

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2025 årgång 37



Rapporter från ASH
Myelomsjukdomens historia

Ett behandlingsalternativ för
**SPLENOMEGALI
ELLER SYMTOM**
hos patienter med
MYELOFIBROS



MÅTTLIG TILL
SVÅR ANEMI¹

OMJJARA är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller sjukdomsrelaterade symtom hos vuxna patienter med måttlig till svår anemi som har primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros och som är Janus-associerat kinas-(JAK)-hämmarnaiva eller som har behandlats med ruxolitinib¹

*Subventioneras endast för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

Referens:
1. Omjjara (mometotinib) Produktresumé 2024, www.fass.se

Omjjara (mometotinib), tablett, 100/150/200 mg, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EJ01, Rx, Förmån med begränsning:
Subventioneras endast för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika. **Dosering:** Rekommenderad dos är 200 mg en gång dagligen. Dosändringar ska övervägas vid hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Läkare bör noga observera patienter som får Omjjara avseende tecken och symtom på infektion och omgående sätta in lämplig behandling. Omjjara ska inte sättas in hos patienter med aktiva infektioner. Nydebuterad svår (grad ≥ 3) trombocytopeni och neutropeni sågs hos patienter som behandlades med Omjjara. Fullständigt blodstatus inklusive trombocytantal ska kontrolleras innan behandling med Omjjara påbörjas, regelbundet under behandlingen och då det är kliniskt indicerat. Leverfunktionsprover ska tas innan behandling med Omjjara påbörjas, regelbundet under behandlingen och då det är kliniskt indicerat. Vid misstanke om behandlingsrelaterad förhöjning av ALAT, ASAT eller bilirubin kan dosavbrott eller dossänkning krävas. MACE-händelser har rapporterats hos patienter som fått Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. Innan behandling med Omjjara påbörjas eller fortgår ska nyttan och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter i åldern 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med anamnes på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer. DVT och LE är händelser som har rapporterats hos patienter som fått Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. Innan behandling med Omjjara påbörjas eller fortgår ska nyttan och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer. Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som fått, JAK-hämmare inklusive Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. Då det finns en osäkerhet om huruvida Omjjara kan minska effekten av hormonella preventivmedel, ska kvinnor som använder orala preventivmedel även använda en barriärmetod under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen Omjjara. Omjjara innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. **Interaktioner:** Baserat på Omjjaras potential att höja plasmakoncentrationerna av vissa läkemedel (t.ex. känsliga substrat för bröstcancerresistentprotein [BCRP], såsom rosuvastatin och sulfasalazin) ska patienten övervakas för biverkningar vid samtidig administrering. Samtidig administrering av starka inducerare av cytokrom P450 (CYP) 3A4 kan leda till minskad exponering av Omjjara med åtföljande risk för minskad effekt.

För fullständig forskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2024-01-25.
Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt:
Webbformulär: se.gsk.com/biverkning. **Telefon:** 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

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
red@sfhem.se

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB
Annonser: Maria Samuelsson, maria@profilerä.se
Tryckeri: Grafisk Verksstad

Styrelsen

Lovisa Wennström (ordförande)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
E-post: lovisa.vennstrom@vgregion.se

Franz Rommel (tidigare ordförande)
Universitetssjukhuset i Linköping
E-post: ordforande@sfhem.se

Anna Ravn-Landtblom (sekreterare)
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
E-post: sekreterare@sfhem.se

Andreas Asklund (skattmästare)
Östersunds sjukhus
E-post: skattmastare@sfhem.se

Daniel Moreno Berggren (övrig ledamot, ordf ST-utskottet)
Akademiska Sjukhuset Uppsala
E-post: st@sfhem.se

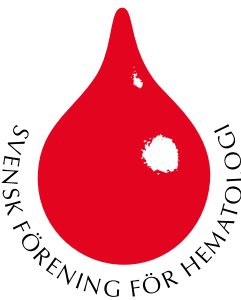
Matilda Arvidsson Kvissberg (ordf ST-utskottet elect)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: matilda.arvidsson-kvissberg@region-stockholm.se

Anneli Enblom Larsson (övrig ledamot)
Sunderby sjukhus
E-post: anneli.enblom-larsson@norrbotten.se

Kristina Kihlberg (övrig ledamot)
Skånes universitetssjukhus
E-post: kristina.e.kihlberg@skane.se

Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Andreas Asklund
Rönnvägen 13
832 54 Frösön
SFHs organisationsnummer är 8020124742

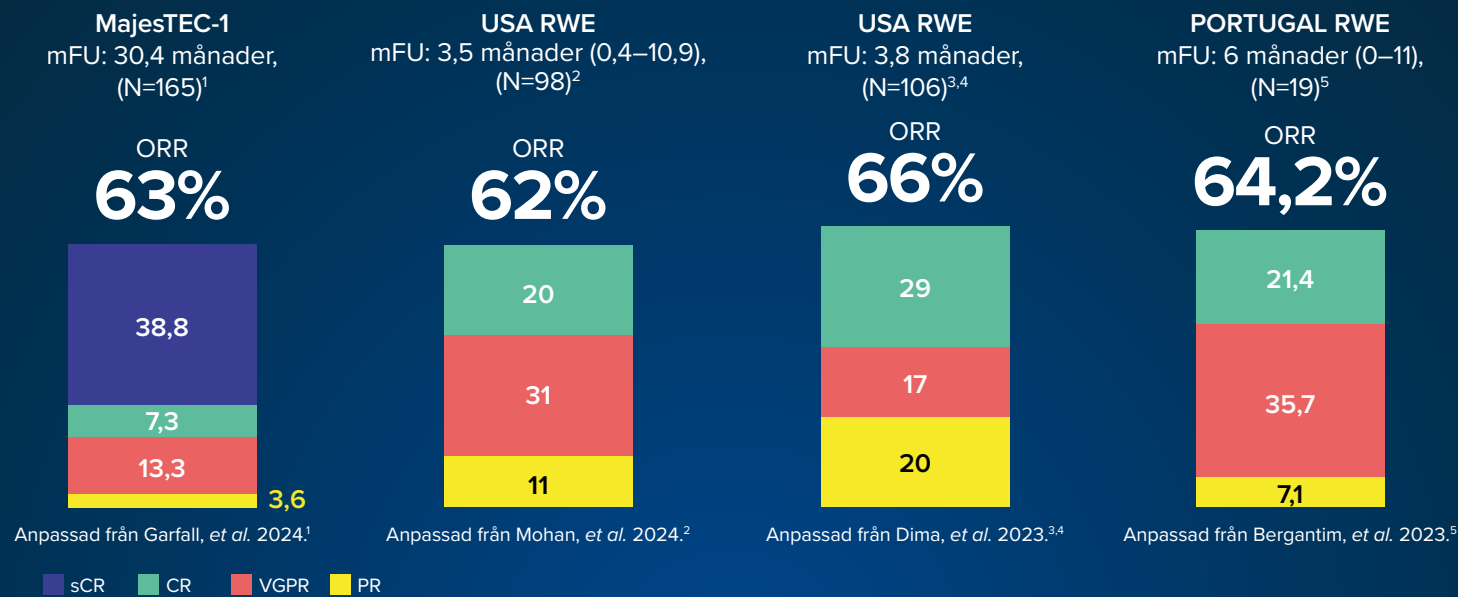
Föreningen tar emot e-fakturer och pdf fakturer
E-post: leverantorsfaktura@sfhem.se



Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Kloka kliniska val – en reflexion	10
Uppdaterade vårdprogram	11
Hema hos	12
Myelomsjukdomens historia	17
Rapport från Svenska MPN gruppens möte	23
Konst på Akademiska	29
Rapporter från ASH	35
Svenska presentationer på ASH	51
Rapporter från SK kurser	69
Avhandlingar	74
Aktuella artiklar	78
Kalendarium	87

Real-world evidence konfirmerar effekt och säkerhet i MajesTEC-1-studien^{1–5}



Fler än 12 000 behandlade patienter världen över⁶

TECVAYLI® (teklistamab) är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier^a och som har uppvisat sjukdomsprogression vid

den senaste behandlingen.⁷ Real-world evidence visar att ORR är i linje med långtidsuppföljningen^b av MajesTEC-1, trots en skörare patientpopulation med sämre prognos.^{1–5,c} RWE bekräftar också att TECVAYLI® har en förutsägbar och hanterbar säkerhetsprofil.^{1–5,7–9}

RRMM: Reciderande och refraktärt multipelt myelom, ORR: Total svarsfrekvens, mFU: Median uppföljningstid, sCR: Stringent komplett respons, CR: Komplet respons, VGPR: Mycket god partiell respons, PR: Partiell respons.

a. Inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp.⁷ b. Median uppföljningstid 30,4 månader.¹ c. En högre andel patienter med högrisk-cytogenetisk profil, extramedullär sjukdom, trippelklass exponering eller pentarefraktär sjukdom.^{1–5}

Referenser: 1. Garfall AL, et al. Presenterad på: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 31 maj–4 juni 2024 (Poster nr. 7540). 2. Mohan M, et al. Blood Cancer J 2024; 14 (1):35. 3. Dima D, et al. Trans Cell Ther 2023; 30(3):308.e1–308.e13. 4. Dima D, et al. Trans Cell Ther 2023;30(3):308.e1–308.e13 (supplementary appendix). 5. Bergantim R, et al. Presenterad på: Sociedade Portuguesa De Hematologia (SPH); Abstrakt CO 8, 10 november 2023. 6. van de Donk NWCJ, et al. Blood Cancer J 2024; 14:186. 7. TECVAYLI® Produktresumé 07/2024, www.fass.se. 8. Moreau P, et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505. 9. Martin TG, et al. Cancer 2023; 129:2035–2046.

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

TECVAYLI® (teklistamab), R, EF, L01FX24. IgG4-PAA bispecifik antikropp riktad mot antigenet BCMA (B-Cell Maturation Antigen) på plasmaceller och CD3-receptorerna på T-celler, 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 reciderande 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 cytokinfrisättningsyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera nedsatt hjärtfunktion, andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt, och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TECVAYLI inledas enligt dosupptrappningsschemat och premedicinering (kortikosteroid, antihistamin, antiptyretika) ska administreras före varje dos i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) uppkom efter behandling med TECVAYLI. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS eller neurologisk toxicitet uppkommer. På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att inte köra bil eller hantera tunga maskiner under dosupptrappningsschemat för TECVAYLI och under 48 timmar efter avslutad dosupptrappningsschema för TECVAYLI. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI. Nya eller reaktiverade virusinfektioner har uppkommit under behandling med TECVAYLI. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som kan vara dödligt, har också rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Patienter ska övervakas för ny debut eller förändringar av befintliga neurologiska tecken eller symtom. 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:** 07/2024. Janssen-Cilag AB, a Johnson & Johnson company, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden. 2024-08-26 CP-352275

Ledare



Jag skriver denna ledare som nybliven pensionär. Jag kan helt ärligt säga att jag inte sökte mig till hematologin utan hamnade på Hematologiavdelningen på Södersjukhuset efter AT när jag skulle börja min utbildning till internmedicinare. Underbara kliniska handledare som **Ann-Mari Blohmé** och **Richard Lerner** samt och en mycket klok forskningshandledare i form av professor **Jan Palmblad** gjorde att det aldrig var aktuellt att välja annan inriktning. Det har blivit 41 oerhört givande år inom hematologin med en imponerande utveckling som skett för våra patienter. I vår serie om hematologisk historia belyser **Ulf-Henrik Mellqvist** (Borås) den utveckling som skett på myelomområdet ur ett svenskt perspektiv. Mycket glädjande att se alla viktiga bidrag som kommit från svenska myelomexperter.

Jag vill tacka **Martin Höglund** (Uppsala) som 2010 bad mig att utveckla OHE till en riktig tidning, och styrelsen som givit mig ett fortsatt uppdrag som redaktör. Ett tack också till **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) som när hon lämnade över ordförandeskapet för SFH till mig 2014 sade; "Janne nu har du en ny uppgift. Du skall gå runt på EHA och ASH och uppmärksamma alla svenskar som presenterar nya data". Det är ett sant privilegium att sedan dess som representant för SFH gå runt och samtala med alla ofta unga kloka forskare och kliniker. Det ger en stor förhoppning om fortsatta förbättringar. Som vanligt kan du ta del av svenska presentationer på ASH mötet 2024, och även reserapporter från SFH:s stipendiater rörande lymfomsjukdomar och prekursorstillstånd för myelom. Jag har också sammanfattat mina bästa intryck från mötet.

Daniel Moreno Berggren och kollegor fortsätter artikelserien om konst på sjukhus, denna gång från Akademiska universitetssjukhuset i Uppsala. Blir ditt sjukhus nästa som lämnar ett bidrag?

SFH gratulerar **Valdemar Erling** (Göteborg) till ett prestigefyllt stipendium från Birgit Rausing stiftelse för medicinsk humaniora för sina insatser inom narrativ medicin, läs mer i detta nummer.

Styrelsen arbetar aktivt med kloka kliniska val. Läs och begrunda **Anna Ravn-Landblom**'s berättelse om en workshop i ämnet. Mycket av det som ASH rekommenderar är ju redan infört i nationella vårdprogram. *Ni som har gjort förändringar på er klinik – hör av er till styrelsen så att bra idéer kan spridas i landet.* I avsnittet om aktuella artiklar vill jag fästa din uppmärksamhet på två arbeten inom området understödande medicin som ger exempel på icke värdegrundande vård. **Johan Lundström** (Stockholm) ifrågasätter praxis att ge profylaktisk trombocyttransfusion inför dragning av en tand, och **Lisa Martinsson** (Umeå) har funnit ett samband mellan parenteral hydrering och ökad andfåddhet hos patienter med cancer i livets slutskede. Parenteral hydrering är vanligare hos män, yngre patienter och de med hematologiska maligniteter eller äggstockscancer, och mest utbredd i akuta sjukhusmiljöer. Dessa fynd manar till eftertanke.

Med detta önskar redaktionen en trevlig läsning. Jag hoppas som vanligt att många vill sända bidrag till OHE, notera då ny e-post nedan

Jan Samuelsson, redaktör
red@sfhem.se

Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

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

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

arbetsplats om vad som är på gång i föreningen. En gång per år kommer vi att ha ett digitalt möte för diskussion/informationsutbyte och i anslutning till 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 Anna Ravn-Landtblom sekreterare@sfhem.se. Du kan vara tidigare styrelsemedlem eller nybliven ST!

HÖJ TROMBOCYTNIVÅN*, UTAN KOSTRESTRIKTIONER¹

Doptelet® är en oral TPO-RA avsedd för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna som är refraktära mot till exempel kortikosteroider och immunglobuliner. Administreras regelbundet med mat för optimal absorption.¹

Doptelet® (avatrombopag), ATC-kod: B02BX08 Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk. Rx, (F). Blisterförpackning 20 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Doptelet är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. Doptelet är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). För denna indikation ingår Doptelet i förmånssystemet. **Varningar och försiktighet:** Trombotiska/tromboemboliska händelser. QTc-förlängning med samtidiga läkemedel. Återkomst av trombocytopeni och blödning efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. Ökat benmärgsretikulinn. Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS). Grav leverfunktionsnedsättning. För fullständig information vid förskrivning se www.fass.se. Senaste översyn och uppdatering av SPC: 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



Jag har fått den roliga uppgiften att kort presentera vår förening i två olika sammanhang under februari. När nuet ska beskrivas så är det bra att kunna titta bakåt, det är bra att några tänkt på att bevara vår historia. Tänk vad mycket engagemang genom åren som lett till att SFH: ordnar nationella möten sedan 1985, ordnar ST-kurser sedan 2008 och nationell examination i hematologi sedan 1989. Diagnosgrupper har bildats, oftast spontant men ibland på uppdrag av SFH och de är nu 14 stycken. Diagnosgruppernas arbete bygger på engagemang och vilja att förbättra, de deltar i kliniska studier, registerstudier, kvalitetsregister, nordiska och europeiska samarbeten och författar alla vårdprogram (23 st) som uppdateras regelbundet. Det kommer kännas bra att få presentera vår förening!

Komma ihåg historia, mycket engagemang och en solig ljus vår – det är vad jag önskar den närmaste framtiden!

Lovisa Wennström
Ordförande SFH

Kära hematologer,

Vintern eller snarare den evighetslånga hösten håller sitt grepp om oss, våren känns avlägsen och längtan efter ljus är ovanligt stor. Det kom en nyhetsflash som förklarade var känslan kom ifrån: "Ovanligt mörk januari i Göteborg, 29 timmar sol under hela januari och de sista elva dagarna sammanlagt sex minuter solsken". Sex minuter med sol på elva dagar (!)

Förhoppningsvis kommer solen och ljuset med mars, men tills dess har vi ett lite tyngre remissvar framför oss, det handlar om förslaget till den reviderade nationella cancerstrategin. Den nya strategin är framtagen av Mef Nilbert, professor i onkologi.

Den ursprungliga cancerstrategin från 2009 har haft stor påverkan på cancervården, genom de nationella vårdprogrammen, de standardiserade vårdförloppen (SVF) och strukturen med regionala cancercentra (RCC) som gett cancerpatienter en mer jämlik vård över landet. Den nya strategin, med titeln "Bättre tillsammans", strävar vidare. SFHs styrelse blev inbjudna till dialogmöte med Mef Nilbert och medarbetare under 2024 och vi talade om precisionsmedicin och prevalensökning av hematologiska patienter till följd av förbättrade behandlingar. Vi påtalade ojämlikheter i tillgång till palliativ vård och ojämlika möjligheter att delta i kliniska studier för våra patienter. Båda dessa ämnen tas upp som viktiga mål i den nya strategin. Andra förslag från den nya strategin som direkt berör hematologin är att SVF för akut leukemi tas bort medan alla övriga cancerdiagnoser behåller SVF. Det föreslås bli en "generisk SVF" dvs alla cancerdiagnoser ska ha samma ledtider från remiss till diagnos och från diagnos till behandlingsstart. Förenklingar kan vara bra, men vi får läsa vidare i den 700 sidor långa strategin och försöka granska vilka förslag som kan påverka hematologin i en bra riktning och vilka som verkar mindre gynnsamma för oss. Om du som medlem har synpunkter på förslaget till ny cancerstrategi och tankar om vad som bör ingå i vårt remissvar, tveka inte att höra av dig.

Ett samarbete med European School of Hematology (ESH) är på gång, som kommer att ge våra medlemmar rabatt på kongressavgifter. Tips om samarbetet kom från en medlem som hörde av sig.

HyQvia
Humant normalt immunglobulin (10%)
Rekombinant humant hyaluronidas

HyQvia – Möjliggör hembehandling upp till en gång i månaden vid sekundär immunbrist¹

Individanpassad doseringsintervall upp till en gång i månaden¹

HyQvia – det enda faciliterade subkutana immunglobulinet (fSCIG)^{1,2,3*}

* HyQvia innehåller rekombinant humant hyaluronidas, som ökar permeabiliteten i den subkutana vävnaden genom tillfällig depolymerisering av hyaluronsyra. Detta gör att större volymer kan administreras jämfört med utan hjälpen från hyaluronidas, vilket underlättar infunderingen av HyQvia.

