-6 och stabila därefter), jämfört med 14 (26 %) av 54 under inledningsperioden. 24 månader efter genterapi hade 1 (2 %) deltagare en enstegs faktor IX-aktivitet mindre än 5 %, medan 18 (33 %) hade faktor IX-aktivitet mer än 40 % (icke-blödarsjuka nivå), med genomsnittlig faktor IX-aktivitet stabil och bibehållen vid 36,7 %. 52 av 54 deltagare (96 %) uttryckte endogen faktor IX, förblev fria från faktor IX-profylax vid månad 24. Inga nya säkerhetsproblem identifierades och inga behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar eller behandlingsrelaterade dödsfall inträffade (Coppens M et al. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial, Lancet Haematol 2024;11:e265-e275).

Lymfom

Ida Häggström (Göteborg) har utforskat ett nytt område där AI kan hjälpa diagnostik. För att hjälpa undersökande läkare att hantera höga skanningsvolym, strävade studien efter att träna en algoritm för djupinlärning av artificiell intelligens för att klassificera [18F]FDG-PET-CT-skanningar av patienter med lymfom med eller utan hypermetaboliska tumörställen. I denna retrospektiva analys undersöktes 16583 PET-CT från 5072 patienter med lymfom som hade genomgått PET-CT

före eller efter behandling vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Med hjälp av maximal intensitetsprojektion (MIP), tredimensionell (3D) PET och 3D CT-data, tränades ResNet34-baserade djupinlärningsmodellen (Lymphoma Artificial Reader System [LARS]) för PET-CT binär klassificering (Deauville 1-3 mot 4-5) på 80 % av datasetet och testades på 20 % av denna datauppsättning. För extern testning erhöles 1000 PET-CT från ett andra centrum (Medical University

of Vienna). Sju modellvarianter utvärderades. Efter expertbedömning beräknades areor AUC, noggrannhet, känslighet och specificitet. I den interna testkohorten (3325 PET-CT, 1012 patienter) uppnådde LARS-max en AUC på 0,949, noggrannhet på 0,868, känslighet på 0,909, och specificitet av 0,826 (0,808-0,843) I den externa testkohorten uppnåddes liknande resultat. Deep learning skiljer således exakt mellan [18F]FDG-PET-CT-skanningar av lymfompatienter med och utan hypermetaboliska

tumörställen. Djup inläring kan därför vara potentiellt användbar för att utesluta förekomsten av metaboliskt aktiv sjukdom hos

sådana patienter, eller fungera som en andra bedömare eller beslutsstödsverktyg (Deep learning for [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-

PET-CT classification in patients with lymphoma: a dual-centre retrospective analysis, Lancet Digit Health 2024;6:e114-e125).

Mats Jerkeman och **Kristina Drott** (Lund) samt **Magnus Björkholm** (Stockholm) har medverkat i en Nordisk lymfomgruppsstudie som dissekerade nivåer av 1463 serumproteiner i en enhetligt behandlad studiekohort av 109 patienter med högrisk primär DLBCL. Profilerna korrelerades med molekylär data från tumörvävnad och cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) tillsammans med kliniska data. Gruppen upptäckte kliniskt och biologiskt relevanta samband utöver etablerade kli-

niska uppskattningar och ctDNA. Man identifierade en inflammerad serumproteinprofil, som återspeglade värdens svar på lymfom, associerad med inflammerade och utmattade tumörmikromiljöegenskaper och hög ctDNA-börda, som korrelerade till dåligt behandlingsresultat. Gruppen designade ett inflammations-score baserat på de identifierade inflammatoriska proteinerna och använde detta score för att förutsäga överlevnad i en oberoende DLBCL-försökskohort. Vidare

avslöjade samtida analyser med ctDNA flera serumproteiner som korrelerar med tumörbörda. SERPINA9, TACI och TARC visar en minimalt invasiv subtypprofilering och TACI och TARC kan användas för att utvärdera behandlingssvar på ett subtypberoende sätt i flytande biopsi (Arffman M et al. Inflammatory and subtype-dependent serum protein signatures predict survival beyond the ctDNA in aggressive B cell lymphomas, Med 2024 Apr2:S2666-6340(24)00119-3).