Referenser: **1.** HyQvia produktresumé **2.** Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH III, et al. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCECIP 1 randomized controlled trial. J Peripher Nerv Syst. 2023;28(3):436-449. doi:10.1111/jns.12573 **3.** Hizentra produktresumé

HyQvia (humant normalt immunglobulin [immunglobulin 10 % eller IgG 10 %] och rekombinant humant hyaluronidas [rHuPH20]), 100 mg/ml, infusionsvätska, lösning för subkutan användning. Farmakoterapeutisk grupp: Humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk. ATC-kod: J06BA01, Rx, F. Indikationer: Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid: primära immunbristsjukdomar (PID) med försämrad antikropsproduktion (se produktresuméns avsnitt 4.4); sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visad specifik antikropsbrist (PSAF)* eller en IgG serumnivå på < 4 g/l. *PSAF = oförmåga att uppbära åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikroppstitler för pneumokockpolsackarid- och polypeptidantigenvacciner. Immunmodulerande behandling till vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år) vid: kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) som underhållsbehandling efter initiering med intravenöst immunglobulin (IVIg). Kontraindikationer: HyQvia får inte ges intravenöst eller intramuskulärt. Överkänslighet mot den aktiva substansen (IgG) eller mot något hjälpämne. Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt vid sällsynta fall av IgA-brist när patienten har antikroppar mot IgA. Känd systemisk överkänslighet mot hyaluronidas eller rHuPH20. Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas under tillsyn av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist/CIDP. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Infusionshastighet som anges i produktresuméns avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, och minst 20 minuter därefter. Vid biverkningar ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Iaktta försiktighet hos patienter med riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Säkerställ att patienten är tillräckligt hydrerad före administrering. Immunglobuliner kan i sällsynta fall orsaka hemolys. Aseptiskt meningesyndrom har rapporterats. Innehåller natrium. Vaccinering med levande försvagat virusvaccin bör ske tidigast 3 månader efter HyQvia-administrering. Ska endast ges med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar förknippade med här läkemedlet, t.ex. yrsel. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa går över innan de framför fordon kör bil eller använder maskiner. För fullständig information och priser, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 01/2024. Kontakt: Takeda Pharma AB, infosweden@takeda.com.

C-APROM/SE/HYQ/0112 Juni 2024

Takeda Pharma AB, Tel: 08-731 28 00, www.takeda.se



Kloka kliniska val

– Reflektioner från en workshop på Tema Cancer Karolinska

En eftermiddag i november satt ett 50-tal onkologer, sjuksköterskor inom cancerverksamhet, hematologer, diagnostiska specialister, samt patientföreträdare på en workshop, indelade i våra patientflöden för att identifiera vilken lågvärdesvård som förekommer i vår verksamhet. Kloka kliniska val (KKV) går ut på att minska lågvärdesvård, som definieras som vård som inte gagnar patienten. Syftet med att KKV är inte att spara pengar, men att använda våra resurser klokt, vad gäller både ekonomi, miljö, och patienters tid och välmående, och vår arbetsbörda bidrar till en kvalitativ och resurseffektiv vård. Målet är att vården ska vara evidensbaserad, inte upprepande, inte bidra till skada och vara verkligt nödvändig. Arbetet med KKV ska initieras och drivas av professionen.

Klassiskt KKV-arbetsätt är att identifiera ett antal mer eller mindre specifika punkter att ifrågasätta, dvs lågvärdesvård som man ska arbeta mot att fasa ut. Här tycker jag personligen att det börjar det bli lite mer utmanande. Som inspiration kan vi blicka ut mot vår omvärld. Arbetet med KKV har pågått längre i USA. ASH som identifierat dessa punkter (fritt översatt) för hematologi, inklusive koagulation:

1. Transfundera inte fler enheter än nödvändigt
2. Undvik trombofiliutredning hos vuxna med VTE och klar utlösande faktor
3. Vena cava-filter ska inte användas rutinmässigt
4. Undvik plasma och PTK för att reversera vitamin K i frånvaro av allvarlig blödning
5. Begränsa användningen av rutinmässig CT hos symptomfria patienter som genomgått kurativt syftande behandling mot aggressiva lymfom
6. Behandla inte längre än 3 månader vid en första VTE och övergående klart utlösande faktor
7. Undvik rutinmässig transfusion av sickle-cell patienter med kronisk anemi och okomplikerad smärtekris
8. Undvik baseline och rutinmässig CT hos symptomfria patienter med tidiga stadier av KLL
9. Utred inte för HIT vid låg sannolikhet

10. Behandla inte ITP i frånvaro av blödningar eller mycket låga trombocytnivåer.

Dessa frågor är omöjligt att diskutera i ett forum med onkologer och hematologer utan att palliation och timing för behandlingsavslut diskuteras. Tid för samtal kring behandlingsavslut, patientens egen vilja och syn på livets slut, är en oerhört värdefull resurs för att motverka vård av lågt värde, onödiga undersökningar, och behandlingar som inte hinner göra någon nytta. Bristande kontinuitet och kommunikation mellan olika enheter kan bidra till att fler undersökningar genomförs. En reflektion är att det krävs mer evidens för att sluta med en åtgärd än för att införa dem.

Patientrepresentanter är på plats och framför önskemål om att det viktigaste är att behandlas med respekt, träffa läkare som är pålästa på patienten framför sig, som har tillräckligt med tid för samtal, bra överlämningar mellan vårdinrättningar, och att bli behandlade som individer. Det finns ett starkt önskemål även från patientföreningar att vara med i diskussionen kring KKV. Paradoxen kring hur både överbehandling och underbehandling påverkar patienters livskvalitet och mortalitet diskuteras.

Vi diskuterade vilka lågvärdesåtgärder vi kan identifiera hos oss, på hematologen på Karolinska. Huddingesidans representanter var rörande överens om två huvudteman. Det första rör just tid till samtal med patienter, att nå fram till brytpunkter i tid, att undvika onödig behandling för sent i livet. Det andra, kanske mer konkreta och lätthanterliga, rör frekvens och bredd på provtagning, där provtagningspaket och rekommendationer kring hur ofta de ska tas ska behöver ses över, och ibland glesas ut.

KKV är något som SFH planerar att arbeta med, men vi behöver input från hematologiska enheter runt om i landet. Hur ser arbetet med KKV ut hos er? Vad har man identifierat för lågvärdesvård som kan minskas eller fasa ut? Vi bjuder in till att dela era erfarenheter och vi efterlyser särskilt goda exempel. Skriv gärna till OHE och dela med er!

Anna Ravn Landtblom

Uppdaterade vårdprogram

Nationellt vårdprogram långtidsuppföljning efter barncancer har fastställts av RCC 241022. Varje år insjuknar i Sverige cirka 350 barn och ungdomar upp till 18 år i cancer, vilket motsvarar knappt 17 fall per 100 000 barn och unga årligen. Cancer hos barn är relativt jämnt fördelad mellan könen, men är något vanligare bland pojkar. Omkring 35 procent utgörs av leukemi och lymfom, omkring 25 procent är hjärntumörer och resterande 40 procent utgörs av ett stort antal andra tumörformer. Förekomsten av olika tumörgrupper varierar mellan åldersgrupper, bland annat är leukemi vanligare i lägre åldrar och skelettumörer vanligare under tonåren. En viss andel av barncancer har en monogen ärftlig bakgrund. Olika referenser har rapporterat varierande förekomst på ca 10 procent. Överlevnaden ökade kraftigt under framför allt 1970- och 1980-talet, men har under de senaste decennierna planat ut för de flesta diagnoserna. Den relativa femårsöverlevnaden för pojkar och flickor är 82 respektive 84 procent. I takt med ökad överlevnad har också antalet individer i samhället som behandlats för barncancer ökat.

Det finns 6 barnonkologiska centrum i Sverige, vilka organiserar cancervården av barn och ungdomar upp till 18 år. De finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Barn under 18 år omfattas av den barnonkologiska sjukvården. Efter cancerbehandlingen följs tumörsjukdomen upp i ett antal år. Dessutom följer barnsjukvården upp möjliga komplikationer som ibland uppträder sent, såsom försämrad tillväxt, försenad pubertet och organkom-

plikationer. I Sverige finns det i dag mer än 3 000 barn och ungdomar i skolåldern (0–19 år) som har eller har haft någon typ av cancer. Behov av uppföljning av organfunktioner samt rehabiliteringsinsatser varierar stort mellan diagnosgrupperna beroende på sjukdomslokalisering och behandling. De barn och ungdomar som behandlats för tumör i hjärnan har t.ex. ökad risk för kognitiva och neuropsykologiska resttillstånd som kräver intensiv rehabilitering, individanpassad skolgång och åtgärdsprogram för att de ska få en fullgod utbildning. Rehabilitering för barn och ungdomar beskrivs i Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom.

I dag finns cirka 12 000 personer i Sverige som har eller har haft cancer under barn- och ungdomsåren. I det antalet ingår både personer som nu är vuxna och utan behandling och barn som är relativt nydiagnostiserade och har en pågående behandling. Omkring 60–80 procent av alla som haft barncancer får sena komplikationer som ofta visar sig långt senare. Detta ställer krav på att sjukvården har kunskap om och en organisation kring denna grupp av individer. Dessutom finns ett ökat behov av kunskap om denna växande grupp i andra delar av samhället, till exempel Arbetsförmedlingen, Försäkringskassan, universitet och högskolor.

Ett omfattande arbete pågår med att uppdatera ett stort antal hematologiska VP, vi återkommer om detta senare.

Red.

Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.

Hema hos 5 frågor till...



Pouria Momayyezi
ST-läkare
Karolinska universitetssjukhuset

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Den senaste patienten jag träffade var en person med ett aggressivt B-cellslymfom inför utskrivning efter erhållen kur enligt HyperCVAD-protokollet.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Tidigt under min studietid väcktes mitt intresse för immunologi. Något år senare hade jag en tre veckor lång placering på hematologen, där immunförsvaret stod i centrum – både vad gäller sjukdomstillståndens natur och deras behandling. Jag imponerades också av personalen på kliniken, deras kunskap och ambition. Efter den placeringen var jag övertygad om att hematologi var en specialitet där jag verkligen skulle trivas.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Patienterna, min sambo och mina kollegor har alla haft en betydande roll i hur jag utvecklat mitt bemötande. Min sambo, som är psykolog, har lärt mig mycket om samtalsmetodik och hur man bygger förtroende på ett effektivt sätt. Jag har även haft förmånen att arbeta med många kunniga, ambitiösa och noggranna kollegor, vars arbetssätt jag inspirerats av och gärna efterföljer.



Sophie Larsson
Specialistläkare
Höglandssjukhuset i Eksjö

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En man som hade behandlats för Hodgkins lymfom för några år sedan. Vi följde upp honom på vår trombosmottagning efter en hög idiopatisk dvt och noterade ett något högt Hb och lätt ökade monocytter. JAK 2 var positivt. Nu kom han till mig för benmärgsprov för misstänkt polycytemia vera.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

-Jag visste att jag hörde hemma i det internmedicinska fältet. När jag var student tänkte jag att endokrinologi kunde vara något. Men det föll sig så att jag aldrig hade någon placering där på internmedicinkursen, däremot hade jag en flera veckor lång placering på hematologen i Helsingborg och tyckte det var spännande. Efter AT i Eksjö när jag skulle fortsätta inom internmedicin kändes hematologi som rätt val. Mycket roligare än endokrinologi!

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Svårt att säga en person. Man lär sig och inspireras av många olika kollegor och ta med sig bra och dåliga exempel. Jag har stött på många beundrans-

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Om tio år tror jag att vi har gjort betydande framsteg inom precisionsmedicin, där diagnostik och behandling är mer individanpassade. Metoderna för att kartlägga sjukdomar har blivit mer avancerade och omfattar fler lager av analys, där transkriptomik, mer omfattande sekvensering och bredare proteomik möjligen ingår. Jag hoppas också att vi har utvecklat en mer robust infrastruktur för att på ett säkert och effektivt sätt hantera, strukturera och harmonisera de stora mängder data vi samlar in från våra patienter. Med den snabba utvecklingen inom maskininläring är jag övertygad om att vi sedermera kommer att kunna identifiera komplexa, icke-linjära samband som tidigare varit svåra att upptäcka – vilket i sin tur kan leda till mer träffsäkra diagnoser och mer skräddarsydda behandlingsstrategier.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Det absolut häftigaste med att vara hematolog är trots allt att få träffa patienter.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Jag tror att tålamod och en god empatisk förmåga är avgörande. Det handlar om att kunna identifiera var patienten befinner sig känslomässigt och ha det lugn och den uthållighet som krävs för att möta dem utifrån deras situation.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Förutsatt att de diplomatiska förhållandena mellan Sverige och Iran tillåter det, hade det varit fantastiskt att resa till mitt ena hemland, Iran, med min fem månader gamla dotter och min sambo. Där vi förhoppningsvis skulle kunna träna vår persiska och umgås med mina släktingar.

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

Låt dig inte skrämmas av all ny kunskap när du börjar! Man får trots allt inte särskilt mycket hematologi under grundutbildningen, och du är långt ifrån ensam om att känna att du "inte kan något". I den mån du har möjlighet och tid, läs gedigna läroböcker såsom Williams Hematology (som ofta finns tillgänglig online via bibliotekens inloggning). Min erfarenhet är att man minns bättre när man har läst mer djupgående, och att det kliniska

värda kollegor både på hemmaplan och på mina randningar i Linköping och Malmö t.ex. Man kommer långt med en dos sunt förnuft.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Utvecklingen med målstyrda behandlingar/precisionsmedicin fortsätter. Förhoppningsvis bättre möjligheter för äldre med myeloida sjukdomar. Det finns också hot i horisonten, som antibiotikaresistensen som om den breder ut sig kan ge stor påverkan på våra behandlingsmöjligheter.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Det är att många kollegor anser att hematologi är svårt. Det har ju blivit väldigt specialiserat, kollegorna inom internmedicin vet inte riktigt vad vi håller på med. Det är rätt enkelt att få känna sig som en expert!

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

-Man får många spännande frågor från patienter och teorier om olika samband som de upplever. Nyligen begärde en patient teleförtid för hon hade läst på ett patientforum att andra med hennes diagnos (KML) fått utskrivet läkemedel mot trötthet lite "off label" som hon kallade det. Undrar vad det var för läkemedel... lite centralstimulantia? Fick tyvärr göra henne besviken.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Det kan vara ett riktigt detektivarbete i vissa fall, man måste vara ihärdig och nyfiken. Sen har man långa relationer med patienterna, i med och motgång och det är på liv och död. Det kan vara en tung börda att bära ibland och det måste man kunna hantera. Men det är också en av sakerna som gör att det här jobbet känns extra meningsfullt.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Vi har nyligen byggt hus och har en stor tomt som till en början bestod nästan enbart av utfyllandsmassor och som vi nu försöker förvandla till en trädgård inklusive en 100 kvadratmeter stor slänt. Några månader till att gräva och plantera skulle behövas. I en annan verklighet skulle jag erbjuda mig som arbetskraft på någon litet mysigt pensionat i södra Frankrike, behöver lufta själen där emellanåt och nu var det allt för längesedan.

arbetet blir både mer stimulerande och givande i de (få) fall man har en djupare förståelse för de tillstånd man möter.

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

Lägg rejält med bedövning vid benmärgsprovet, det blir en mycket trevligare upplevelse för patienten och för doktorn.

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

Min syster. Hon bor i London så vi ses lite för sällan tyvärr. Hon blev mamma för första gången häromdagen och jag blev moster till en liten flicka så jag vill gärna åka dit och ta en kaffe snart.



Planeringen inför höstens Hematologidagar pågår för fullt.

Det som utmärker årets möte är att vi högtidligt håller att det är 50 år sedan den första allogena stamcellstransplantation utfördes i Sverige. Onsdagens program kommer därför att innehålla en tillbakablick av utvecklingen i Sverige, men även en kunskapsuppdatering om hur stamcellstransplantationer genomförs idag. Vi hoppas att få träffa många av er som genom åren har bidragit till att utveckla vården för denna patientgrupp!

Vi har även äran att välkomna Professor Fred Appelbaum som gästföreläsare på onsdagskvällen! Han har skrivit boken Living Medicine där han beskriver sitt arbete med Don Thomas, som tilldelades Nobelpriset för utvecklandet av allogena stamcellstransplantationer. En unik möjlighet, missa inte det! Skrivandet av en bok om utvecklingen i Sverige pågår med Gösta Gahrton och Hans Hägglund som ansvariga för projektet. Vi planerar för boksläpp på onsdagskvällen där föreningens medlemmar kommer att erhålla varsitt exemplar.

Programmet hoppas vi ska passa alla kollegor, från både små och stora sjukhus samt med varierande hematologisk erfarenhet. Vi bjuder på "state of the art" föreläsningar men även panelsamtal med kliniska diskussioner mellan kollegor som delar med sig av sina erfarenheter - det där som är svårt att läsa sig till. Exempelvis planeras en session om hur vi handskas med komplikationer och toxicitet efter behandling med CAR-T och bispecifika antikroppar. Vi kommer även vid årets Hematologidagar kunna fördjupa våra kunskaper inom MPN och Mb Waldenström, reflektera över det

svåra samtalet, belysa onko-kardiologi och neuropati samt lära oss mer om komplementsystemet och associerade hematologiska sjukdomar.

Som vanligt hålls under mötet en postersession. Tveka inte att skicka in abstracts, även om dessa redan presenterats på annat möte och uppmana yngre kollegor att dela med sig av sina vetenskapliga arbeten! Vi vill av ST-läkarna också få in fallbeskrivningar som anknyter till föreläsningarna. Får du ditt fall eller abstract accepterat bekostar vi resa, kongressavgift och en hotellnatt. Ämnena där vi önskar fall kommer att publiceras inom snar framtid och deadline är 30/6.

Under Hematologidagarna presenteras även årets hematologiska avhandling. Avhandlingar som försvarats mellan 1 augusti 2024 och 31 juli 2025 kan nomineras. Nominering och avhandling skickas till richard.rosenquist@ki.se senast 1/9.

Vi värnar om att ses fysiskt på Hematologidagarna - det är viktigt att utbyta erfarenheter, knyta kontakter samt få inspiration och motivation att fortsätta utveckla den hematologiska vården i Sverige. Genom att ses förenar vi nytta med nöje! Så prioritera deltagande från era arbetsplatser och boka redan nu in 1-3 oktober 2025.

Anmälan till mötet kommer att öppnas i april. Håll utkik på sfhem.se, Instagram samt i er digitala och fysiska brevlåda efter anmälningslänk och definitivt program.

Varmt välkomna!

Magdalena Kättström för utbildningsutskottet, lokalt ansvarig för Hematologidagarna i Örebro.

Två vetenskapliga projekt tilldelas medac Nordics Scientific Grant 2024

Sedan två år stödjer medac, via medac Nordic Scientific Grant, fortsatt forskning inom hematologi med fokus på allogen stamcellstransplantation. Projekt som involverar flera länder i Norden prioriteras. Ansökningarna utvärderas av en oberoende nordisk vetenskaplig kommitté.

Summan är 12.000 € och stipendiet för 2024 delas mellan två projekt:

Malin Rasmussen, M.D., Odense Universitetssjukhus, Danmark
Titel: Allogeneic Stem Cell Transplant in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma – A Population Based Intent-to-Transplant Outcome Analysis

Marja Hakkarainen, M.D., PH.D Candidate, Helsinki University Hospital, Finland
Titel: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ERCC6L2 disease

Deadline för ansökan om 2025 års Scientific Grant är den 1 oktober 2025.

För mer information:
medac.se/nyheter/stipendier

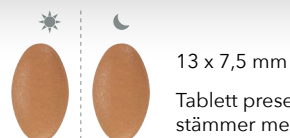


medac

www.medac.se | info@medac.se

CALQUENCE FÖR BEHANDLING AV KLL

- 2:a generationens BTK-hämmare med 6 års uppföljning i 1:a linjen¹
- >80 000 patienter i världen har behandlats med Calquence²
Patienter i kliniska studier inkluderat
- Tillverkas i Södertälje, Sverige³ 
- 1 tablett 2 gånger dagligen⁴



13 x 7,5 mm

Tablett presenterade överens-
stämmer med faktisk storlek.



Scanna för mer
information och
utbildning

▼ 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. **Varningar och försiktighet:** 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: 2024-02-16. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

Referens: 1. Sharman JP et al Blood 2023; 142 (Suppl 1): 633. doi.org/10.1182/blood-2023-174750. 2. Data on File, REF-236261. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 3. Calquence, bipacksedel, fass.se 4. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé www.fass.se.



Myelom

Utveckling av diagnostik och behandling under de senaste 60 åren med ett särskilt fokus på svensk forskning

När någon har tillfrågat mig varför jag främst sysslat med myelom har jag ärligt kunnat svara att det berodde på en slump som så mycket annat. Hematologisektionen på Sahlgrenska universitetssjukhuset hade vuxit så pass kraftigt under 90-talet så att det var dags att dela upp enheten i specialområden. Jag var yngste specialist och fick välja sist och då fanns det bara myelom kvar.

Tack vare detta har jag haft förmånen att få ta del av en utveckling som få då trodde var möjlig. Tidiga upptäckter lade grunden för den framgångsrika utvecklingen vi sett av myelombehandling under de tre senaste decennierna. Det har dock inte varit en marsch rakt fram utan lite mer som jenka där ett hopp fram följs av ett tillbaka men sedan tacksamt nog tre bestämda hopp framåt igen.

Tidiga genombrott

Redan på 30-talet utvecklade den svenske biokemisten **Arne Tiselius** elektroforestekniken med vars hjälp man kunde dela upp och identifiera proteiner. **Jan Waldenström**, legendarisk forskare och kliniker, lade sedan grunden för förståelsen av gammopatier.

Cytostatika

Redan 1962 kunde man påvisa att det alkylerande läkemedlet Alkeran hade god effekt vid myelom.

Senare samma årtionde fann man att effekten potentiades av prednisolon. Kombinationen kom att kallas MP-eller Alexanian-kur och studier visade att behandlingen gav förlängd överlevnad. Möjligen inspirerade av framgångarna inom bland annat akuta leukemier och högmaligna lymfom, följde under 70-talet en lång rad studier, oftast fas II, där olika cytostatikakombinationer prövades mot myelom. Resultaten beskrevs oftast som lovande men några signifikanta framsteg kunde inte presenteras. Tidigt på 80-talet lanserades en behandlings-

kombination som snabbt fick ett brett genomslag. Behandlingen, som fick akronymen VAD, hade tagits fram av **Raymond Alexanian** (samma person som gav namn åt MP-kurerna), tillsammans med **Barth Barlogie** vid MD Andersons Cancer Centre i Houston. En gedigen preklinisk forskning låg bakom tanken att kombinera vincristin och adriamycin i kontinuerlig infusion under 4 dygn med en mycket hög dos av kortison, 40 mg Dexametason dagligen i tre 4-dygnskur, vilket upprepades var 3:e till var 4:e vecka. Kombinationen kunde ge respons hos patienter som var helt refraktära mot alkyliserande medel och den kom att användas flitigt under en lång rad av år. Sent på 90-talet gjordes en metaanalys av ett flertal cytostatikakombinationer, inklusive VAD, som tagits fram under 70- och 80-talet och den visade att ingen av dem varit bättre än MP.

1983 publicerades data som visade att högre doser av Alkeran gav bättre effekt. Benmärgstoxiciteten satte gränsen för hur mycket man kunde ge. Genom att skörda stamceller direkt från benmärgen genom upprepade cristaaspirationer på den sövda patienten, kunde man ge höga melfalandoser som följdes av en stamcellsinfusion som kunde brygga över den grava cytopeniperioden. Behandlingen kallades för autolog benmärgstransplantation (ASCT) och flyttades under årtiondet fram från sista till första linjens behandling. Där finns den, något modifierad, kvar än idag men dess betydelse har kontinuerligt minskat.

Allogen stamcellstransplantation och annan tidig immunterapi

Under 70-talet blev allogen stamcellstransplantation en etablerad behandlingsmetod som användes vid flera hematologiska maligniteter. Genom **Gösta Gahrtons** försorg blev metoden tidigt tillgänglig i Sverige och därmed blev den också här tidigt aktuell för patienter med myelom. Man kunde visa att behandlingen kunde ha god effekt men den första entusiasmen grumlades av att transplantationsmedierad mortalitet verkade högre vid just myelom än vid andra hematologiska sjukdomar. Trots att metoden med stor sannolikhet botat en del patienter har den ändå aldrig riktigt tagit sig in i nationella eller internationella vårdprogram utan stått med som ”bör göras inom ramen för kliniska studier”. Gösta drev tillsammans med **Bo Björkstrand** ett av de mest ambitiösa projekten för att undersöka nyttan av allogen stamcellstransplantation och jämförde med ASCT¹. Som förväntat var transplantationsrelaterad mortalitet initialt högre vid allo men efter längre

uppföljning såg det ut som det blev en plåt i Kaplan-Meierkurvan för allo. Inställningen till allo förblev dock avvaktande och vi får nog leva med att vi aldrig riktigt får veta om och för vilka patienter med myelom som metoden borde ha varit ett förstahandsval. Möjligen kan man säga att allogen stamcellstransplantation vid myelom var en föregångare till de T-cellsdrivna metoder som kommit fram under senare år. Mer om dessa längre fram.

Många genombrott gjordes inom immunologisk forskning under 70-talet och man fokuserade bland annat på interferoner. Här kom också ett svenskt bidrag till forskningen genom **Håkan Mellstedt** med medarbetare som beskrev hur 4 patienter erhållit behandling med interferon alfa och att två av dessa gått i komplett remission². En bra bit in på 90-talet gjordes sedan studier med interferon alfa, främst som tillägg till övrig behandling. Man kunde visa att underhållsbehandling med interferon alfa gav förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) men påverkade inte total överlevnad (OS) varför intresset svalnade. Tolerabiliteten för behandlingen var också klart sämre vid behandling av myelom jämfört med myeloproliferativa sjukdomar. Precis som fallet är med allogen stamcellstransplantation har säkert ändå flera patienter haft nytta av behandlingen och kanske hade man kunnat finna någon subgrupp där det fortsatt gjorde nytta.

Nordiska myelomstudiegruppen (NMSG)

NMSG, som idag står för Nordic Myeloma Study Group, bildades 1987 och var från början en rent skandinavisk affär med kollegor från Norge, Danmark och delar av Sverige. Drivande från svensk sida var **Jan Westin**, **Ingemar Turesson** och **Martin Hjorth**. Syftet var att bedriva kliniska studier och man hade en ambition att få med även mindre sjukhus. Detta gjorde flera av studierna unika då man fick med upp mot 75 % av alla aktuella patienter inom upptagningsområdet, ett rekord som knappast kommer att slås. De första studierna fokuserade på det som då var hetast inom området bland annat interferon alfa³, bisfosfonater samt ASCT. Genom en studie ledd av **Stig Lenhoff** kunde NMSG visa att ASCT i första linjen var av värde men att effekten var tydligast för yngre patienter⁴. När nya läkemedel introducerades under sent 90-tal och början av 2000-talet gjorde också NMSG tidiga fas III-studier med bra representation och bidrog till att användningen av dessa medel snabbt kom i gång på alla behandlande enheter så fort de var godkända. Grup-

pen växte också till att snart omfatta hela Sverige, Finland samt Island. Nu är även Estland och Litauen medlemmar.

Thalidomid

Det var nog inte många som tippade att thalidomid, tidigare mer känt som Neurosedyn, skulle göra en återkomst och visa sig vara ett användbart läkemedel och inte bara ett avskräckande exempel på oväntade biverkningar. Bakgrunden till återkomsten var att man på 90-talet forskade mycket kring att stoppa kärnbildningen i tumörer. Preparat med antiangiogenetiska egenskaper blev därför intressanta. I stora delar av världen, bla i USA, hade Neurosedyn aldrig blivit godkänt men fanns kvar som licenspreparat och användes vid tex Bechet's sjukdom och lepra. Man kände till att ämnet hämmade kärlbildning. Kanske var det denna effekt som gav upphov till de svåra fosterskadorna. En anhängig till en myelompatient hade läst om detta och föreslog för behandlande läkare att man skulle prova thalidomid då inget annat återstod. Man gjorde detta men patienten svarade tyvärr inte på behandlingen. Det gjorde däremot patient nummer två vilket startade en febril studieaktivitet. NMSG var mycket tidigt ute med en mindre fas II-studie under ledning av **Gunnar Juliusson**⁵. Den följdes sedan upp med en placebokontrollerad fas III-studie där MP +/-thalidomid testades. Studierna visade god effekt av läkemedlet både i första och senare linjer och man noterade att överlevnaden förlängdes signifikant av thalidomid. Ett problem var biverkningarna i form av neuropati men också trötthet. Det sistnämnda blev betydligt bättre då patienterna fick ta medicinen till kvällen (varför envisas vi med att alltid ordinera läkemedel på morgonen?).

Bortezomib

2004 års Nobelpris i kemi utdelades för upptäckten av hur cellen kan reglera proteinaktivitet bland annat med hjälp av proteasomer. Flera år innan detta blev känt hade bortezomib utvecklats för att förhindra muskelsvaghet vid bl.a AIDS men tanken föddes så småningom att substansen kanske kunde ha effekt mot maligna celler. Försök gjordes på cellinjer och plasmacellerna föll ut som särskilt känsliga. Redan 2003 kom den första publikationen kring den goda effekten hos patienter som var refraktära mot alla annan behandling och 2005 fanns läkemedlet tillgängligt i Sverige. Åter var NMSG snabba på bol-len och gjorde en av de första fas III-studierna där

bortezomib gavs i 1: a linjen som konsolidering efter ASCT. Studien visade att bortezomib gav signifikant förlängning av PFS (men inte OS vid studiens slut)⁶. Viktigaste fyndet var ändå att det lönade sig att förbättra patientens behandlingssvar då det inte var någon skillnad om patienten nådde ≥ VGPR efter ASCT eller först efter konsolidering. Studien förde också med sig att varje litet sjukhus i Norden blev snabbt bekväma med att hantera preparatet vilket gjorde att användningen kom i gång fort för de godkända indikationerna.

Samarbete med andra studiegrupper

Utvecklingen av nya immunmodulerande läkemedel och proteasominhibitorer gav upphov till en lång rad av företags- och prövarinitierade studier. NMSG samarbetade med andra europeiska grupper och var med och bildade European Myeloma network (EMN). Studier gjordes också i samarbete mellan europeiska och amerikanska grupper. Inte minst testades om ASCT fortsatt skulle vara en del av första linjens behandling. Studierna visade att ASCT gav förlängd PFS, vilket europeiska grupper lyfte fram, medan de amerikanska tryckte på att det viktiga var att få ett bra behandlingssvar. Det blev alltmer fokus på MRD, minimal residual disease, vilket kunde mätas med flödescytometri eller next generation sequencing.

CD38-antikroppar

Framstegen inom immunologisk forskning på 70-talet ledde till ett febrilt sökande efter monoklonala antikroppar som kunde användas inom cancerbehandling. Koden för detta knäcktes redan på 90-talet för lymfom men när det gäller myelom var det ett litet danskt företag som var upprinnelsen till en framgångsrik myelombehandling, daratumumab. I Sverige erbjöds vi tidigt att vara med i kliniska prövningar och jag är rätt säker på att det var **Hareth Nahi** som inkluderade de första svenska patienterna i Huddinge. Behandlingen var då betydligt mer dramatisk och bl.a var trombocytopeni ett stort bekymmer vid behandling av dessa svårt sjuka patienter. Detta hade man också sett i djurförsök vilket skapade oro. Det var inte långt ifrån att projektet lades ned men så fick man in nytt riskkapital och kunde fullfölja studieprogrammet.

Behandlingskombinationer

Något som ibland fördröjt introduktionen av nya kombinationer av myelomläkemedel i svensk

sjukvård är att det varit svårt att kunna få en rimlig hälsoekonomi då flera förhållandevis dyra preparat skall ges tillsammans. Nu har läget ändrats helt med utgående patient så kombinationen Dara-VRD (daratumumab, bortezomib, lenalidomid och dexametason) är godkänt i Sverige redan i första linjen till alla patienter som behandlande läkare bedömer har nytta av behandlingen. När International Myelom Working Group (IMWG) gjorde en sammanställning sommaren 2024 var vi i stort sett det enda landet i Europa med denna möjlighet.

T-cellsterapier

Redan på 80-talet föreslogs att bispecifika antikroppar, dels riktade mot ett antigen på målcellen dels mot CD3 på T-celler, kunde vara en ny strategi vid behandling av maligniteter. Det dröjde ganska många år innan de första antikropparna togs i kliniskt bruk och när det gäller myelom har vi haft tillgång till denna terapi under några år. Först bara inom ramen för kliniska studier och inom så kallade compassionate use programs (CUP). Återigen har vi varit ganska flitiga i Sverige med att delta i dessa studier och det finns till och med en svensk publikation med real world data från patienter som behandlats inom CUP⁷. Just nu finns två preparat som är godkända och kan användas i Sverige.

CAR-T är en annan form av T-cellsdriven behandling som också visat goda resultat hos patienter med mycket avancerat myelom. Denna terapi är ännu inte godkänd för myelom i Sverige. Den kommer endast att ges på transplantationsenheter på regioncentra och det finns en kapacitetsbrist av att framställa T-celler ännu. Det mest troliga scenariot för de närmsta åren är därför att vi kommer att se en påtaglig ökning av användningen av bispecifika antikroppar vilka kan användas på de flesta enheter som tar hand om myelompatienter.

Svenska myelomforskare i världen

Ute i världen har vi också forskare och kliniskt verk-samma läkare som fått sin hematologiska skolning i Sverige. **Ola Landgren** kom till NIH som post doc och har sedan blivit kvar i USA. Han är nu chef för myelomprogrammet på Sylvester Comprehensive Cancer Centre i Miami där han ägnar sig åt kliniskt arbete samtidigt som han bedriver både preklinisk samt klinisk forskning. Ola har bla visat att myelom alltid föregås av MGUS⁸. Detta gjordes genom att man analyserade sparade serumprover från patienter som utvecklat myelom och som deltagit

i ett cancerscreeningprogram. Ett annat mycket intressant projekt var när man visade att den högre incidensen av myelom hos afroamerikaner sannolikt beror på en ökad hereditär risk⁹. Man undersökte serum från män i Ghana och kunde påvisa att prevalensen av MGUS var klart högre i denna population samt också sågs vid yngre åldrar. Fynden talar för att den ökade risk för myelom som ses bland afro-amerikaner jämfört med andra etniska grupper främst är genetiskt betingad.

På senare år har Olas grupp gjort flera studier där man letar efter genetiska riskmarkörer för myelom genom att använda tekniker som helgenomskeven-sering och singel-cell RNA. En mycket stor insats som Ola gjorde 2024 var att han ledde det arbete som fick ODAC (Oncology drugs advisory committee) att ge tummen upp för att MRD skall kunna få tjäna som en surrogatmarkör för överlevnad i myelomstudier. Eftersom PFS och OS har förbättrats så påtagligt tar det idag lång tid innan man kan påvisa effekt av en ny behandling. Det finns mycket data som tyder på att tidigt uppmätt MRD-negativitet förutspår förlängd PFS och OS. Detta kommer därför att kunna medföra att utvecklingen kan skyndas på när det gäller fortsatt utveckling av myelombehandlingar.

En av Olas doktorander var **Sigurdur Kristinsson**. Han utbildade sig till hematolog vid Karolinska samt gjorde där sin avhandling (vilken fick pris för årets bästa hematologiska avhandling 2009) som bla handlade om MGUS som riskfaktor för annan sjuklighet¹⁰. Sigurdur har nu återvänt till Island. Där leder han projektet IstopMM (Iceland screens, treats or prevent mutiple myeloma) som går ut på att erbjuda alla som är födda 1975 eller tidigare att vid en vårdkontakt också kontrollera en serumelfores. De som kan klassas som MGUS delas sedan upp i 3 grupper, en som inte följs ytterligare, en som följs på konventionellt sätt samt en som följs mycket noga. Studien kommer bland annat att leda till att vi får en mycket klarare bild av hur vi skall hantera MGUS och asymtomatiskt myelom. Tidigare studier har varit oerhört mycket mindre, ofta retrospektiva och haft en tung bias då de flesta med MGUS har upptäckts för att man gjort en utredning där man redan överväger en plasmacellssjukdom. Jag träffade en av Sigurdurs doktorander på ett myelommöte och doktoranden förklarade glatt att han skulle smula sönder alla Sigurdurs tidigare fynd då denna bias kunde utraderas i det aktuella forskningsprojektet.

Framtida forskning

Trots den snabba utvecklingen inom myelom-behandling verkar inte utvecklingstakten för nya terapier sakta ned. Det pågår många kliniska studier och den nuvarande ordföranden för den svenska myelomgruppen **Markus Hansson**, leder tex en studie där CAR-T testas uppfrent. I Sverige finns också en lång tradition att använda våra väl utbyggda register för att få fram viktiga så kallade real world data. När det gäller myelom är möjlig-heterna till sådan forskning mycket goda i Sverige då uppgifter om alla myelompatienter diagnosti-cerade efter 1 januari 2008 samlas i ett nationellt myelomregister. Under ledning av registeransvarig, **Cecilie Hveding**, tas nu en hel del intressanta data fram. En extra krydda till detta är att vi också har en nationell myelombiobank så det finns möjlighet att koppla basal biomedicinsk forskning till aktuella patientdata.

Fortsatt återstår en hel del arbete att göra innan vi kan betrakta myelom som en mer harmlös sjukdom. Även om vi har många behandlingar att tillgripa så drabbas fortsatt en del patienter av mer aggressiva former vilket medför att patienten "gör slut" på tänkbara behandlingar inom bara några år. Jag vill därför avsluta med av att rekommendera myelomforskning till yngre kollegor som just påbör-jat sin hematologiska bana. Inte för att myelom är det enda som finns att välja på utan för att det är så stimulerande och angeläget.

Ulf-Henrik Mellqvist
Docent, överläkare, Borås

Referenser

1. Gahrton G et al Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation

in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study Blood. 2013 Jun 20;121(25):5055-63.

2. Mellstedt H et al Interferon therapy in myelomatosis. Lancet. 1979 Feb 3;1(8110):245-7.

3. Westin J et al. Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. Cooperative Study Group. Br J Haematol. 1995 Mar;89(3):561-8.

4. Lenhoff S et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. Blood. 2000 Jan 1;95(1):7-11.

5. Juliusson G et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. Br J Haematology 2000 Apr;109(1):89-96.

6. Mellqvist UH et al. Bortezomib ´consolidation after auto-logous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. Blood 2013 Jun 6;121(23):4647-54.

7. Uttervall K et al. Effectiveness and infectious complications of BCMA T-cell engagers in treating multiple myeloma: Real-world evidence from Sweden. Br J Haematol. 2014 Mar;164(5):684-93.

8. Landgren O et al. Monoclonal gammopathy of unde-termined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009 May 28;113(22):5412-7.

9. Landgren O et al Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. Mayo Clin Proc 2007 Dec;82(12):1468-73.

10. Kristinsson S. Population-based studies on familiarity and prognosis in patients with monoclonal gammopathies. Vetenskaplig avhandling 2009.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Elvar Hansson, Stockholm, Erika Häggström, Göteborg, Hjalmar Ingólfsson, Solna, Christian Kjellander, Stockholm, Hani Saghir, Göteborg, Johan Wågerman, Stockholm. Associerade: Natsinet Gebremariam, Sebia, Fredrik Jerhammar,

Vertex, Afsaneh Safari Nasab, Sebia, Judit Svensson Arvelund, Forskare, Linda Wiman, GSK, Fariba Zare, Sebia. Ansökan om medlemskap görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/ Adressändringar maila maria@profilera.se.

NT-rådet
rekommenderar¹

För behandling av
aggressiva B-cellslymfom
i andra och tredje linjen.

Breyanzi
(lisocabtagene maraleucel)
SUSPENSION
FOR IV INFUSION

SWEDISH
MPN GROUP



ETT... BÄTTRE ALTERNATIV

Bättre effekt i 2:a linjen än
standardbehandling^{*2}

Progressionsfri överlevnad 36 mån

Breyanzi

50,9%

Standardbehandling

26,5%

(HR 0,442, 95% KI 0,279-0,639)

** Immunokemoterapi följt av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd*

Få allvarliga CAR-T specifika biverkningar³

Cytokinfri sättningsyndrom

Grad 3 | Grad 4/5

1% | 0%

Neurologisk toxicitet

Grad 3 | Grad 4/5

4% | 0%

För behandling av vuxna, med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), höggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom grad 3B (FL3B), som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunterapi, samt för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL, PMBCL och FL3B efter två eller flera linjer systemisk behandling.⁴

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Breyanzi® (lisocabtagene-maraleucel) 1,1-70 × 10⁶ celler/ml / 1,1-70 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion. Breyanzi innehåller CAR-positiva viabla T-celler (CD8+ och CD4+ celler) i en definierad sammansättning som riktar sig mot CD19. Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL08

Indikation: Breyanzi är avsett för behandling av vuxna, med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), höggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom grad 3B (FL3B), som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunterapi.