Weicheng Ren (Stockholm) har intresserat sig för DLBCL patienter med refraktär/återfallande (R/R) sjukdom efter att ha fått förstahandsbehandling med R-CHOP. För att ytterligare belysa den underliggande mekanismen för R/R-sjukdom och för att utveckla metoder för att identifiera patienter med risk för tidig sjukdomsprogression, integrerades kliniska, genetiska och transkriptomiska data från 2805 R-CHOP-behandlade patienter från sju oberoende kohorter. Bland dessa uppvisade 887 patienter R/R-sjukdom inom två år (dåligt resultat), och 1918

patienter förblev i remission efter två år. Arbetet identifierade fyra preferentiellt muterade gener (TP53, MYD88, SPEN, MYC) i de obehandlade (diagnostiska) tumörproverna från patienter med dåliga resultat. Dessutom avslöjade transkriptomisk analys ett distinkt gennuttrycksmönster kopplat till dåliga resultat, vilket påverkar vägar involverade i celladhesion/migrering, T-cellsaktivering/reglering, PI3K och NF-KB-signalering. Dessutom utvecklades och validerades ett 24-gennuttrycksscore som en oberoende prognostisk prediktor för behandlingsresultat. Detta

score visade också effektivitet för att ytterligare stratifiera högriskpatienter när de integrerades med befintliga genetiska eller cell-of-origin data, inklusive de oklassificerade fallen i dessa modeller. Slutligen, baserat på dessa fynd, utvecklades ett online analysverktyg (<https://lymphprog.serve.scilifelab.se/app/lymphprog>) som kan användas för prognostisk förutsägelse för DLBCL-patienter (Genetic and transcriptomic analyses of diffuse large B-cell lymphoma patients with poor outcomes within two years of diagnosis, Leukemia 2024;38:610-620).

Joana Rodrigues (Lund) är försteförfattare av Nordiska lymfomgruppens undersökning av uttrycket av MYC-protein i

en kohort av 251 MCL-patienter kompletterad med analyser av strukturella avvikelser och mRNA, i en subkohort av patienter. Fjor-

ton procent (n=35) av patienterna visade högt MYC-proteinuttryck med >20 % positiva celler (MYChigh), bland vilka endast

en translokation identifierades, och 86 % (n=216) av patienterna visade lågt MYC-proteinuttryck. Lågt antal kopior av MYC upptäcktes hos tio patienter, men utan korrelation till MYC-proteinnivåer. MYC mRNA-nivåer korrelerade emellertid signifikant med MYC-proteinnivåer med ett R2-värde på 0,76. Patienter med en MYChigh-tumör hade både en oberoende sämre total överlevnad och en sämre progressions-

fri överlevnad (HR=2,03 respektive HR=2,2) när de justerades för ytterligare högriskfunktioner. Patienter med MYChigh-tumörer tenderade också att ha ytterligare högriskegenskaper och att vara äldre vid diagnos. En undergrupp på 13 patienter hade samtidig MYChigh-uttryck och TP53/p53-förändringar och en väsentligt ökad risk för progression (HR=16,9) och död (HR=7,8) med en genomsnittlig

total överlevnad på endast 0,9 år. Gruppen föreslår att MYC behöver bedömas utöver de nuvarande högriskfaktorerna i MCL för att identifiera fall i behov av alternativ behandling (MYC protein is a high-risk factor in mantle cell lymphoma and identifies cases beyond morphology, proliferation and TP53/p53 - a Nordic Lymphoma Group study, Haematologica 2024;109:1171-1183).

MDS

Marios Dimitriou (Stockholm) har författat en artikel som mycket glädjande valts ut som plenary paper i Blood. Studien handlar om återfall efter CR som fortfarande är den främsta dödsorsaken efter allogen SCT för hematologiska maligniteter. Därför förblir förbättrade biomarkörer för tidig förutsägelse av återfall ett kritiskt mål för utveckling och bedömning av förebyggande återfallsbehandling. Eftersom betydelsen av cancerstamceller som en källa till återfall fortfarande är oklar, undersöktes om mutationsscreening för persistens av sällsynta cancerstamceller skulle förbättra MRD och förutsägelse av tidiga återfall efter transplantation. I en retrospektiv studie av patienter

som fick återfall och patienter som uppnådde kontinuerlig CR med MDS och relaterade myeloida maligniteter utfördes kombinerad flödescytometrisk cellsortering och mutationsscreening för persistens av sällsynta relapsinitierande stamceller i benmärgen vid multipla CR-tider efter transplantation. I 25 CR-prover från 15 patienter som senare fick återfall var endast 9 prover MRD-positiva i mononukleära celler (MNCs) medan flödescytometri-sorterade hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPCs) var MRD-positiva i alla prover, och alltid med en högre variantallfrekvens än i MNC (medelvärde 97-faldigt). MRD-positivitet i HSPC föregick MNC i flera sekventiella

prover, i vissa fall före återfall med > 2 år. Däremot förblev HSPCs MRD-negativa hos 13 patienter i långvarig kontinuerlig CR. Förbättrad MRD-känslighet observerades också i totala CD34+-celler, men HSPC:er var alltid mer klonalt involverade (medelvärde 8-faldigt). Sammanfattningsvis förbättrar identifiering av återfallsinitierande cancerstamceller och mutationell MRD-screening för deras persistens konsekvent MRD-känslighet och tidigare förutsägelse av återfall efter allogen stamcells transplantation (Identification and surveillance of rare relapse-initiating stem cells during complete remission after transplantation, Blood 2024 Mar14 e-pub ahead of print)

Pedro Moura (Stockholm) har analyserat MDS med ringsideroblaster (MDS-RS) som vanligtvis utvecklas från hematopoetiska stamceller (HSC) som bär mutationer i SF3B1 (SF3B1mt). I detta arbete kombinerades direkt RS-isolering från patientprover, multiomikanalys

av celler som innefattar SF3B1mt stam-erytroidt kontinuum och funktionella analyser för att undersöka effekten av SF3B1mt på erytropoes och RS-ackumulering. De isolerade RS cellerna differentierade, gick ut i blodet, undgick traditionella nonsens-medierad decay (NMD) mekanismer och ut-

nyttjade stress-överlevnadsvägar som hindrar vildtypshemato-poes genom patogent GDF15-överuttryck. RS cellerna utgjorde en kontaminant av magnetiskt berikade CD34+-celler, vilket snedställde transkriptomiska data i bulk. Felsplicing i SF3B1mt-celler intensifierades av erytroid

differentiering genom accelererad RNA-splicing och minskad NMD-aktivitet, och SF3B1mt ledde till trunkering av flera MDS-inblandade gener. Slutligen inducerade RNA-missplicing en frikoppling av RNA- och proteinuttryck, vilket ledde till kritiska abnormiteter i	gener för proapoptotiska p53-vägar. Ringsideroblastisolering kombinerat med toppmodern multiomik identifierar således överlevnadsmekanismer som ligger bakom SF3B1-muterad erytropoes och etablerar en aktiv roll för erytroid differentiering	och ringsideroblaster själva i patogenesen av SF3B1-muterad MDS sjukdom (Erythroid Differentiation Enhances RNA Mis-Splicing in SF3B1-Mutant Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts, Cancer Res 2024;84:211-225).	0,78). Subgruppsanalys visade att frekvensen inte var signifikant reducerad vid ET (HR 1,02), medan HR var 0,50 vid PV och 0,45 vid PMF. Risken för missfall var inte signifikant ökad vid förlossningar före MPN-diagnos, HR under	uppföljning efter diagnos var 1,25. Kvinnor med MPN var mer benägna att ha haft en tidigare dödfödsel. Kvinnor med MPN hade färre barn vid diagnos och totalt färre barn. Sammanfattningsvis var alltså förlossningsfrekvensen	lägre bland kvinnor med MPN än kontroller, men inte bland kvinnor med essentiell trombocytemi (Childbirth Rates in Women with Myeloproliferative Neoplasms, Leukemia 2024 Mar 9 Online ahead of print).
--	--	---	---	--	---