Breyanzi är avsett för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL, PMBCL och FL3B efter två eller flera linjer systemisk behandling.

Breyanzi är endast avsett för autolog användning. Behandlingen består av en engångsinfusion.

Förbehandling med lymfocytreducerande kemoterapi bestående av cyklofosfamid och fludarabin ska ges.

Kontraindikationer: Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapi måste beaktas. Överkänslighet mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: Patienter ska kontrolleras på kliniken 2-3 gånger under den första veckan efter infusionen för tecken och symptom på cytokinfri sättningsyndrom (CRS), neurologiska symptom, inklusive immuneffektorcell-associerat

neurotoxicitetssyndrom (ICANS), och andra toxiciteter samt därefter övervakas i minst 4 veckor efter infusionen enligt läkarens bedömning.

Cytokinfri sättningsyndrom (CRS) inklusive dödliga eller livshotande reaktioner, kan inträffa. En dos av tocilizumab per patient måste finnas på kliniken innan infusionen ges och ytterligare en dos inom 8 timmar från varje föregående dos.

Neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), som kan vara dödliga eller livshotande, kan inträffa.

Infektioner: Breyanzi ska inte administreras till patienter med kliniskt signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sjukdom. Febril neuropeni har observerats. Profylaktiska antimikrobiella läkemedel bör administreras enligt rådande riktlinjer.

Viral reaktivering kan inträffa hos immunsupprimerade patienter. HBV-reakivering kan inträffa hos patienter som behandlas med läkemedel riktade mot B-celler. Screening för CMV, HBV och hiv ska utföras innan celler samlas in för tillverkning.

Långvariga cytopenier kan förekomma och blodvärden ska övervakas före och efter infusion med Breyanzi.

Hypogammaglobulinemi: B-cellsaplasia, som leder till hypogammaglobulinemi, kan förekomma. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta. Immunglobulinnivåer ska övervakas efter infusion och hanteras enligt kliniska riktlinjer inklusive försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotikaproylax och/eller immunglobulinsättning.

Sekundära maligniteter kan förekomma, och T-cells maligniteter har rapporterats, vissa med dödlig utgång. Patienter ska övervakas under resten av livet.

Tumörlyssyndrom kan inträffa hos patienter som behandlas med CAR T-terapi. För att minimera risken för TLS ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före infusion. Tecken och symptom på TLS ska övervakas och hanteras i enlighet med kliniska riktlinjer.

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi som kan bero på dimetylsulfoxid.

Breyanzi rekommenderas inte till patienter som har genomgått allogen stamcellstransplantation och som har aktiv akut eller kronisk GVHD.

Interaktioner: Efterföljande behandling med anti-EGFR-antikroppar kan påverka beständigheten av Breyanzi (CAR T-cellerna). Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Breyanzi-behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

Förpackning: 5 ml injektionsflaskor

Övrig information: Rx, EF. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé 23 augusti 2024.

Bristol Myers Squibb, tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

 Bristol Myers Squibb®

2009-NOR-2400001 sept 2024



2024 MPN Day

18 Oct 2024, Karolinska, Stockholm

Rapport från MPN gruppsmöte

MPN gruppen hade sitt årliga möte i Oktober på NKS. Tyngdpunkten låg på grundvetenskapliga och kliniska studier.

Stefan Scheduling (Lund) berättade om den första humaniserade in-vivo modellen av PMF. Arbetet beskrivs i detalj i artikeln om svenska presentationer på ASH i detta nummer av OHE. I korthet skapas ossikler under huden på möss genom implantation av mesenkymala stamceller, och TPO transducerade humana CD34+ introduceras därefter i dessa. Histologi i ossikler efter 8 veckor visar en hög cellhalt och grad 2 fibros. Framtida studier av cellkomposition, genexpressionsförändringar och behandling med olika läkemedel planeras.

Axel Rosell (Stockholm) redogjorde för studier av neutrophil extracellular traps (NETs), ett av neutrofi-

av trombocyter. Interleukin-1-receptorblockad och JAK-hämning kan mildra överdriven NET-bildning



lernas redskap för att avliva bakterier. Ökade nivåer av NETs har påvisats vid en rad maligniteter. Axel har funnit att H3Cit-DNA (en markör för NETs) är en oberoende prediktor för ockult cancer hos patienter med VTE och förhöjd vid cancerassocierad VTE, vilket tyder på att H3Cit-DNA potentiellt är en

användbar diagnostisk markör för cancer hos patienter med VTE och att förhöjd NET-bildning är ett kännetecken för cancerorskad VTE (J Thromb Haemost 2023;21:3166-3174). Cancerceller kan prima neutrofiler mot NET-bildning genom frisättning av lösliga mediatorer, såsom interleukin-8, och aktivering

1. NT-rådet rekommendation 14 juni 2024, 2. Abramson JS et al. HemaSphere. 2024;8(S1):377-378, 3. Abramson JS et al. Blood. 2023;141(14):1675-168, 4. Breyanzi produktresumé www.fass.se

eller protrombotiska effekter av NET vid cancer i djurmodeller. När det gäller situationen vid JAK2 + MPN hos människa är bilden oklar, vid CALR och MPL muterad sjukdom finns inga data ännu. I djurförsök med JAK2 muterade möss ses en ökad bildning av NETs som associerar till trombosstorlek i inducerad trombosmodell. Andra studier har visat att trombocyter triggar NETs till trombosbildning i mus. Hos människa är bilden mer divergerande, Wolach (Sci Transl Med 2018;10:8292) har visat att människor med JAK2+ CHIP har påtagligt högre NETs nivåer i blod, medan Masaretti (Br J Haematol 2023;202:318-327) inte fann några skillnader mellan MPN patienter och kontroller. Däremot sjönk nivån efter IFN behandling och även, men i mindre utsträckning, efter HU behandling.

Ingrid Lundahl (Stockholm) visade observationer från en ambitiös studie där blodprover samlas från ca 200 MPN patienter vid diagnos och 3,6 och 12 månader därefter. Slutligen planeras årlig provtagning upp till 8 år efter diagnos. ROTEM analys av ett litet antal patienter och kontroller visar preliminärt en lång rad variabler som skiljer sig åt såsom clot kvalitet och aktiveringsväg. En invändning från åhörarna var att kontroller inte var åldersmatchade och de utgjordes av människor under utredning och därför kanske inte representativa friska individer. Detta kommer säkerligen åtgärdas när projektet fortskrider och mer mogna data finns.



Anneli Enblom-Larsson (Luleå) visade data från sin nyligen publicerade studie (Br J Haematol 2024;204:1740-1751). Med hjälp av flera svenska sjukvårdsregister bedömdes 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 påvisades 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. Resultaten av Annelie's motsvarande studie av PMF finner du i ASH rapporten.

Dagens inbjudne key-note speaker var professor **Joachim Göthert** från Essen för att tala om bomedemstat. Göthert's grupp var den första att kartlägga betydelsen av Lysin (K)-specifikt dement

tylas 1A (LSD1/KDM1A; Sprüssel Leukemia 2012; 26:2039-51). LSD1 hade vid den tiden identifierats som ett potentiellt terapeutiskt mål vid solida tumörer. De potentiella biverkningarna av en LSD1-hämmande terapi var dock oklara. I arbetet visades med en nyligen etablerad in vivo knockdown-modell att LSD1 representerar en central regulator av hematopoetiska stam- och progenitorceller. LSD1 knockdown (LSD1-kd) utökade progenitorer genom att förbättra deras proliferativa beteende. LSD1-kd ledde till en omfattande expansion av granulomonocytiska, erytroida och megakaryocytiska progenitorer. Däremot hämmades terminal granulopoies, erytropoes och trombocytoproduktion påtagligt. Det enda undantaget var monopoies som främjades av LSD1-brist. Vidare sågs att granulocytopeni, monocytos, anemi och trombocytopeni var reversibla efter LSD1-kd-avslutning. Hämmningen av trombopoies ledde till studier av en LSD1 hämmare, bomedemstat, vid MPN. Den påvisade expansionen av progenitorer kan eventuellt öppna för studier av LSD1 hämning vid dålig mobilisering av perifera stamceller.

Göthert presenterade på ASH 2022 resultatet av en global, öppen fas 2b-studie av bomedemstat som togs en gång dagligen i 24+ veckor hos patienter med ET som var resistent mot eller intolerant mot minst en standardbehandling. Det primära effektmåttet var minskning av trombocyter till $< 400 \times 10^9/L$ i frånvaro av nya tromboemboliska händelser. Exploratoriska endpoints inkluderade förändringar i frekvenser av mutanta alleler (VAF). Bland de patienter som behandlades ≥ 24 veckor hade 95 % (61/64) minskat trombocytantal till $\leq 400 \times 10^9/L$ utan nya tromboemboliska händelser, inom en mediantid på 10 veckor. Under de första 48 veckorna drabbades fyra patienter en tromboembolisk händelse (1 LE, 2 TIA och 1 övergående global amnesi). Av de 14/73 (19 %) patienter som dag 1 hade LPK $>10 \times 10^9/L$, hade 100 % behandlade i ≥ 24 veckor minskat LPK till $< 10 \times 10^9/L$; medel Hb förblev stabilt. Hos patienter med baseline MPN-SAF TSS >20 (28/73) uppvisade 78 % (18/23) en förbättring vid vecka 24, och med 52 % (12/23) hade en förbättring ≥ 10 poäng. Bland alla patienter (n=73) var de vanligaste biverkningarna oavsett orsakssamband dysgeusi (55 %), förstoppning (38 %), trombocytopeni (34 %) och artralgi (27 %). Dysgeusi är en för oss ny biverkan som kan yttra sig som att "kaffe smakar som bensin", vilket förstås kan komma att försvåra dubbel-blindstudier. Rådet var att ta medicinen till natten vilket kan minska

besvären. Tjugofyra patienter rapporterade allvarliga biverkningar (SAE), med relaterade händelser (per PI) hos 4 patienter. Tjugoen patienter avbröt behandlingen, 11 på grund av biverkningar (3 för dysgeusi), 7 försökspersonens beslut, 1 PI-beslut, 1 sjukdomsprogression och 1 orelaterad död på grund av aspirationspneumoni. Vid vecka 24 återstod 86 % av patienterna i studien och 75 % vid vecka 48. Vid vecka 24 hade 39 av 46 (85 %) av de utvärderbara patienterna en minskning av driver-VAF. De största förändringarna i VAF inträffade märkligt nog hos patienter med celler som var homozygota för drivande mutation.

Dessa data ligger bakom starten av två världsomspännande Fas 3 studier, en mot BAT vid R/R ET sjukdom och en mot HU vid tidigare obehandlad ET sjukdom. Svenska centra kommer glädjande att medverka i båda dessa, så om du har en kanske fr a svårbehandlad patient hör av dig till din regionsansvarige kollega för information var patienten kan inkluderas. Studier pågår också vid PV i USA, UK och Australien men inga data har presenterats ännu.

Undertecknad berättade om EHA:s MPN-WP studier av unga MPN patienter. Under ledning av **Claire Harrison** och **Jean-Jaques Kildjian** har **Marta Sobas** (Polen) och **Jean-Christophe Ianotto** (Frankrike) lett arbetet. Den första studien publicerades 2022 (Sobas Blood Adv 2022;6:5171). Data om oselektade patienter diagnostiserade före 25 års ålder inkluderade från 38 centra i 15 länder inkluderade 444 patienter, med medianuppföljning 9,7 år. 49 (11,1 %) hade en historia av trombos vid diagnos, 49 nya trombotiska händelser registrerades (1,16 % patient per år), perihepatiska ventromboser var vanligast (47,6 % venösa händelser). Nya hemorragiska händelser inträffade hos 44 patienter (9,9 %, 1,04 % pat/år). Sjukdomstransformation inträffade hos 48 patienter (10,9 %, 1,13 % pat/år), vanligtvis till myelofibros (7,5 %) med splenomegali som en ny riskfaktor för transformation vid essentiell trombocytemi (p= 0,000). Åtta dödsfall (1,8 %) registrerades, 3 efter allogen stamcellstransplantation. Således var trombosrisk avsevärt högre än i tidigare mindre studier.

Jean-Christophe presenterade på ASH 2023 en uppföljande analys av inverkan av behandling. Patienterna klassificerades efter den första cytoreduktiva behandlingen de fick eller ingen cytoreduktion (NoCYTO). De viktigaste effektmåten var

trombosfri överlevnad (TFS) och, för dem som fick minst 2 års behandling myelofibrosfri överlevnad (MFS). 348 patienter (278 ET, 70 PV) inkluderades med medianåldern 20 år vid diagnos. Medianuppföljningen var 9 år (4-15). Totalt startade 237/348 (68 %) en cytoreduktiv behandling. Första behandlingen var hydroxikarbamid (HU) hos 126 pat (100 ET, 26 PV), IFN gavs till 55 pat (33 ET, 22 PV), anagrelid (ANA) till 52 pat (51 ET, 1 PV) och annan beh till 4 (1 ET, 3 PV). 111 pat (32 %) fick inte cytoreduktion (93 ET, 18 PV). Orsaken till att behandlingen inledades var trombotisk händelse hos 32 (24 ET, 8 PV), trombocyter $> 1000 \times 10^9/L$ hos 96 poäng (87 ET, 9 PV), MPN-relaterade symtom hos 12 (7 ET, 5 PV) och annat/okänt för 97 (67 ET, 30 PV). Tioårig TFS var 87 %. I multivariatanalys var förhöjt LPK ($> 11 \times 10^9/L$) associerad med högre trombosrisk (HR 2,8, $p=0,01$) och splenomegali med lägre risk (HR 0,2, $p=0,04$). I lågriskgrupp enligt ELN sågs ingen fördel för cytoreduktion. Tioårig MFS var 95 % totalt. I multivariatanalys var CALR-mutation (HR 6,0, $p<0,05$) och trombos vid diagnos (HR 3,8, $p=0,02$) associerade med ökad risk av MF-progression totalt. Slutligen undersöktes effekten av cytoreduktiv terapi på MF-progression. Totalt sett var 10 år och 20 år MFS för IFN 100 %, för HU var MFS 93 respektive 74 %, för ANA var MFS 92 respektive 73 %. Log-rank test som jämförde IFN med annan behandling (HU, ANA eller NoCYTO) var signifikant till fördel för IFN ($p=0,046$). Sammanfattningsvis visades att tidig initiering av cytoreduktion hos lågriskpatienter inte påverkar TFS och att valet av läkemedel inte påverkar TFS hos högriskpatienter. Data visar även att IFN jämfört med andra cytoreduktiva medel ger betydligt bättre MFS än andra behandlingar. Dessa resultat stöder användningen av IFN som ett för närvarande tillgängligt



sjukdomsmodifierande medel för att förbättra MFS på lång sikt.

Mathilde Egelund

(Köpenhamn) berättade om en studie som potentiellt kan underlätta den dagliga verksamheten för både primärvårdsläkare och hematologer. Då arbetet inte är publicerat kan endast en ytterst kort beskrivning ges. Vad det handlar om är en mycket omfattande genomgång av blodprover i Danmark med externa kohorter för validering. En maskininlärningsmodell har skapats som förutsäger hematologiska maligniteter med hjälp av CBC, ålder, kön och CRP. Detta har omvandlats till ett exporterbart prediktivt verktyg med god förmåga att förutsäga risken för en kommande blodmalignitet.

Christen Lyckegard Andersen

(Köpenhamn) ledde en diskussion om möjliga dansk-svenska samarbeten. Bland dessa kan nämnas en IFN-stopp studie hos patienter med CHR och låg

VAF, och olika registerstudier. En annan studie som planeras i Danmark är långtidseffekter av IFN med jämförelse av hälso/sjukvårdsanvändning jämfört med kontroller, långtidsbiverkningar, riskfaktorer för komplikationer. I Danmark finns ett MPN register som innehåller 7500 pat varav 15-20 % behandlas med IFN, och i Sverige har vi ca 1000 patienter.

Yuliya Leontyeva (tidigare KI, nu USA) talade på en inte helt välfungerande länk varför detaljer var svåra att uppfatta. Studien gäller förlust av förväntat liv hos MPN patienter jämfört med åldersmatchade kontroller. Hon har analyserat 8771 MPN pat > 50 år diagnosticerade mellan 2002-2021. Vid 55 års ålder är den förväntade återstoden av livet 26 år för kvinnor och 23 år för män bland patienterna. Vid diagnos senare i livet ses ingen skillnad mellan könen. Totalt sett förlorar en MPN pat ungefär 4 år av liv de första 15 åren efter diagnos.



Marie Lindgren (Kalmar) meddelade oss om den nu för alla kända bristsituationen av Pegasys och förslag om hur detta kan hanteras. Detaljer om detta har publicerats på SFH:s hemsida.

Peter Johansson (Göteborg) redovisade kommande kliniska prövningar i Sverige. De som nu är aktuella är bomedemstat studierna som nämnts ovan med 2 centra i R/R studien och 5 centra i studien av tidigare obehandlade patienter.

Erik Ahlstrand (Örebro) berättade att Abbvie lagt ned hela sitt utvecklingsprogram av navitoclax inom hematologi, studier där ett fåtal svenska pat medverkat. Skälen till detta är ej kända.

Slutligen hade gruppen sitt formella årsmöte. Stefan Scheduling valdes till ny ordförande, Anna Ravn-Landtblom kvarstår som sekreterare, Marie Lindgren som kassör och Erik Ahlstrand som INCA ansvarig. Gruppen är såsom tidigare öppen för alla med ett intresse av MPN sjukdomar, vare sig grundvetenskapligt eller kliniskt. Ett större möte tillsammans med nordiska MDS gruppen planeras preliminärt hösten 2025.

Red.

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 250531




Cathrine Everts Forskningsstiftelse

EN VÄG FRAMÅT I BEHANDLING AV KLL¹

- BTK-hämmaren som visat signifikant bättre PFS vs ibrutinib vid behandling av R/R KLL^{1,2}
- Lägre frekvens av behandlingsavbrott vid R/R KLL till följd av kardiologiska biverkningar vs ibrutinib^{1,2}



* Vid en medianuppföljning på 29,6 månader var Brukinsa[®] överlägsen ibrutinib med avseende på prövare bedömd PFS (87 vs. 118 förekomster av sjukdomsprogression eller död; riskkvot, 0,65; 95 % konfidensintervall [CI], 0,49 till 0,86; P = 0,0024).^{1,2}

[†] Antal behandlingsavbrott till följd av kardiologiska biverkningar. Brukinsa[®]: 1 patient (0,3%, n=324); ibrutinib: 14 patienter (4,3%, n=324)²

R/R = Relapsed/Refractory; KLL = Kronisk Lymfatisk Leukemi; BTK = Bruton's Tyrosine Kinase; PFS = Progression Free Survival

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad 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 recidiverande 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. Asym-tomatiskt 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 koagulationshäm-mande eller trombocyttaggregationshämmande behandling vid samtidig administrering av BRUKINSA. Överväg nyttan och risken med utsättning av zanubrutinib i 3 till 7 dagar före och efter kirurgi beroende på typen av ingrepp och risken för blödning. Fatala och icke-fatala infektioner (däribland bakteriella, virala och fungala infektioner, eller sepsis) samt opportunistiska infektioner har förekommit. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positiv hepatit B-serologi. Patienter ska övervakas och hanteras enligt de medicinska standarderna för att förhindra hepatit B-reakivering. Överväg profylax i enlighet med vårdstandarden hos patienter som löper ökad risk för infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas på lämpligt sätt. Cytopenier av grad 3 eller 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporterades, och under behandlingen med BRUKINSA ska fullständigt blodcellsantal övervakas månatligen. Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, och patienterna ska rekommenderas att använda solskydd. Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska ma-ligniteter, 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. Tumörlyssyndrom 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 urinsyraniivåer 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 plasmakon-centrationerna 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 T3B0, Irland.

Referenser: 1. SPC Brukinsa. 2. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak, M. et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;26;388(4):319-332.



Konsten vid ingång 100/101, Akademiska Sjukhuset

Sedan 2020 håller hematologin på Akademiska till i den nybyggda byggnaden på Uppsalaåsen "Ingång 100/101". Byggnaden omfattar över 60 000 kvm och här ryms förutom över 350 konstverk och hematologen även onkologen, njurmedicin, gastroenterologen, reumatologen, operation och nuklearmedicin. Efter sedanvanligt stök med legionella i vattenledningarna och förseningar har hematologin funnit sig väl till rätta och trivs nu bra i den nya byggnaden. Konsten är i högsta grad närvarande och personligen ger mig byggnadens arkitektur och de konstverk jag passerar dagligen små doser av skönhet och eftertänksamhet.

Tre verk är mina personliga favoriter:

"Talande scen", ett bord fyllt med konstobjekt, väcker nyfikenhet. Jag kommer ihåg första gången min dotter besökte min arbetsplats, hon drogs instinktivt till hunden som är gömd under bordet. Ett konstverk som inte bara är vackert utan som är gjort för att gå nära och upptäcka.

"Bodymap" ett stort hängande utomhuskonstverk som alla patienter med fönster mot innergården ser ut över. Likt en mobil som hänger fritt i luften väcker den associationer både till DNA, nervceller och alldeles för komplicerade vetenskapliga diagram.

"Äppelträdet blommar" av **Gunnar Larsson** är placerad i korridoren utanför vår avdelning. Här ser man ibland patienter sitta med anhöriga eller ensamma en stund för att komma bort från

avdelningen. Det brukar slå mig hur mycket friskare de ser ut bara de kommer bort från sin sjukhussäng och verkets varma glada färger förstärker känslan.

Daniel Moreno Berggren



I följande text beskriver **Eva Rosengren**, som var projektledare för konsten vid ingång 100/101, några av de verk som vi Uppsalahematologer har omkring oss.

Ett sjukhusbesök sker av många olika anledningar, men det är alltid lika viktigt att känna sig välkommen och omhändertagen vilket i slutändan kan vara avgörande för helhetsupplevelsen av vården. På Akademiska sjukhusets Ingång 100/101 är tanken att var man än rör sig i huset alltid ska kunna ta del av konst. Måleri, glas och fotografi bildar tillsammans en berikande miljö som kan ge tröst och vila på samma gång som möten med olika konstnärliga uttryck kan uppstå. Tanken är att skapa en rik miljö där konsten finns med över hela byggnaden, i alla korridorer, på alla plan i hela huset, finns det konst av hög konstnärlig kvalitet att ta del av som en mänsklig, humanistisk rättighet i ett demokratiskt samhälle.

Ett bord fyllt av gestaltade berättelser genom konstnär **Astrid Göransson**, "**Talande scen**" möter i entréhallen. Varje konstobjekt i sig representerar en berättelse vilka samlats på ett stort ekbord. Olika yrkes-

kompetensers och inte minst patienternas tankar vilka konstnären lyssnat på och gett form. En av de många berättelserna på bordet är ett vindlande rep gjutet i brons som ligger ihoprullat i en hög. Repet som ringlar sig ner från bordet beskriver hur ett rep kan fungera som ett humanistiskt hjälpmedel.

Vid ett besök där en patient kan behöva genomgå en magnetkameraundersökning får en medföljande person stanna i väntrummet. Men om det finns ett rep att hålla i ena ändan kan repet rullas ända in till patienten vid magnetkameran som kan hålla i den andra ändan. En känsla av samhörighet, en upplevelse som konst kan förmedla.

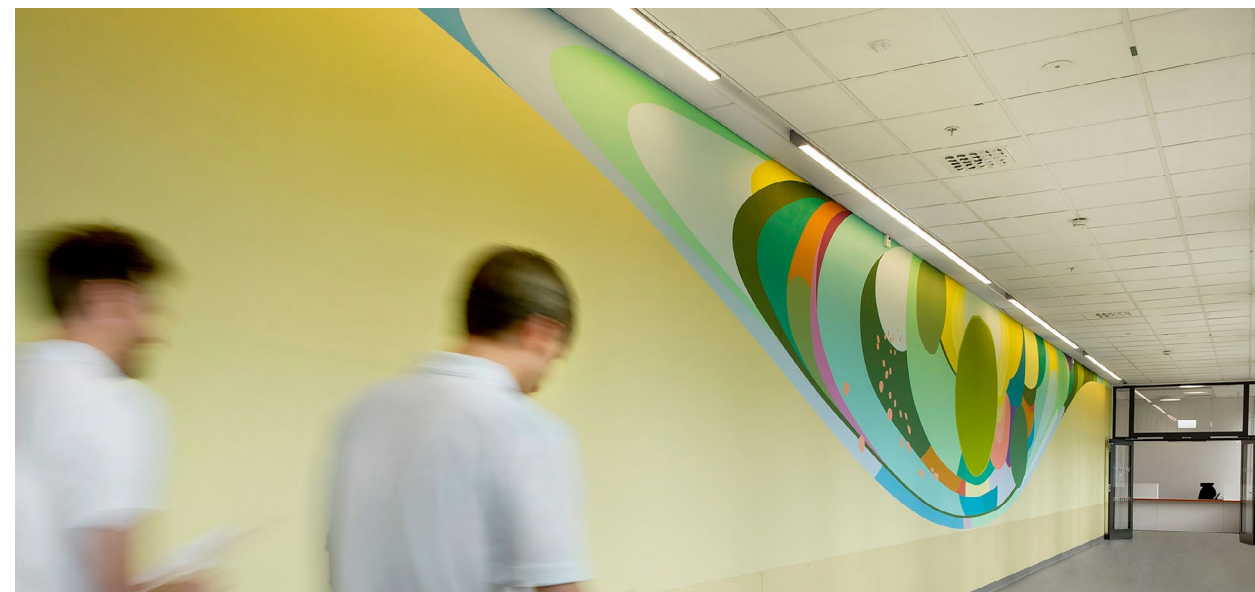
Att vara sjuk kräver styrka och en stund för enskilda tankar, en andningspaus kan vara viktig för att orka kämpa vidare. I det lugna rum som finns i anslutning till entréhallen bildar konst och arkitektur en omslutande helhet där tegelväggarnas rasterverkan låter solljus och skugga forma rummet. Tillsammans med den stora väv i ofärgade, historiskt insamlade lingarner av konstnären **Andreas Erikssons** "**Weissensee no.4**" skapas i rummet en tillåtande och samtidigt kontemplativ atmosfär.



Foto: Karin Alfredssons

I hisshallarna som leder patienter, besökare och personal runt i huset finns stora orienterande fotografier på varje plan. Bilderna gör att man kan känna igen "sitt eget" fotografi vid den "egna" avdelningen. En medföljande mamma kontaktade en av konstnärerna för att berätta om betydelsen av det storslagna fotografi av vild natur ur **Karin Alfredssons** "**Västerhavet**" som hänger mitt emot hissarna på väg mot strålbehandlingen. Mamman förmedlade till konstnären hur det dagliga mötet med konstverket fick henne att känna hopp och en påminnelse om ett liv utanför, bortom sjukdom.

I den långa korridoren längs fasaden på entréplanet har konstnären **Malin Holmberg** målat längs hela sträckningen. Genom målningen "**Jag kastade en sten i dammen och nu ligger den där och kisar mot solen**" har korridoren blivit en färgresa att följa i delar under vandringen längs korridoren. En del av konstens funktion i den offentliga miljön kan vara att få med sig något som lagras och registreras omedvetet, medan andra gånger kan konst mer aktivt upplevas och kan ibland ge starka reaktioner.





I den stora centrala gårdens luftrum hänger konstnär **Sirous Namazis** verk **"Bodymap"** som en stor DNA-struktur att följa från alla våningsplan och avdelningar runt om i byggnaden. På nära håll är delarna, hämtade ur medicinsk litteratur, urskiljbara, medan de stora cirkelarna på längre avstånd ses som överlappande former vilka blir mer abstrakta i sitt uttryck.

I ett av byggnadens alla väntrum hänger modeller i skala 1:20 där skulpturerna mer liknar knypplade spetsar vilket ger ett helt annat uttryck än den stora skulpturen hängande i innergårdens luftrum. Storlek och skalor som förändrar uttryck är inte minst något både forskare och kliniker i huset är vana att hantera genom sina mikroskop och skärmar.



I personalrum och studentmatsalar i husens gavlar med ett rikt dagsljus från stora träfönster har ett konstprojekt samarbetat med inredningens solavskärmande gardiner. Då byggnadens långa fasader till största delen har patientrum med mycket dagsljus är personalen ofta hänvisad till byggnadens mittkärna med mindre dagsljus. Därför är gavlarnas personalutrymmen mycket viktiga för återhämtning och ljusintag. I det konstprojekt där konstnären **Pasi Välimaa** fick till uppgift att gestalta de solavskärmande gardiner som både skulle avskärma och samtidigt släppa in så mycket dagsljus som möjligt. Genom akvarellliknande penseldrag i en uppförstorad skala har en textil metervara upprepats till en form som ramar in personalrummens fönster. Dessutom



har glänsande rep likt hårdekorationer likt de man kan se hos den unga, mångkulturella personalens hårutsmyckningar hängts in mellan fönstren som gnistrande textila vävar. En ny tanke kring vad textil kan vara och hur ett mjukare tilltal i miljön kan gestaltas.

Sammantaget finns konsten med som en självklar del av den läkande miljön, att ta del av, att få med sig till livet utanför och för alltid. Konstverkens material kompletterar den ofta mycket kliniska och hygieniska miljön som ett sjukhus kräver. Med konst och inredning kan det abstrakta ges en mer human och trivsamt atmosfär som i bästa fall även påverkar ett snabbare tillfrisknande.

Utlysning forskarskoleplatser NatiOn VT 2026

NatiOn

Forskar du om cancer?

Karolinska Institutet och Uppsala Universitet utlyser kursplatser inom NatiOn – Nationell forskarskola i klinisk och translationell cancerforskning.

<https://medarbetare.ki.se/forskarutbildning/forskaruskolor/nation-nationell-forskaruskola-i-klinisk-och-translationell-cancerforskning>

Sök mellan 10/3 och 2/5 i KI Prisma ansökningsportal. Besked om antagning lämnas under augusti 2025.



UPPSALA
UNIVERSITET



Karolinska
Institutet



Reserapporter från ASH, San Diego

Fokus på Prekursortillstånd till Myelom mm.

San Diego mötte oss med strålande sol. Vi har valt att rapportera om prekursortillstånd, särskilt MGUS och smoldering myelom (SMM). Vår första session var Monoclonal Gammopathies: When the Clone is More Than a Positive Laboratory Finding, ledd av **Michaela Liedtke** (Stanford), tillsammans med **Frank Bridoux** (Frankrike) och **M. Theresa Iberia** (Barcelona).

MGUS: Livslång Uppföljning och Patientutbildning

Det betonades att patienter med MGUS ofta lever länge och därför behövs det adekvat patientinformation och stöd för att hantera stressen som sjukdomen medför. Många patienter är också intresserade av preventiva åtgärder för att förhindra progression till myelom, såsom kost, motion, roll av immunsystemet och mikrobiom. En ny studie från Island (Sverrisdottir et al., *Annals of Internal Medicine*, 2024) visade att det inte finns någon stark koppling mellan MGUS och autoimmuna sjukdomar, vilket innebär att screening för MGUS vid autoimmuna sjukdomar inte rekommenderas.

Mekanismer för Progression från MGUS

Forskningen på mekanismer bakom MGUS-progression visar att både intrinsiska och extrinsiska faktorer spelar en roll. Exempelvis visade en studie av Chocan et al. (*Blood*, 2024) att avvikande DNA-metylering kan vara viktig för progression från IgM MGUS till Morbus Waldenström. Extrinsiska faktorer inkluderar förändringar i benmärgens mikromiljö, vilket leder till en successiv suppression av immunsystemet. Andra studier (bl.a. Kleinstern et al., *Blood Cancer Journal*, 2022), visade att ett BMI över 25 var associerat med en ökad risk av MGUS progression, särskilt hos kvinnor.

Flera observationsstudier har identifierat riskfaktorer för MGUS, som ökad konsumtion av sockerhaltiga drycker (Joseph et al., *Blood Advances*,

2024) samt rökning och kort sömn, som är positivt associerade med MGUS. Hälsosamma kostvanor, som hög konsumtion av fullkorn, frukt, grönsaker samt ökad fysisk aktivitet är associerade med en minskad MGUS risk (Joseph et al. samt Lee et al., *Blood Advances*, 2024).

MGCS: En Allvarlig Diagnos

En annan viktig diagnos som diskuterades var MGCS (monoclonal gammopathy of clinical significance), som skiljer sig från MGUS genom att det orsakar symptom och kliniska komplikationer. Symptomen beror ofta på skador orsakade av M-komponenten, antingen genom dess toxiska effekter, inlagring i vävnader eller immunkomplexbildning. Dessa mekanismer kan leda till organskador såsom njurpåverkan, hudförändringar eller neuropati. De kliniska manifestationerna vid MGCS är relaterade till den monoklonala immunoglobulin eller till själva plasmacellsklonen men genom andra mekanismer än tumörbörda. Flera syndrom med multiorganpåverkan är också associerade med MGCS, såsom kryoglobulinemi, POEMS, Schnitzler syndrom och TEMPI (Telangiectasia, Erythrocytosis, Monoclonal Protein, Perinephric fluid, and Intrapulmonary shunting). Diagnosen MGCS är komplex, kräver noggrann klinisk utvärdering och är viktig att identifiera för rätt behandling.

Njurmanifestationer av MGUS: MGRS

MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) innebär att en liten klonal expansion av B-celler eller plasmaceller orsakar njurskada genom nefrotoxiska monoklonala immunoglobuliner utan att diagnostiska kriterier för myelom eller annan lymfoproliferativ sjukdom är uppfyllda. Inte alla monoklonala immunoglobuliner är nefrotoxiska, utan skadan uppstår främst genom specifika molekylära egenskaper hos immunoglobulinet, t.ex. somatiska hypermutationer i V-domänen. Vanligast är direkt nefrotoxicitet genom deposi-

tion i vävnaden som vid AL-amyloidosis eller monoklonal immunglobulin-depositionssjukdom (MIDD), men även indirekta mekanismer som komplementaktivering, autoantikroppsaktivitet och cytokinproduktion kan bidra. Skademe-kanismen är oberoende av tumörbörda. Klas-sifikationen baseras på histopatologiska fynd, immunglobulinets nefrotoxiska egenskaper och den bakomliggande monoklonala cellklonen. Utöver den kliniska presentationen med njursvikt och proteinuri är njurbiopsi avgörande för att diagnostisera MGRS (undantaget AL-amyloidosis). Diagnostiken omfattar även hematologiska tester för att identifiera den underliggande klonen, inklusive serum-och urinelfores, kvantifiering av fria lätta kedjor (FLC-ratio), benmärgsundersök-ning med flödescytometri för att leta klonalitet, och vid behov PET-CT för att leta plasmocytom eller lågrgradigt B-cellslymfom. Vid misstanke om MGRS-relaterad njursjukdom är det viktigt att även leta efter potentiella extrarenala mani-festationer, särskilt påverkan på hjärta och andra organ.

Behandlingen av både MGCS och MGRS fokuserar på att eliminera den monoklonala klonen som orsakar skadan. Vid plasmacellskloner används vanligen bortezomib- eller anti-CD38-baserade terapier. För lymfomkloner eller IgM-kloner används främst rituximab-baserade terapier.

Smoldering Myelom: Tidig Intervention eller Vänta?

Vi avslutar med en session om smoldering myelom (SMM) och frågan om tidig behandling ledd av **Maria-Victoria Mateos** (Salamanca) och **Karthik Ramasamy** (Oxford). Alla SMM-patienter bör bedömas för risken att utveckla behandlingskrävande myelom (MM), vanligtast enligt 2/20/20-modellen: M-komponent ≥ 2 g/dL, FLC-ratio ≥ 20 och BMPC ≥ 20 %. Högriskpatienter (med 2-3 riskfaktorer) har omkring 50 % risk för progression till MM inom två år.

Dr Ramasamy inleder med att bakgrunden till debatten är att myelom, trots behandlingsframgångar, är en dödlig sjukdom. Enligt Globocan 2022 var incidensen 185 000 och mortaliteten samma år 120 000 globalt. Samtidigt vet vi från iSTOPMM-studien att prevalensen av smoldering myelom är 0,53 % bland individer som är 40 år eller äldre. Detta innebär att cirka 175 000 individer lever med smol-

dering myelom i Storbritannien (och därav cirka 25 000 individer i Sverige).

Bland annat visar två historiska studier om tidig behandling av högrisk-SMM lovande resultat: QUIREDEX-studien (lenalidomid + dexametason i två år) visade att tidig behandling fördröjde progres-sionen till myelom med upp till 7 år och förbättrade överlevnaden. E3A06-studien visade att tidig behandling med lenalidomid signifikant förlängde progressionsfri överlevnad, särskilt hos patienter med hög risk enligt Mayo-kriterier.

Ytterligare en studie som nämndes, och som nu också är publicerad, är AQUILA-studien, som under-sökte värdet av tidig intervention (daratumumab sc i tre år vs aktiv monitorering) hos högrisk smoldering myelom (Dimopoulos et al., NEJM, 2024). AQUILA inkluderade 390 patienter med högrisk smoldering myelom och visade att mediantid till första linjens behandling av behandlingskrävande sjukdom nåddes inte i daratumumab-armen, jämfört med 50,2 månader med aktiv monitorering (HR 0,46). Totalöverlevnaden efter 60 månader var 93,0 % med dara och 86,9 % med aktiv monitorering (HR 0,52). Behandlingen tolererades väl, med grad 3/4 biverk-ningar hos 40,4 % i daratumumabgruppen jämfört med 30,1 % i monitoreringsgruppen.

I motsats till de ovannämnda studier är GEM-CESAR en studie med kurativ intention för högrisk smoldering myelom med en aggressiv behandlings-strategi som använde sig av KRd-induktion, HD-ASCT följt av KRd-konsolidering och lenalidomid-underhåll. Studien visade 31 % MRD-negativa vid 4 år efter ASCT, med 4 % dödsfall ej relaterade till myelomprogression.

Sammanfattningsvis är det viktigt att betona att det pågår en kritisk debatt om värdet av tidig behandling vid smoldering myelom. Karthik Ramasamy betona-de att tidig intervention endast leder till ökade kost-nader och toxicitet om vi inte behandlar rätt patient vid rätt tid med rätt behandlingsmål. Studierna som gjordes är svåra att jämföra, och både QUIREDEX och E3A06 inkluderade patienter med SLiM-CRAB-kriterier, där också tid från diagnos varierade. Sam-tidigt rekryterade studierna relativt få deltagare över lång tid och från många studiecentra, vilket innebär en risk för selektionsbias. Kritiskt att anmärka är också att endast en studie, som Dr. Ramasamy rapporterade om, använder sig av totalöverlevnad och patientrapporterad livskvalitet som primära ändpunkter (DETER-SMM trial, pågående).

Vi har lärt oss mycket om bland annat MGUS, MGCS, MGRS och smoldering myelom under denna konferens. Klinisk handläggning av dessa patienter kräver noggrann riskbedömning och individuell anpassning av uppföljning och eventuellt behandling. Bättre metoder för monitorering, förbättrad bilddiagnostik och kostnadseffektiv behandling är alla viktiga för att optimera vården för dessa patienter.

Vi tackar Svensk Förening för Hematologi för att ha gjort denna lärorika och inspirerande upplevelse möjlig!