Magnus Tobiasson och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har i ett internationellt samarbete försökt identifiera vilka MDS patienter som kommer att svara på hypometylerande terapi (HMA), och har en god varaktighet av svaret. För att belysa denna fråga har gruppen utnyttjat den analytiska kraften

hos encellsteknologier för att samtidigt kartlägga genomet och immunproteomet hos MDS-prover genom hela det kliniska förloppet. Man kunde kartlägga arkitekturen och utvecklingen av molekyllära kloner i parade benmärgs-MDS-prover vid diagnos och efter behandling för att visa att en kombinerad obalans

av specifika cellinjer med olika mutationsprofiler är associerad med det kliniska svaret av HMA hos patienter med MDS (Campillo-Marcos I et al. Single-cell Multiomics Analysis of Myelodysplastic Syndromes and Clinical Response to Hypomethylating Therapy, Cancer Res Commun 2024;4:365-377).

MPN

Annelie Enblom-Larsson (Luleå) har med hjälp av flera svenska sjukvårdsregister bedömt frekvensen av arteriella och venösa händelser, större blödningar, stroke av alla orsaker och dödlighet av alla orsaker vid ET och PV jämfört med matchade kontroller. För varje patient med ET (n = 3141) och PV (n = 2604) valdes fem matchade kontroller slumpmässigt ut. Totalt sågs 327 och 405 arteriella eller venösa händelser i gruppen av ET-respektive PV-patienter. Jämfört med motsvarande kontroller ökade

frekvensen av venös tromboembolism, större blödningar och dödlighet av alla orsaker per 100 behandlingsår signifikant bland både ET (0,63, 0,79 och 3,70) och PV-patienter (0,94, 1,20 och 4,80). PV-patienterna visade också en signifikant högre frekvens av arteriella händelser och stroke av alla orsaker jämfört med kontroller. Vid indelning av kohorten i åldersgrupper fann gruppen en signifikant högre frekvens av arteriella och venösa händelser i alla åldersgrupper av PV-patienter,

och frekvensen av dödlighet av alla orsaker var signifikant högre hos både ET- och PV-patienter i alla åldrar över åldern av 50. Denna studie bekräftar att PV och ET är sjukdomar som verkligen är karakteriserade av tromboemboliska komplikationer och blödningar (Thromboembolic events, major bleeding and mortality in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera-A matched nationwide population-based study, Br J Haematol 2024 Feb 13 Online ahead of print).

Anna Ravn Landblom (Stockholm) har studerat fertilitet och barnafödande hos kvinnor med MPN. Denna studie syftade till att beskriva reproduktionsmönster, samt

att kvantifiera risken för missfall och dödfödsel. Kvinnor i åldern 15-44 år med en MPN-diagnos mellan 1973-2018 identifierades i svenska sjukvårdsregister, och ål-

dersmatchades 1:4 till befolkningskontroller. Arbetet identifierade 1141 kvinnor med MPN och 4564 kontroller. Kvinnor med MPN hade en lägre förlossningsfrekvens (HR

Sandra Askman (Lund) har undersökt funktionen hos polymorfonukleära leukocyter (PMN), immunsystemets första försvarslinje mot bakterier, i prover från perifert blod (PB) och benmärg (BM) från patienter med nydiagnostiserad MM (NDMM), smouldering MM (SMM), MGUS och friska kontroller. Fagocytos och oxidativ aktivitet i PMN-celler från patienter och friska donatorer undersöktes. PMN från NDMM-,

SMM- och MGUS-patienter hade minskad fagocytos och oxidativ aktivitet jämfört med friska kontroller. Dysfunktionen var mest framträdande i BM-prover från MM-, SMM- och MGUS-patienter. Noterbart var att den minskade fagocytosen hos MM-patienter återställdes hos patienter under lenalidomidbehandling. Konsekvent reducerades Escherichia coli-stimulerad oxidativ aktivitet i BM för MM-, SMM- och MGUS-kohorten, i motsats till de friska

kontrollerna och patienterna under lenalidomidbehandling. Resultaten visar att MM-patienter har neutrofil dysfunktion som kan bidra till känslighet för bakteriella infektioner och att lenalidomidbehandling associerades med återställd PMN-funktion (Decreased neutrophil function in newly diagnosed multiple myeloma patients is restored with lenalidomide therapy, Eur J Haematol 2024 Mar 29 Online ahead of print).

Katarina Uttervall (Stockholm) m fl svenska myelomforskare har medverkat i en nordisk prospektiv fas 2-studie omfattade 120 NDMM-patienter som var kandidater för autolog SCT. Behandlingen bestod av fyra cykler av ixazomib-lenalidomid-dexametason (IRD)-induktion plus ASCT följt av IRD-konsolidering och cytogenetisk riskbaserad underhållsbehandling med lenalidomid + ixazomib (IR) för HR-patienter och lenalidomid (R) enbart för NHR patienter. Studiens huvudsakliga effektmått var odetekterbar MRD med en känslighet < 10⁻⁵

genom flödescytometri oavsett tidpunkt, och andra effektmått var PFS och OS. Här presenteras den förplanerade analysen efter att den sista patienten har erhållit underhåll i två år. När som helst under protokollbehandlingen hade 28 % (34/120) MRD < 10⁻⁵ minst en gång. Efter två års underhåll var 66 % av patienterna i HR-gruppen och 76 % i NHR-gruppen progressionsfria (p = 0,395) och 36 % (43/120) var i CR eller bättre, varav 42 % (18/43) hade odetekterbart flödesuner-sökt MRD < 10⁻⁵. Sammanlagt 95 % av patienterna med ihållande

MRD <10⁻⁵, 82 % av patienterna som blev MRD-positiva och 61 % av de med positiv MRD hade ingen sjukdomsprogression efter två år efter underhåll (p < 0,001). Sammanfattningsvis antyder studien att förlängt underhåll med ixazomib plus lenalidomid kan förbättra PFS hos HR-patienter (Partanen A et al. Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (IRD) Treatment with Cytogenetic Risk-Based Maintenance in Transplant-Eligible Myeloma: A Phase 2 Multicenter Study by the Nordic Myeloma Study Group, Cancers (Basel) 2024;16:1024).

Neutropeni

Jan Palmblad (Stockholm) har studerat ACKR1/DARC-associerad neutropeni orsakad av en variation i ACKR1/DARC-genen (rs2814778). Tillståndet är vanligt hos personer av afrikansk härkomst eller från Mellanöstern. I en kohort av 66 genetiskt bekräftade försökspersoner med ADAN visas att det absoluta antalet neutrofiler (ANC) ibland kan vara lägre än vad som tidigare publicerats ($0,1 \times 10^9$ - $0,49 \times 10^9$ /L för 9 % av försökspersonerna), vilket liknar ANC:er vid svår medfödd NP (SCNP). ANC normaliserades ofta under inflammation, även

milda sådana. Individer med ADAN (av 327 observerade personår) utvecklade inga fall av MDS, som ofta förekommer vid SCNP. Öväntat uppvisade 22 % autoantikroppar mot neutrofiler, jämfört med < 1 % hos kontrollerna. Jämfört med friska donatorer visade försökspersoner med ADAN signifikant lägre humant katjoniskt antimikrobiellt protein-18/pro-leucin leucin-37 plasmanivåer; högre nivåer av icke-klassiska, proinflammatoriska, 6-sulfo LacNac-uttryckande monocyter; och differentiellt uttryckta plasmanivåer av 28 av