Simona Herdenberg
Florentin Späth
Umeå



San Diego välkomnade oss med strålande sol och ett fullspäckad ASH 2024. Vi riktade mycket fokus på KLL och här följer några höjdpunkter från kliniska studier.

Första linjens behandling

Jennifer Brown (Boston, MA) presenterade inte-rimsresultat från fas 3-studien AMPLIFY, som utvär-derat effekt och säkerhet av tidsbegränsad behand-ling med acalabrutinib och venetoklax (AV), med eller utan obinutuzumab (AVO), jämfört med det som tidigare var standard dvs immunkemoterapi (BR/FCR). Studien inkluderade tidigare obehandlade KLL-patienter utan del(17p)/TP53-mutation, drygt 290 patienter i varje arm. Progressionsfri överlevnad (PFS) var bättre i både AV- och AVO-grupperna jämfört med kemoimmunterapi, med en 3-års PFS på 83,1 % i AVO-gruppen, 76,5 % i AV-gruppen och 66,5 % i FCR/BR-gruppen. Vid subgruppsanalys av IGHV-status (omuterad respektive muterad) var 3-års PFS jämförbar inom AVO-gruppen men bättre inom AV-gruppen för patienter med muterad IGHV status. Även den totala överlevnaden (OS) var bättre i AV- och AVO-grupperna (om korrigerat för COVID-19-relaterade dödsfall i AVO) jämfört med BR/FCR. Andelen patienter med undetectable MRD (uMRD) var högre i AVO-gruppen än i AV-gruppen (95 respektive 40 %). De vanligaste biverkningarna var neutropeni och infektioner, vilka var mer frekventa i AVO-gruppen jämfört med AV. Kardiovaskulära biverkningar var ovanliga i båda grupperna. Utifrån

dessa resultat kommer sannolikt kombinationen av en BTK-hämmare med en Bcl-2 hämmare att bli för första gången FDA-godkänd i USA, summerade Dr Brown. Med tanke på den snabba utvecklingen av standard of care inom KLL hade man gärna önskat sig acalabrutinib enbart, eller venetoklax + obinutu-zumab (VO), som kontrollgrupp i dagens läge för att bättre bedöma nyttan av experimentarmarna.

Uppdaterade uppföljningsresultat (64 månader) från GLOW-studien presenterades av **Carsten Niemann** (Köpenhamn). I studien jämfördes kombinationen ibrutinib+ venetoclax (Ibr+Ven) med klorambucil+ obinutuzumab (Clb+O) hos äldre patienter eller med komorbiditet (CIRS score >6 eller kreatinin clearance <70 mL/min eller ECOG PS ≥ 2). Med denna längre uppföljningstid fortsätter Ibr+Ven att som väntat visa överlägsen PFS, minskad risk att behöva andra linjens behandling och ihållande OS-fördel jämfört med Clb+O. Det ska dock framhållas att Clb sedan länge utgått ur terapiarsenalen vid KLL så studiens data ska idag ses som ytterligare input kring frågan vilken effekt dubbelblockad av BTK och Bcl-2 ger; fas 3 studier kring dubbel blockad mot blockad av en av de båda är pågående, ffa CLL17 (Ibru vs VO vs tidsbegränsad Ibr+Ven) och MAJIC (acalabrutinib + venetoclax vs VO) studierna.

Nitin Jain (Houston, TX) presenterade resultat från fas 2 studien som utvärderat en tidsbestämd kombinationen av pirtobrutinib, venetoklax och obinituzimab (PVO) hos tidigare obehandlade KLL patienter med och utan högriskmutationer. Primärt utfallsmått var uMRD och sekundärt PFS. Trippel-behandling gavs de första 7 cyklerna (1 cykel =28 dgr) och därefter Pirt+Ven under ytterligare 6 månader. 80 patienter hade inkluderats. Vid median-uppföljningstid på 11.9 månader hade ingen patient progredierat eller avlidit. 66 patienter hade avslutat cykel 7 och $\leq$ uMRDx10⁻⁴ i i BM hade uppnåtts hos 91 % av patienterna. 44 patienter hade avslutat cykel 13, och 98 % hade uppnått $\leq$ uMRDx10⁻⁴. Vanligaste grad 3-4 biverkningarna var neutropeni and trombocytopeni, 60 respektive 14 %. 4 patienter drabbades av neutropen feber.

Jacob Soumerai (Boston, MA) presenterade resultat från den pågående multicenter fas 1 studien med kombinationen zanubrutinib+sonrotoklax, en andra generationens mer selektiv och potent BCL2-hämmare. Studien inkluderade 137 KLL patienter uppdelade i 2 grupper med lägre resp. högre dos sonrotoklax. Behandlingen initierades med zanubrutinib i 8 veckor och därefter tillägg av sonrotoklax. Inget fall av TLS rapporterades. Median uppföljning var 19,4 månader, 1 patient hade progredierat i form av Richtertransformation. Neutropeni var den vanligaste grad 3-4 biverkningen och oftast övergående. Studien ger en god bild av vad man kan förvänta sig i den pågående fas 3 studien (CELESTIAL, fullrekryterad, Sverige finns representerat) som jämför zanubrutinib+sonrotoklax och VO i första linje.

Behandling vid recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R) – nya terapier efter svikt på både BTK- och/eller BCL-2-hämmare

En växande andel KLL-patienter har fått behandlingssvikt efter behandling med både BTK- och BCL2 hämmare och behovet av nya terapier är stort för denna patientgrupp, de s.k. dubbelrefraktära, som har en förväntad överlevnad på endast drygt 2 år. För dessa öppnar sig allt fler möjligheter på sikt, där nya icke-kovalenta BTKi är under utveckling, inte bara i form av t.ex. pirtobrutinib och nemtabrutinib, utan även i form av en ny generation BTK-hämmare som kan hantera även svåra gatekeeper mutationer såsom T474I (rocbrutinib, abstr. 4622) och L528W (docirbrutinib, abstr. 1866)

I fas -2 studier presenterades lovande resultat för BTK degraders och den bispecifika antikroppen epcoritamab samt även CART.

BTK-degraders

Resultat från två fas 1 studier med BTK-degraders presenterades: NX5948 (n=60) och BGB-16673 (n=49) av **Nirav Shah** (Brookfield, WI) och **Meghan Thompson** (New York, NY). I båda studierna var patienterna tungt förbehandlade, med en median på 4 tidigare behandlingar. Nästan alla patienter hade tidigare behandlats med kovalenta BTK-hämmare (98 respektive 93 %), och majoriteten hade behandlats med både BTK-hämmare och BCL-2-hämmare (81 respektive 63 %). Den totala svarsfrekvensen (ORR) var 75,5 % vid 8 veckors behandling (ingen CR) för NX5948 och 77,8 vid 12 veckor för BGB-1667 (2 patienter i CR). Båda preparaten hade en tolerabel säkerhetsprofil. Grad 3-4 biverkningar rapporteras hos 40 respektive 57 % av patienterna och neutropeni (som sällan ledde till neutropen feber) var den vanligaste biverkningen i bägge studierna. Fas 3 studier med BTK degraders följer.

Bispecifika antikroppar

Resultat från en expanderad KLL-kohort (n=23) och en optimeringskohort för att minska risken för TLS och ICANS, från fas 1-studien EPCORE CLL-1, presenterades av **Alexey Danilov** (City of Hope, Duarte, CA). I expansionskohorten rapporterades TLS hos 96 % av patienterna, majoriteten (70 %) var grad 2 och 17 % grad 3. Tre patienter(13 %) hade ICANS grad 1-2. I optimeringsgruppen, vilket innebar en extra upptrappningsdos, dexametason istället för prednisolon och hydrering, fick 82 % av patienterna TLS men majoriteten av fallen var grad 1 och ingen grad 3 och ingen ICANS. Median uppföljningstid var 22,8 månader. ORR var 61 % varav 39 % CR. Median PFS var 12 månader. Konceptet är under uppstart även i Sverige.

CART

CART-19-behandling, som började sin bana med just KLL, har sedan inte haft samma framgångssaga som för andra B-cells maligniteter men långtidsdata, nu visade av **Benjamin F. Frost** (Philadelphia, PA) ger nytt hopp: för de som var i komplett remission (CR) vid 1 år efter CART kvarstod CR hos 77 % vid 5-årsuppföljningen, och författarna konkluderade "a significant subset of CLL patients have been cured". Bill Wierda från MD Anderson visade i en uppföljning från Transcend CLL 004 studien

(liso-cel + ibrutinib) att 45 % nådde CR (abstr. 887). Vi ser fram emot längre uppföljningar!

Vi vill slutligen rikta ett stort TACK till Svensk Förening för Hematologi för resestipendiet som möjliggjorde vårt deltagande på ASH.

Maria Andersson
Marzia Palma
Stockholm

Hodgkin lymfom

På Hodgkinfronten riktas fortsatt mycket uppmärksamhet på strategier för att optimera primärbehandling. Nya markörer för att förbättra responsbedömning, som circulating tumor DNA (ctDNA) och metabolisk tumörvolym (MTV) är något som undersöks.

Jan Boegeholz från Stanford University (Boston, MA) presenterade en studie där man analyserade ctDNA vid diagnos, vid interimbedömning och efter avslutat behandling hos drygt 180 patienter med klassiskt Hodgkin lymfom (cHL). Både vid låga och avancerade stadier visade sig ctDNA vara en robust och pålitlig prediktor för dåligt behandlingssvar. Detta sågs så tidigt som efter 2 cykler vid låga stadier, där de patienterna som hade kvarvarande measurable residual disease (MRD) vid interimbedömning hade signifikant kortare PFS oavsett om PET-2 visade komplett remission (CR) eller ej. De patienterna som inte var i CR vid PET-2 men hade undetectable (u)MRD, progredierade dock inte efter avslutad behandling. Vid avancerade stadier visade sig det främsta prediktiva värdet av uMRD vara efter avslutad behandling där positivt MRD status förutspådde signifikant kortare PFS även om CR hade uppnåtts vid avslutande PET.

Justin Ferdinandus (Köln, Tyskland) från den tyska Hodgkin studiegruppen presenterade data om MTV för responsbedömning av patienter som behandlats för avancerat cHL inom ramen för de kliniska studierna HD18 och HD21. I dessa studier gavs primärbehandling antigen i form av eskalerad BEACOPP eller BrECADD och MTV utvärderades med PET efter 2 cykler (MTV-2). Detta omfattade all lymfomvävnad med standard uptake value (SUV $\geq$ 4). Patienter med Deauville 4 men negativ MTV-2 hade liknande resultat som patienter med Deauville 1-3, vilket talar för att MTV var bättre ur prediktiv aspekt än Deauville vid interim-PET. Dessa



studieresultat förespråkar alltså implementering av kvantitativa biomarkörer för att förfina responsbedömning.

Olika strålbehandlingsfria alternativ har studerats vid låga stadier. **John Radford** (London, UK) presenterade 16-års uppföljningsdata från RAPID studien där 420 patienter med stadium 1A-2A icke bulkig sjukdom, som hade uppnått CR efter 3 kurer ABVD, randomiserades 1:1 till involved-field RT (IFRT) eller ingen mer behandling. Vid 15-årsuppföljning var OS 94.2 % resp. 92.3 % i de två grupperna, vilket talar för att konsoliderande RT inte har någon inverkan på långsiktig överlevnad för patienter som är PET-negativa efter 3 kurer ABVD. Observera dock att i denna studie betraktades enbart Deauville 1-2 som CR och inte Deauville 1-3 som brukar användas i klinisk rutin i Sverige.

Ann S. LaCasce (Boston, MA) presenterade resultat från en fas 2 studie där patienter med stadium 1A-2B icke bulkig (< 7.5 cm) sjukdom, med negativ PET-2 (Deauville 1-3) efter 2 kurer ABVD, randomiserades till 2 ytterligare ABVD kurer följt av 3 månaders nivolumab (nivo) (arm A) alternativt 3 cykler brentuximab vedotin (BV)-nivo (arm B1). Patienter med negativ PET-2 med bulkig sjukdom fick 2 ytterligare cykler av ABVD följt av 3 månaders nivo-konsolidering (arm B2). PET-2-positiva patienter fick BV-AVD under 4

cykler följt av PET-CT, och om i CR fortsatte de med 3 månaders nivo-konsolidering (arm C).

Tillägget av nivo +/- BV utan strålbehandling för patienter med stadium 1A-2B icke bulkig sjukdom, med negativ PET efter 2 cykler av ABVD, resulterade i 24 månader PFS på 100 % med hanterbar toxicitet. Däremot för PET-2-negativa patienter med bulkig sjukdom och för patienter med positiv PET-2 är fortsatt användning av strålbehandling motiverad, eftersom 24 månader PFS var 86 respektive 76 % för dessa patienter.

I linje med tidigare resultat från RATHL-studien vid avancerad sjukdom har man på British Columbia (Vancouver, Canada) testat att ta bort bleomycinet från de 2 sista kurerna hos patienter med stadium 1A-2B icke bulkig (<10 cm) sjukdom och negativ PET-2 (obs. Deauville 1-2), i syfte att minimera bleomycin-lungtoxicitet. Man jämförde med en historisk kontrollgrupp behandlad med ABVD x 4. Bleomycin-toxicitet förekom hos 3 % av patienterna behandlade med ABVD x 2 följt av AVD x 2 jämfört med 16 % av de som fick ABVD x 4. Ingen signifikant skillnad noterades varken i 5 års PFS (92.3 vs 94.9 %, p=0.5) eller 5år OS (98.4 % vs 100 %, p=0.998) mellan den 2 grupperna. Det är värt att nämna att denna behandlingsstrategi även nu har implementerats i den kommande versionen av det svenska vårdprogrammet.

Vad gäller primärt refraktär eller relapserad (R/R) sjukdom, presenterade **Alison Moskowitz** från Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY) resultat från del 2 av P-GVD studien, del 1 publicerades i JCO 2021. I studien testades kombinationen pembrolizumab, gemcitabin, vinorelbin och liposomalt doxorubicin (P-GVD) som relapsbehandling hos patienter med R/R sjukdom. Efter 4 kurer var 95 % av patienterna i CR och gick vidare till autolog stamcellstransplantation. Vid 30-månaders uppföljning var PFS 96 %. I del 2 av studien undersökte man möjligheten att ge underhållsbehandling med pembrolizumab (17 cykler) istället för att gå vidare till högdos. Av 24 patienter som fick pembrolizumab underhåll progredierade 10 under eller efter avslutad underhållsbehandling, vilket har resulterat i PFS på 60 % vid 2 års uppföljning. De patienterna som fick återfall räddades med tredje linjens behandling och högdos. Patienter med stadium 4 sjukdom hade större risk för återfall, så nu planeras en fas 2 non-inferiority studie för att jämföra högdos vs pembro-underhållsbehandling hos patienter med stadium 1-3 sjukdom vid relaps. Vi ser fram emot framtida resultat!

Marzia Palma
Stockholm



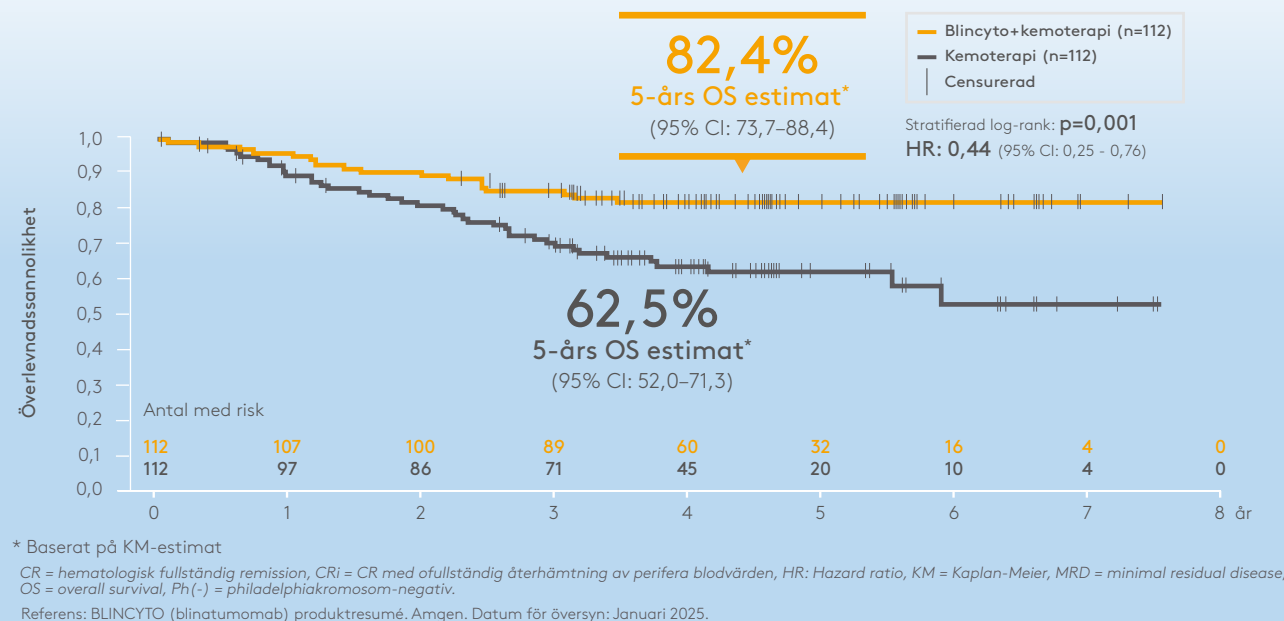
Ny utökad indikation:

BLINCYTO® (blinatumomab) är nu godkänt som monoterapi som en del av konsolideringsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL.

I studie E1910 (20129152) utvärderades säkerhet och effekt för BLINCYTO i en multinationell, randomiserad, kontrollerad fas III-studie med nydiagnostiserade vuxna patienter med Ph(-)pre-B-cells ALL.

- Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS) för MRD-negativa patienter.
- Efter induktionsterapi erhöj patienter i CR/CRi intensifierad kemoterapi. Därefter randomiserades patienter till konsolideringskemoterapi med eller utan tillägg av BLINCYTO.
- Medeluppföljningstid var 4,5 år.

Total överlevnad för patienter som var MRD-negativa vid randomisering.



AMGEN
www.amgen.se

BLINCYTO®
(blinatumomab)

BLINCYTO® (blinatumomab) Rx, EF, ATC-kod: L01FX07. Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning 38,5 mikrog.
Indikationer: BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med CD19-positiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Patienter med Philadelphia-kromosompositiv pre-B-cells ALL ska ha genomgått misslyckad behandling med minst 2 tyrosinkinashämmare (TKI:er) och inte ha några andra behandlingsalternativ. Blincyto är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen. Blincyto är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 månad eller äldre med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Blincyto är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre vid första recidiv av Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv högrisk pre-B-cells ALL som del av konsolideringsbehandling. BLINCYTO är indicerat som monoterapi som en del av konsolideringsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL. Kontraindikationer: Amning. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Datum för översyn av produktresumén: Januari 2025, Amgen, 08-6951100. För mer information läs produktresumén på www.fass.se.
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation.

YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) is the only treatment to demonstrate a significant OS benefit vs SoC in 2L DLBCL R/R ≤12 months^{1,b}

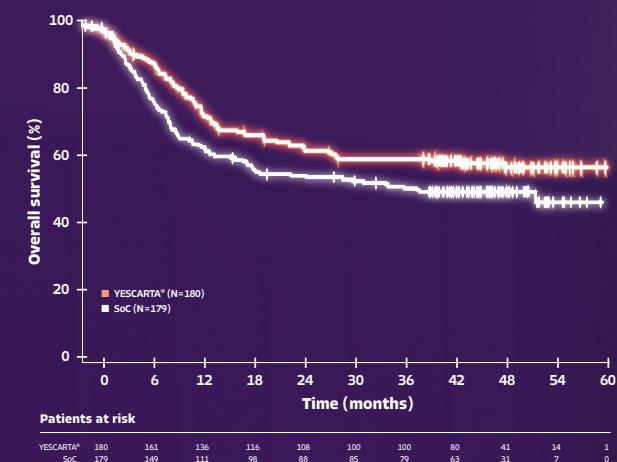
SURVIVAL. | DELIVERED.