239 analyserade cytokiner relaterade till immunitet/inflammation, cellsignaler, neutrofilaktivering och angiogenes. Sammantaget kan svårare neutropeni vid ADAN än vad som tidigare antagits komplicera differentialdiagnoser jämfört med andra SCNP, och olika (auto)immuna/inflammatoriska reaktioner med en distinkt profil kan vara en orsak eller konsekvens av denna ärftliga form av neutropeni (Clinical and immunological features in ACKR1/DARC-associated neutropenia, Blood Adv 2024;8:571-580).

I ett europeiskt samarbete har **Jan** och **Göran Carlsson** (Stockholm) studerat HAX1-relaterad medfödd neutropeni (HAX1-CN), som är en sällsynt autosomal recessiv störning som orsakas av patogena varianter i HAX1-genen. HAX1-CN-patienter lider av benmärgssvikt genom en mognadsstopp av myelopoesen som medför ihållande svår neutropeni från födseln. Störningen är starkt förknippad med svåra bakteriella infektioner och hög risk att utveckla MDS eller AML. Denna studie syftade till att beskriva sjukdomens långvariga förlopp, behandling, resultatet och livskvaliteten hos patienter med

homozygota HAX1-mutationer som rapporterats till den europeiska avdelningen av det internationella registret för allvarlig kronisk neutropeni. Gruppen har analyserat totalt 72 patienter med olika typer av homozygota (n = 68), sammansatta heterozygota (n = 3) och digena (n = 1) HAX1-mutationer. Kohorten omfattar 56 pediatrika (< 18 år) och 16 vuxna patienter. Alla patienter behandlades initialt med G-CSF med en tillräcklig ökning av det absoluta antalet neutrofiler. Tolv patienter behövde hematopoetisk SCT för leukemi (n = 8) och icke-leukemiska indikationer (n = 4). Medan tidigare genotyp-fenotyp

rapporter dokumenterade en slående korrelation mellan två huvudsakliga transkriptvarianter och kliniska neurologiska fenotyper, avslöjar den nuvarande analysen nya mutationssubtyper och kliniska överlappningar mellan alla genotyper inklusive allvarliga sekundära manifestationer, t.ex. hög förekomst av sekundär ovarieinsufficiens (Pogozhykh D et al. HAX1-related congenital neutropenia: Long-term observation in paediatric and adult patients enrolled in the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR), Br J Haematol 2023;202:393-411).

Jan har också medverkat i ett annat internationellt projekt som haft ingången att trots forskning

och diagnostiska framsteg inom neutropeniområdet har verkliga "real-world" data, som härrör från

internationella neutropenipatientregister och vetenskapliga nätverk, visat att diagnos och

hantering av neutropena patienter till största delen baseras på läkarnas erfarenhet och lokal praxis. Därför har experter som deltar i European Network for the Innovative Diagnosis and Treatment of Chronic Neutropenias samarbetat under överinseende av EHA för att ta fram rekommendationer för diagnos och hantering av patienter över hela spektrumet av kroniska neutropenier. I denna artikel beskrivs evidens- och konsensusbaserade riktlinjer för definition

och klassificering, diagnos och uppföljning av patienter med kroniska neutropenier inklusive speciella situationer som graviditet och neonatalperioden. Särskilt betonas vikten av att kombinera kliniska fynden med klassiska och nya laborietester, och avancerade germline och/eller somatiska mutationsanalyser, för karakterisering, riskstratifiering och övervakning av hela spektrumet av neutropenipatienter. Expertgruppens bedömning är att den breda

kliniska användningen av dessa praktiska rekommendationer kommer att vara mycket fördelaktigt för patienter, familjer och behandlande läkare (Fioredda F et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action, Hemasphere 2023;7:e872).