60% REDUCTION IN RISK OF EFS EVENTS^{2,a}

55% OF PATIENTS ARE ALIVE AT 4 YEARS vs 46% FOR SOC^{1,b}

96% SUCCESS IN MANUFACTURING CAR T CELLS OVERALL^{3,c}

19- DAYS MEDIAN TIME FROM APHERESIS TO PRODUCT RELEASE IN RWD⁴



ZUMA-7 was a phase 3, randomised, open-label, multicentre, pivotal trial in 359 adult patients with R/R LBCL. Patients were randomised 1:1 to YESCARTA (N=180) and salvage chemotherapy +/- HDT+ASCT (N=179), a current SoC (defined as 2 to 3 cycles of standard chemoimmunotherapy [R-ICE, R-DHAP or R-DHAX, R-ESHAP, or R-GDP] followed by high-dose therapy [HDT] and ASCT in those with disease response). The primary endpoint was EFS.²

a. Primary endpoint: HR: 0.398 (95% CI, 0.308–0.514); p<0.0001 at a median follow-up of 24.0 months. YESCARTA® mEFS 8.3 months (95% CI, 4.5–15.8) vs SoC mEFS 2.0 months (95% CI, 1.6–2.8).² **b. Secondary endpoint:** HR: 0.726 (95% CI, 0.540–0.977); p=0.03. Est. OS at 4 yrs 54.6% (95% CI, 47.0–61.6) with YESCARTA® vs. 46.0% (95% CI, 38.4–53.2) with SoC with a median follow-up of 47.2 months (range, 39.8–60.0).¹ **c.** Definition of manufacturing success rate: Percent of batches dispositioned in the time period useable product (i.e., dispositioned as “released”, “released for clinical review”, and “physician’s release”).

References: **1.** Westin J.R. et al., N Engl J Med 2023;389:148–57. **2.** Locke F.L. et al, N Engl J Med 2022;386:640–54. **3.** Kite Manufacturing process. Kite Analytics Platform, manufacturing data collected Q4 2017 through Q3 2022. **4.** Kite Manufacturing process: Kite Analytics Platform, manufacturing data collected July 2021 through September 2022.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

YESCARTA® (axicabtagenciloleucel), 0,4–2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska initieras och övervakas av hälso-och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skötas 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 (gräft-versus-host disease, GvHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 7 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Patienterna måste stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och 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. Baserad på produktresumé: 07/2024.



Några av mina höjdpunkter under ASH

Jag hade nöjet att som vanligt fira födelsedag, fast det gör man inte i min ålder, på ASH. Nytt för detta år var att ASH levererade en liten kasse med hälsning att de uppskattade detta faktum och en badge bifogades som man kunde visa på mötet. Eftersom SFH:s stipendiater till årets ASH fokuserade på lymfatiska sjukdomar och myelom delar jag med mig av några andra intressanta presentationer inom andra områden.

CART och transplantation

Shan Liu (Philadelphia, plenary session abstr 4) gav den kanske mest stimulerande presentationen av alla. Hon introducerades av **Melody Smith** från Stanford som konstaterade att CART behandling visserligen har medfört stora framsteg men trots allt fallerar behandlingen hos minst 40 % av alla behandlade patienter. Försök att förklara detta har hittills helt inriktats på att undersöka patientens tumör och funktion av CART celler. Visserligen finns säkert många förklaringar här, men andra faktorer torde ha betydelse. Hon påpekade att två studier i Nature (Smith M Nature Med 2022, Stein-Thoeringer C Nature Med 2023) tydligt visat att överlevnad efter CART behandling är mycket starkt påverkad av iv bredspektrumantibiotika användning månaden

innan CART. De som fått sådan behandling har avsevärt sämre överlevnad, och det berodde inte på att deras grundsjukdom var mer allvarlig. Istället korrelerade förekomst av anaeroba bakterier i tarmfloran med bättre svar på CART.

Det finns begränsade data om inverkan av livsstilsfaktorer, såsom kost, på CAR T-cellers effektivitet. Faktum är att diethärledda metaboliter kan modulera T-cellsfunktioner genom reglering av metaboliska, epigenetiska och transkriptionella processer. Därför undersökte Liu och medarbetare om kosten kan påverka svar på CAR T-cellsbehandling. För detta ändamål implanterades DLBCL tumörer i immunkompetenta möss (Balb/c), och de matades med en av fem representativa dieter, inklusive ketogen, fiberrik, fettrik, hög-protein, västerländsk (dvs högt kolesterol)

och en makro- och mikronäringsinnehåll matchad kontrolldiet. Vid tumörtransplantation infunderades murina anti-CD19 CAR T-celler. Möss som fick en ketogen diet visade förbättrad tumörkontroll och total överlevnad jämfört med alla andra screenade dieter. Som väntat var nivån av β -hydroxybutyrat (BHB), den huvudsakliga metaboliten som produceras under ketos, signifikant högre hos möss som matats med ketogen diet jämfört med andra grupper. Eftersom effektor-T-celler kan använda BHB för att driva på citronsyracykeln, antogs att BHB kan fungera som en mer effektiv energikälla än glukos för aktiva CAR T-celler, vilket leder till mer uttalade effektorsvar.

Därefter testades effekten av enbart BHB på flera xenograftercancermodeller i immunbrist NOD-SCID gammakedjadefekta (NSG) möss. Först implanterades DLBCL-tumörer i NSG-möss och BHB gavs oralt dagligen. På dag 11 efter implantation infunderades en suboptimal dos av CART19. Möss som fick både oral BHB och CART19 visade potent tumörkontroll (fullständig respons, CR 6/7) jämfört med möss som fick en vehikelsondmatning (CR 1/7). BHB+CART19-behandlade möss visade också högre perifer CAR T-cellexpansion och förhöjda serumeffektorcytokiner. Genom att använda kol-13 (¹³C) isotopmärkning sågs att antigenaktiverade CAR T-celler företrädesvis integrerar kol från BHB i citronsyracykelns komponenter framför standardglukos. Denna process ger bränsle till CAR-T oxidativ fosforylering och ökar deras syreförbrukning. BHB-behandling exponerade också avgörande effektor- och minnesgener (t.ex. FOXO1, TCF7, GZMB) i CAR T-celler. Detta återspeglar sannolikt ökad acetyl-CoA från BHB som kommer in i CAR-T-kärnan och acetylerar histoner. För att testa den translationella relevansen av dessa fynd analyserades retrospektivt CART19-patientserum (n=17, alla DLBCL) taget 7 dagar efter infusion. BHB-serumkoncentration var positivt korrelerad med CART19-expansion ($p = 0,0164$). Slutligen producerades CAR T-celler från leukaferesprodukter från två CART19-patienter. Tillsats av BHB i cellodlingsmediet under ex vivo-tillverkning ökade patientens T-cellsproliferation, vilket resulterade i en ~4X ökning av det absoluta cellantalet. Resultaten av denna studie kommer att översättas till en first-in-human klinisk prövning av BHB-supplement under CART19-behandling för recidiverande eller refraktärt B-cellslymfom. Spännande fortsättning följer.

Francoise Bernaudin (Paris) redovisade på late-breaking abstract sessionen 10-årsdata från

DREPAGREFFE-1, den första prospektiva studien som jämförde alloSCT med standard-of-care (SoC) hos barn med sicklecellanemi (SCA). Denna franska multicenterstudie definierades av den slumpmässiga tillgängligheten av en matchad syskondonator (MSD). Inklusionskriterier var SS/Sb0-barn (5-15 år) placerade på långvarig kronisk transfusionsterapi (CT) pga onormal cerebral arteriell hastighet mätt med doppler, med minst ett syskon utan SCA, och föräldrar som accepterade HLA-typning och alloSCT om en MSD var tillgänglig. Sextiosju barn (35F/32M), inklusive 7 med tidigare stroke, randomiserades. Barn med MSD (n=32) transplanterades, medan de utan (n=35) erhöill CT i minst ett år och bytte sedan till hydroxyurea (HU) om normaliserad arteriell hastighet och ingen stenosis. I alloSCT-armen (n=32) slutade uppföljningen vid 7,0 och 7,9 år för 2 barn med full donator-chimerism och ingen chGvHD, på grund av att de skulle återvända till Afrika och Storbritannien. Vid 10 år var median donator-chimerism 92,5 % och ingen chGvHD observerades. I SoC-armen (n=35) byttes 23 patienter med normaliserade hastigheter och ingen stenosis under CT till HU. Vid 10 år är 17 fortfarande behandlade med HU, 15 på CT och 3 erhöill relaterad haploidentisk-SCT 7-9 år efter inklusion. Dessa mår bra, en har mild chGvHD. Inklusive 3 haplo-SCT i alloSCT-armen för analys vid 10 år var Hb och HbA % högre medan HbS %, reticulocyter, LPK, neutrofiler, bilirubin, LD



och ferritin var lägre i alloSCT kontra SoC-armen ($p < .001$ för alla). Antal sjukhusdagar och sicklekriser var klart signifikant färre i alloSCT-armen.

Tillgängliga medelvärden avseende QoL vid 10 år för alloSCT (n=25) vs. SoC (n=28) var inte anorlunda för känslomässiga variabler men högre i allo-armen för fysisk funktion, skolarbete och även social funktion. MRT och kognitiva prestationsdata analyserades endast hos strokefria patienter. Vid inklusion noterades tysta hjärninfarkter (SCI) hos 6/31 i SoC-armen och 12/28 i alloSCT-armen. Vid 10 år hade ytterligare 5 patienter utvecklat SCI i SoC-armen, medan ingen gjorde det i alloSCT. Vid jämförelse av alloSCT (n=24) med SoC (n=21) visade kognitiva tester ingen skillnad i verbal förståelse och perceptuellt resonemangsindex, medan arbetsminnesindex och processorhastighetsindex var högre för allo SCT pat.

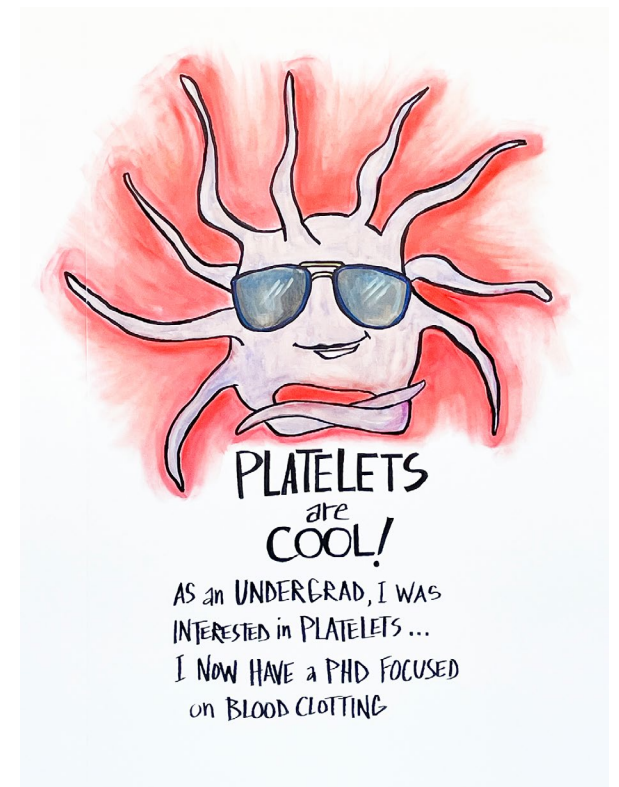
ITP

Waleed Ghanima (Östfold, ITP educational) gav en mycket fin genomgång av behandlingsrekommendationer vid ITP. Singelbehandling med dexametason i 4 dagar står sig fn som rekommenderad förstahandsbehandling. Två stora randomiserade kontrollerade studier undersökte effektiviteten och säkerheten av dubbel immunsuppression med rituximab i kombination med dexametason som förhandsbehandling jämfört med enbart dexametason. Båda studierna visade signifikant högre svarsfrekvens efter 6 månader i kombinationen jämfört med kontrollarmarna. Trots kombinationens överlägsenhet har detta tillvägagångssätt inte vunnit bred acceptans och rekommenderas inte som standardpraxis. Huvudskälen är att 56 % av de som inte svarade på dexametason svarade initialt på ny terapi med rituximab-dexametason, relativt höga frekvenser av biverkningar påträffades i kombinationsarmen, även om majoriteten inte ansågs behandlingsrelaterade, och det saknas data om HRQoL. Flera andra läkemedel har i randomiserade studier tillsammans med dexametason visat sig mer effektiva än enbart dexametason men samtliga har ansetts icke acceptabla pga biverkningar. Hit hör kombination med MMF, ATRA och oseltamivir. Dexametason ± rekombinant TPO studeras fn i flera randomiserade prövningar.

Patienter som misslyckas med att uppnå remission med en kort kur med kortikosteroider kräver efterföljande behandling. De flesta riktlinjer rekommenderar att man börjar med antingen en trombo-

poietinreceptoragonist (TPO-RA), rituximab eller fostamatinib eftersom dessa medel har undersökts i randomiserade studier och har välkarakteriserade effekt- och säkerhetsprofiler. Ghanima tror att framtiden i denna situation kommer att bli kombinationsterapier då flera mindre studier visat mycket lovande resultat efter primär cortisonsvikt.

Framtiden för ITP patienter synes lovande då ytterligare insikter i olika patofysiologiska mekanismer har lett till försök med andra mediciner som utforskar nya immunvägar. Dessa inkluderar blockering av antikroppsåterupptagsmekanismer, inhibering av andra immunceller, inklusive B- och T-celler, och till och med inriktning på komplement för att påverka balansen mellan trombocytoproduktion och -förstöring och förbättra trombocytantalet.



David Kuter (Boston, abstr 5 plenary session) presenterade en studie av extremt svårbehandlade avancerade ITP patienter. Rilzabrutinib är en ny BTKi som inte leder till trombocytdysfunktion. Medlet hämmar lymfocytens produktion av antikroppar mot trombocyter och minskar deras fagocytos i mjältnmakrofager. Fas 3 LUNA 3-studien inkluderade vuxna ≥ 18 år och pediatrika pat 10- <18 år med primärt persistent/kronisk ITP och trombocytantal

<30×10⁹/L inom 2 veckor efter studiestart. Patienterna hade svar (trombocytantal ≥50×10⁹/L) på tidigare IVIg/anti-D eller kortikosteroider (CS) som inte bibehölls och dokumenterades som intolerans, otillräckligt svar eller någon kontraindikation mot någon standardbehandling med ITP. Patienterna stratifierades efter splenektomistatus (ja/nej) och svårighetsgrad av trombocytopeni (genomsnittligt antal trombocyter <15×10⁹/L eller ≥15×10⁹/L) och randomiserades 2:1 till oral rilzabrutinib 400 mg två gånger dagligen eller placebo i upp till 24 veckor (dubbelblind), följt av rilzabrutinib endast i 28-veckors öppen period (+4-veckors säkerhetsuppföljning) eller långvarig förlängning, om pat var kvalificerad för detta. Efter de första 12 veckorna kunde de som inte svarade gå med i den öppna delen eller avbryta. 202 randomiserade vuxna (n=133 rilzabrutinib, n=69 placebo) hade en liknande medianålder av 47 år (18-80), medianantal trombocyter vid baslinjen på 15×10⁹/L, och 46 % hade fått ≥5 tidigare ITP-terapi (inklusive 28 % splenektomerade i båda armarna). Mediandurationen av ITP var längre för rilzabrutinib-behandlade patienter på 8,1 jämfört med placebo 6,2 år. Trombocyt svar (dvs. responders: ≥50×10⁹/L eller ≥30–<50×10⁹/L och fördubblat från baslinjen) uppnåddes hos 86 (65 %) med rilzabrutinib jämfört med 23 (33 %) placebopatienter. Det primära effektmåttet av varaktigt svar uppfylldes hos 31 (23 %) rilzabrutinib-behandlade pat jämfört med 0 placebopatienter (p<0,0001). För dubbelblinda och öppna perioder kombinerade uppnåddes varaktigt svar hos 38/133 (29 %) rilzabrutinib-randomiserade patienter. Signifikanta förbättringar med rilzabrutinib jämfört med placebo sågs i alla sekundära effektmått. Mediantiden till första trombocytantalet ≥50×10⁹/L eller ≥30–<50×10⁹/L och ≥fördubblad från baslinjen var 36 dagar för rilzabrutinib jämfört med inte uppnått för placebo (HR=3,1, p<0,0001). Bland patienter som randomiserades till rilzabrutinib och uppnådde svar var mediantiden till första blodplättssvar endast 15 dagar. Rilzabrutinib minskade signifikant behovet av ytterligare terapi med 52 % jämfört med placebo (p=0,0007). Signifikanta och kliniskt betydelsefulla förbättringar observerades med rilzabrutinib avseende fysisk trötthet och blödning. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna för rilzabrutinib kontra placebo var diarré (23 vs 4 %), illamående (17 vs 6 %), huvudvärk (8 vs 1 %) och buksmärtor (6 vs 1 %), alla grad 1 eller 2. Alla andra relaterade biverkningar var ≤5 %. I rilzabrutinibarmen hade 1 patient med flera riskfaktorer en behandlingsrelaterad

grad 3 perifer emboli och 1 patient dog på grund av pneumoni som inte var relaterad till behandlingen.

MPN

John Mascarenhas (New York, abstr 1000) är principal investigator för en studie som adresserar en av de värsta situationerna inom MPN området. MF-patienter som är recidiverande eller refraktära (R/R) mot JAK-hämmare (JAKi) behandling har en mycket dålig prognos med en medianöverlevnad på 11-13 månader. MF kännetecknas av överdriven produktion av mus dubbel minut 2 (MDM2), en central negativ regulator av tumorsuppressorproteinet p53, i CD34+ progenitorceller. Navtemadlin är en potent, selektiv, oralt tillgänglig MDM2-hämmare som återställer p53-funktionen. BOREAS är den första randomiserade globala fas 3-studien utförd enbart bland MF pts R/R till JAKi som kan rapportera resultat. Studien inkluderade TP53WT-pat med primär eller sekundär MF som var R/R till JAKi-behandling (JAKi-intoleranta eller JAKi-olämpliga pt exkluderades), ECOG 0-2, int- eller högrisk MF per DIPSS, trombocyter ≥50×10⁹/L och perifera blaster <10 %. Ptatienter randomiserades 2:1 till att få navtemadlin monoterapi 240 mg en gång dagligen (dag 1-7/28-dagars cykel) eller BAT (monoterapi eller kombinationer: HU, kemoterapi, IMiDs och stödande vård; JAKi exkluderades). Övergång till navtemadlin tilläts vid vecka 24 eller vid tidpunkten för sjukdomsprogression. Antidiarréprofylax administrerades under de första två cyklerna och anti-illamående profylax gavs med varje cykel under de sju dagarna av behandling med navtemadlin. Det primära effektmåttet var graden av minskning av mjältvolymen ≥35 % (SVR35) vid vecka 24 med MRT/CT (blindad central granskning). Det viktigaste sekundära effektmåttet var graden av total symptomreduktion ≥50 % (TSS50) vid vecka 24 enligt MFSAF.

183 pat randomiserades, 123 till navtemadlin och 60 till BAT, i 23 länder på 181 centra. Baslinjeegenskaperna var välbalanserade mellan armarna. Vid vecka 24 (ITT) uppnådde 15 % (18/123) av pat mot 5 % (3/60) SVR35 (p=0,08) och 24 % (30/123) mot 12 % (7/60) uppnådde TSS50 (p=0,05) med navtemadlin respektive BAT. Fyrtio procent (24/60) av pat på BAT gick över till navtemadlin. Markanta minskningar av sjukdomsbiomarkörer (dvs benmärgsfibros, mutationsallerbörda och blod CD34+ stamceller) var större med navtemadlin, vilket tyder på potentiell sjukdomsmodifiering. Transformation till AML skedde hos 1,6 % (2/123) av pat på navte-

madlin jämfört med 3,3 % (2/60) på BAT; alla fyra pat var TP53WT. Vid en medianuppföljning på 10,7 månader var de vanligaste hematologiska grad 3/4 AE trombocytopeni (37 vs 21 %), anemi (29 vs 25 %) och neutropeni (24 vs 12 %) med navtemadlin respektive BAT. Gastrointestinala grad 3/4 AE var diarré (5 vs 2 %), illamående (3 vs 0 %) och kräkningar (2 vs 0 %) med navtemadlin vs BAT. Genomsnittliga TPK- och Hb nivåer förblev stabila under studiebehandlingens gång. I denna fas 3-studie var monoterapi med navtemadlin således säker och effektiv, och visade kliniskt relevant effekt med sjukdomsmodifierande potential. Ytterligare studier av navtemadlin i MF är berättigade, inklusive som tilläggsterapi till ruxolitinibbehandling i JAKi-naiva pat som har ett suboptimalt svar på ruxolitinib (POIESIS).