Red.



Styrelsen önskar alla medlemmar en skön sommar

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: 04.03.2024. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08 697 20 00, www.sobi.se.

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-22947 April 2024 © 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved. Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Doptelet®
(avatrombopag) tablets

sobi

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2024		
13-16/6	EHA	Madrid
22-26/6	ISTH	Bangkok
13-17/9	ESMO	Barcelona
2-4/10	Hematologidagar	Gävle
7-10/12	ASH	San Diego
2025		
12-16/2	Transplantation/Cellular therapy ASTCT/CIBMTR	Honolulu
25-30/4	AACR	Chicago
30/5-3/6	ASCO	Chicago
21-26/6	ISTH	Washington
Studiegruppsmöten		
2024		
29/8	Svenska myelomgruppen	Stockholm
18/10	Svenska MPN gruppen	Stockholm
29/10	Nordiska Waldenströmgruppen	Oslo
14-15/11	Nordiska MDS gruppen	Rosersbergs slott
20/11	Nordiska KML gruppen	Arlanda
25/11	Svenska mastocytosgruppen	Stockholm
2025		
17/1	Svenska AML gruppen	Stockholm
20/3	Diagnosgruppsmöte	Stockholm

Nationell föreläsningsserie

2024

Se hemsidan Föreningens utbildningar för kommande föreläsningar

SK-kurser

2024

30/9-2/10 KLL/lågmaligna lymfom

2025

AML/MDS 27-31/1. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 30 och en vecka framåt. OBS! 5 dagar.

Prel

v. 17 Patologi. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 43 och en vecka framåt.

v. 40 Plasmacell. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 14 och en vecka framåt.

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](https://www.instagram.com/sfhematologi)

Karolinska Hematology Seminar XXII

September 6, 2024 **WEBINAR**

In 2024, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twenty-second time.

The seminar is a one-day webinar with the aim of offering State-of-the-art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.

The lectures are followed by interesting discussions and exchange of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Friday September 6

State-of-the-art lectures on Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, myelodysplastic syndromes, and chronic myeloid leukemia.

08.30-08.40	Welcome to Webinar <i>Magnus Björkholm, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden</i>	12.30-13.30	Lunch
08.40-09.50	Hodgkin lymphoma: an update <i>Graham Collins, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK.</i>	13.30-14.40	Myelodysplastic syndromes: an update <i>Luca Malcovati, Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.</i> Co-panelist: <i>Martin Jädersten, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>
09.50-10.00	"Leg stretcher", coffee break	14.40-14.50	"Leg stretcher", coffee break
10.00-11.10	Diffuse large B-cell lymphoma: an update <i>Martin Hutchings, Department of Haematology, Rigshospitalet, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.</i> Co-panelist: <i>Tove Wästerlid, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>	14.50-16.00	Chronic myeloid leukemia: an update <i>Hagop Kantarjian, Department of Leukemia, MD Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, USA</i> Co-panelist: <i>Leif Stenke, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>
11.10-11.20	"Leg stretcher", coffee break	16.00-16.10	Concluding Remarks and End of Seminar <i>Magnus Björkholm</i>
11.20-12.30	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: an update <i>George Vassiliou, Department of Haematology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge UK</i>		

The seminar takes place digitally and is free of charge. Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on
<https://www.akademikonferens.se/hematology2024>
by August 28, 2024 at the latest.

For questions, please
e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se

Welcome!

Magnus Björkholm
Karolinska University Hospital



**Karolinska
Institutet**

The seminar is sponsored by:

abbvie