Claire Harrison (London, abstr 997) talade om onormal JAK- och TGF-β-superfamiljsignalering vid myelofibros (MF) som leder till ineffektiv hematopoies (IH). Elritercept är en modifierad aktivinreceptor typ IIA-ligandfälla utformad för att hämma aktivin A och selektera för TGF-β-superfamiljligheter (aktivin B, GDFs 8 & 11) för att återställa IH. Resultat från den pågående Fas 2 RESTORE-studien som utvärderar elritercept vid MF presenterades, inklusive förändringar i järnhomeostasmarkörer och specifika symtom. Studien utvärderar elritercept som monoterapi (arm A) och i kombination med ruxolitinib (arm B) hos patienter med MF och anemi - transfusionsberoende TD; ≥6 RBC U/12 veckor och ≥1 transfusion inom 4 veckor före elritercept, eller icke-TD och hemoglobin < 100 g/L. Totalt sett var 23 och 31 deltagare inkluderade i arm A respektive arm B, med medianbehandlingslängd på 30 veckor (Del 1 Doseskalering: 41 veckor, Del 2 Doseexpansion: 10 veckor). Vid studiestart var 31 % av alla deltagarna TD och de flesta hade splenomegali och symtom (TSS ≥10). Ferritin- och hepcidinnivåerna var förhöjda, särskilt hos TD-patienter, och 59 % av alla deltagare hade trombocytopeni (< 150×10⁹/L). Biverkningar som observerades hos ≥15 % av deltagarna var trombocytopeni (19 %) och diarré (17 %). En deltagare hade en asymtomatisk Hb-ökning (102 till 121 g/L) som krävde dosreduktion, enligt protokoll, vilket ansågs vara en dosbegränsande toxicitet!! En maximal genomsnittlig ökning av Hb ≥10 g/L under 12 på varandra följande veckor under de första 24 veckorna observerades hos 3/8 utvärderbara icke-TD pat i arm A och 7/12 icke-TD-pat i arm B; bland deltagarna som behandlades med 3 mg/kg eller högre i arm B hade 6/10 en genomsnittlig ökning av Hb ≥10 g/L. Patienter med en maximal genomsnittlig Hb-ökning

≥10 g/L hade i allmänhet minskning av hepcidin och ferritin. Trombocyterna bibehölls i allmänhet eller ökade, inklusive hos patienter med trombocytopeni vid baslinjen. Minskning av 12-veckors transfusionsbörda observerades hos 3/5 och 6/10 TD-patienter i arm A respektive B under de första 24 veckorna. I en utökad population med ≥3 RBC U/12 veckor vid baslinjen (TD3), uppnådde 2/12 deltagare i arm A ≥ 12 veckors transfusionsoberoende (TI), båda vid doser < 3 mg/kg. I arm B hade 10/21 TD3-deltagare en ≥50 % minskning av RBC U/12 veckor inklusive 6 deltagare med TI. Bland arm B TD3-deltagare som behandlades med doser ≥ 3 mg/kg hade 8/11 ≥50 % minskning av RBC U/12 veckor och 5/11 uppnådde TI. Sammantaget visade 9/17 utvärderbara pat minskning i mjältstorlek vid Wk 24; 3 patienter hade ≥35 % minskning (1 i arm A, 2 i arm B). Förbättringar i TSS observerades hos 13/20 utvärderbara deltagare vid Wk 24.

Marta Santaliestra (Barcelona, abstr 634) har i en kliniskt mycket relevant studie analyserat den prognostiska effekten av att uppnå fullständig hematologisk remission (CHR) i en kohort av 1080 patienter från det spanska registret för ET. Patienterna klassificerades vid tidpunkten för cytoreduktion enligt den klassiska riskskalan (låg-n=144, högrisk n=936) och reviderad IPSET-trombosstratifiering (mycket låg-n=61, låg-n=83, intermediär n= 261 och högrisk n=675). Med en medianbehandlingstid på 5 år uppnådde 720 (67 %) patienter CHR och 219 (20 %) utvecklade resistens/intolerans mot HU (R/I). Mediantiden till CHR var 352 dagar. Patienter som uppnådde CHR hade signifikant längre överlevnad jämfört med non-responders, både i kategorin intermediärrisk (medianöverlevnad 17 respektive 11 år, p<0,001) och högriskskategorin (15,5 respektive 12,5 år, p= 0,02). Högriskpatienter som uppnådde CHR hade också en lägre risk för arteriell trombos (HR: 0,35, p=0,001). CHR- och R/I-frekvenser var inte associerade med en ökad risk för blödning. CHR var associerad med en lägre sannolikhet för progression till MF. Frånvaron av CHR var associerad med en högre sannolikhet för MF hos intermediärriskpatienter (10-års sannolikhet 5 % vs 23 % hos responders respektive non-responders, p=0,01) och högriskpatienter (10-års sannolikhet 6 % mot 15 % responders respektive non-responders, p=0,03), enligt reviderad IPSET. Subgruppsanalys visade en högre sannolikhet för AML hos non-responders endast hos intermediärriskpatienter. Att uppfylla något av kriterierna för R/I var associerat med en högre sannolikhet för MF, men inte för AML. 10-års

sannolikhet för AML var 3 mot 11 % hos responders respektive non-responders (p=0,01).

Corentin Orvain (Angers, abstr 3167) redogjorde för en fransk akademisk retrospektiv studie av 149 utvärderbara patienter >60 år gamla, ej kvalificerade för intensiv kemoterapi eller allogen HCT, diagnostiserade med accelererad fas/blastfas av MPN (AP/BP) behandlade med AZA enbart (n=60) eller i kombination (n=89). Medianåldern för den totala patientpopulationen var 75 år. Med en medianuppföljning på 1,25 år efter behandlingsstart hos överlevande observerades 113 dödsfall och medianöverlevnaden för hela kohorten var 0,67 år med tre års OS endast 13 %. OS var lägre hos patienter med BP (n=112), komplex karyotyp (n=52) och TP53-mutation (n=28). Progression av AML var den främsta dödsorsaken (71 %) följt av infektion (16 %) utan signifikanta skillnader mellan AZA-monoterapi och AZA-kombinationsundergrupper. AZA-kombinationer inkluderade venetoclax (VEN; 51 patienter), ruxolitinib (RUXO; 27 patienter), och både venetoclax och ruxolitinib (9 patienter) medan två patienter fick IDH-hämmare. Kombinationspatienter hade oftare BP-sjukdom (94 % vs. 44 % vs. 67 % hos patienter som fick AZA-VEN. AZA-RUXO, respektive AZA-VEN-RUXO, p<0,001), hade en kortare tid till progression (5 vs. 9 vs. 15 år, p=0,040), och mindre sannolikt att de hade splenomegali (36 % vs. 67 % vs. 67 %, p=0,019. Efter en median av 4 givna cykler var den totala svarsfrekvensen 60 % i hela kohorten (CR 31 %; PR 29 %) med liknande resultat för patienter som fick AZA som monoterapi eller i kombination. Vid separat analys av AZA-kombinationer hade patienter som behandlats med AZA-RUXO högre OS (median 1,50 mot 0,75 år respektive 0,84 år som fick AZA-VEN och AZA-VEN-RUXO-kombinationerna, p=0,015). Den bättre OS med AZA-RUXO-kombinationen observerades särskilt i undergruppen av patienter med BP MPN utan komplex karyotyp och/eller TP53-mutation. Efter justering för blastantal vid progression och komplex karyotyp associerades AZA-RUXO-kombinationen med högre OS (HR=0,53). Resultatet för patienter med AP/BP MPN som inte är kandidater för intensiv kemoterapi och allo SCT är fortfarande mycket dåligt. Det mer gynnsamma resultatet av AP-patienter kan förespråka tidigare diagnos och behandlingsinitering.

Lucia Perez-Lamas (Madrid, abstr 1790) presenterade en spansk multicenterstudie av 154 MF pat från 74 centra med en medianålder vid start av momelotinib (MMB) behandling på 72 år (intervall

42-87). 77 procent av pat hade tidigare fått EPO och 11 % danazol. Av 154 pat fick 26 MMB som förstahandsbehandling (1L). De återstående 128 hade en median på 1,2 tidigare linjer (intervall 1-6), där 91 % hade fått ruxolitinib, 3 % fedratinib, 21 % hydroxiurea, 8,6 % kortikosteroider och 4 % talidomid/lenalidomid. Med en medianuppföljning på 5,0 månader rapporterade 79 % av pat en förbättring av symtom. Splenomegali kunde utvärderas hos 14/26 pat behandlade i 1L och 58/128 i 2L, där 57 % visade någon grad av mjältreduktion i 1L och 50 % i 2L. Median Hb-nivån ökade hos 133 poäng från 8,0 till 8,9 g/dL (intervall 5-17,2) vid den sista uppföljningen, och 52 % av transfusionberoende pat uppnådde transfusionsberoende (TI). Denna procentandel förblev konsekvent vid uppföljningar efter 3 månader (n=96, 57 % uppnådde TI), 6 månader (n=52, 60 %), 9 månader (n=22, 54 %) och 12 månader (n= 13, 44 %)

Liknande data rapporterades från UK (Rampotas A et al ASH 2024 abstr 1804) med median Hb ökning från 87 till 103 i en liknande avancerad MF kohort. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har beslutat att momelotinib ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 13 december 2024. Subventioneras endast för patienter med intermediär-risk-2 eller högrisk myelofibros. Medlet är således billigare än ruxolitinib och har en fördel hos patienter med anemi

Yael Kusne (Phoenix, abstr 3183) har retrospektivt utvärderat Mayo Clinic-kohorten av 174 patienter med DDX41 mutation, som inkluderade både patogena och kliniskt relevanta germline varianter av obestämd signifikans (VUS). Gruppen identifierade 12 (6,9 %) patienter med MPN (ET-5, PV-2, PMF-4, MPN-NOS-1). Medianåldern vid MPN-diagnos var 61,2 år, 58,3 % var män. En familjehistoria av hematologisk malignitet fanns hos 16,7 % (n=2, AML och T-LGL), medan 50 % (n=6) hade en familjehistoria med visceral maligniteter och 41,7 % (n=5) hade ingen familjehistoria av maligniteter. MPN diagnostiserades i 7 % av kohorten, med JAK2V617F som den vanligaste drivande mutationen. Viktigast av allt, till skillnad från AML/MDS där somatiska DDX41-mutationer ofta är associerade med neoplastisk transformation (30-50 %; R525H är vanligast), hade ingen av dessa MPN-patienter en somatisk DDX41-mutation. Arbetet understryker vikten av noggrann germline mutationstestning hos patienter med MPN och denna typ av mutation.

Isabella Diana Hansen (Roskilde, abstr 3184) har studerat en kohort inkluderade 50 IFN-behandlade icke-statin-användare, 30 IFN-behandlade statin-användare, 23 HU-behandlade icke-statin-användare och 23 HU-behandlade statin-användare. Patienterna som behandlades med HU var äldre och inkluderade fler kvinnor än patienterna som behandlades med IFN. Statinanvändarna hade en högre prevalens av hypertoni, typ 2-diabetes och tromboemboliska händelser före diagnosen och ett lägre totalkolesterol och LDL-C jämfört med icke-statinanvändare. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,1 år (1,2-12,1) Statinanvändning var signifikant associerad med att uppnå en CHR bland de IFN-behandlade patienterna med en HR på 2,2 (p=0,007). Däremot var statinanvändning inte associerad med CHR bland de HU-behandlade patienterna med en HR på 1,5 (p=0,2). Statinanvändning var signifikant associerad med att uppnå ett partiellt molekyllärt svar i JAK2V617F-subgruppen med HR 3,3 (p=0,036). IFN-behandlade patienter fick samma initiala behandlingsdos. Under hela uppföljningsperioden hade statinanvändare en signifikant lägre medeldos av behandling (36 µg/vecka) jämfört med icke-statinanvändare (51 µg/vecka; p=0,001). Således ytterligare en mindre studie som antyder positiva effekter av statiner vid hematologisk malignitet.

Katie Erdos (New York, abstr 1874) har ifrågasatt tesen att kombination av peginterferon α-2a med ruxolitinib (rIFNα-RUX) i behandling av myelofibros (MF) ökar den kliniska nyttan och utarmar maligna kloner. Höga svarsfrekvenser observerades i två enarmade rIFNα-RUX-studier av både rIFNα-refraktära och rIFNα-RUX-naiva patienter. Det är dock inte känt om kombinationen förbättrar långsiktiga resultat, inklusive progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Därför genomförde denna singelcenter, retrospektiva, matchade studie för att jämföra kliniska svar, PFS/OS-resultat och biverkningar (AE) mellan rIFNα-RUX och RUX till pat med MF. 31 MF-pat behandlade med rIFNα-RUX matchades 1:1 till 31 RUX-monoterapibehandlade pat. Grupperna var likartade i ålder (båda medianen 67 år), kön, ras, Hb, LPK, TPK och perifera blaster vid starten av behandling. MF-typ, drivande mutation (JAK2 i 77 % rIFNα-RUX vs 74 % RUX) och DIPSS+-risk (flertalet intermediär-1: 65 % rIFNα-RUX mot 58 % RUX) var också väl matchade. Medianuppföljning (5,9 år rIFNα-RUX vs. 6,6 år RUX, p=0,08) och tider från diagnos till behandling var liknande. Median-PFS nåddes inte i någon av kohorten, och

det fanns ingen signifikant skillnad i PFS (p=0,78). Median OS var 9,7 år, utan någon signifikant fördel för kombinationen (p=0,75). Kliniska frekvenser av IWG-MRT-svar var jämförbara mellan grupperna vid alla tidpunkter. Avbrottsfrekvensen var inte signifikant olika (68 % rIFNα-RUX vs 58 % RUX). Denna analys tyder således inte på någon vinst av kombinationsbehandling som dessutom blir påtagligt dyrare.

Aaron Gerds (Cleveland, abstr 4559) rapporterade slutgiltiga resultat från Fas 2 Revive-studien som undersöker en "hepcidin mimetic" vid namn rusfertid hos PV pat. I del 1 (vecka 1-29) initierades subkutan rusfertid (startdos: 20 mg /vecka) och titrerades för att kontrollera EVF till < 45 %. I del 2 (vecka 29-41) randomiserades patienterna till att få rusfertide eller placebo. Randomiserade patienter var kvalificerade att delta i den öppna förlängningsdelen av studien (del 3), där alla patienter kunde få rusfertid. För patienter som fortsatte till del 3 och fick rusfertid förblev antal venesection < 1,0/år. Rusfertid bibehöll konsekvent EVF <45 %, inklusive hos patienter som fick behandling i ≥ 3 år. Trombocyter ökade efter påbörjad rusfertidbehandling och stabiliserades över tiden; genomsnittliga leukocytantal förblev stabila. Före inklusion var järnrelaterade parametrar förenliga med systemisk järnbrist. Under hela studien resulterade rusfertid i normalisering av genomsnittliga serumferritinnivåer, ökad genomsnittlig transferrinmättnad och ökade genomsnittliga serumjärnnivåer. De vanligaste (≥20 %) biverkningarna som uppstod vid behandling var reaktioner vid injektionsstället (85,7 %), trötthet (38,6 %), covid-19 (32,9 %), klåda (34,3 %), artralgi (30,0 %), yrsel (30,0 %), illamående (24,3 %), huvudvärk (24,3 %) och anemi (21,4 %). Medlet synes mycket lovande för att kommas bort från behov av venesection och därtill hörande järnbrist vid PV. Den randomiserade fas 3 VERIFY-studien (NCT05210790) pågår och kommer att utvärdera rusfertid kontra placebo hos PV-patienter.

Red.





Ett subkutant immunglobulin från Grifols

Xembify® 200mg/ml Humant normalt immunglobulin för subkutant bruk. Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).¹

Referenser

1. Xembify® produktresumé, 2024-05-28, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

ATC-kod: J06BA01. Rx, EF. **Xembify® 200 mg/ml** injektionsvätska för subkutan injektion, lösning Humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk (SCIg)

Terapeutiska indikationer: Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Xembify får inte ges intravaskulärt eller intramuskulärt. Patienter som har fått en anafylaktisk eller svår systemisk reaktion vid administrering av humant immunglobulin. Patienter med IgA-brist med antikroppar mot IgA och som tidigare har visat överkänslighet mot humant immunglobulin. **Varningar och försiktighet:** För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och satsnummer tydligt noteras. Om Xembify av misstag administreras i ett blodkärl kan patienten drabbas av chock. Den rekommenderade infusionshastigheten måste följas noga. Patienterna måste övervakas noga och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionen. Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid byte av läkemedel med humant normalt immunglobulin, eller om det har gått lång tid sedan föregående infusion. Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- inledningsvis injicera läkemedlet långsamt (ej överskrida 25 ml/h/ställe)
- se till att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela nfusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats med normalt humant globulin tidigare, patienter som bytt från ett annat IgG-läkemedel och patienter som haft ett långt uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering. Om biverkningar uppkommer måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Allergiska reaktioner eller anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar utsättning. I händelse av chock ska standardbehandling av chock sättas in. Försiktighet ska iaktas för patienten med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (till exempel användning av östrogen, hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och tidigare kärlsjukdom eller trombotiska episoder, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofi, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Patienter ska informeras om första symtom på tromboemboliska händelser inklusive andfäddhet, smärta och svullnad i extremitet, fokala neurologiska bortfall samt bröstsmärta och ska rådhas att kontakta läkare omedelbart vid symtomdebut. Även patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas, i synnerhet patienter med befintlig njursvikt eller risk för akut njursvikt. 5 Interferens med serologiska tester Efter injektion av immunglobuliner kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester. Passiv överföring av antikroppar mot erytrocyt antigen (t.ex. A, B, D) kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test). Vid höga doser eller annan blodgrupp än O kan hemolys förekomma och därför rekommenderas övervakning.

Datum för senaste översyn av produktresumén (SPC) 2024-05-28. Vid förskrivning och för information om varningar och försiktighet, graviditet och amning, biverkningar och förpackningar, se www.fass.se.

Grifols Nordic AB | Sveavägen 166, 113 46 Stockholm, +46 (0)8 441 89 50 | www.grifols.com | infonordic@grifols.com

GRIFOLS

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
För fullständig information vid förskrivning www.fass.se

SE-XEM-2500001

Svenska presentationer på ASH

Antalet svenska presentationer var ungefär lika många till antalet som föregående år. Kul att flera tilldelades en "abstract achievement award" för extra bra vetenskapligt innehåll. Som alltid en ursäkt till er vars presentation jag missade trots idogt läsande av abstractboken.



Muntliga presentationer

På lördagen redogjorde **Tetsuichi Yoshizato**

(Stockholm, abstr 27) för resultaten av ett multinationellt samarbete där 51 driver och 10 non-driver mutationer i CHIP-relaterade gener, härledda från 33 friska åldrade frivilliga (ålder 70-84 år) med normala blodvärden och $\geq 2\%$ respektive $\geq 1\%$ muterade cellfraktioner. Av dessa 61 klonala mutationer visade 3 engagemang uteslutande i T-cellslinjen, och inte i någon annan blodcellslinje eller HSC, vilket överensstämmer med långlivade T-celler. Av de återstående 58

mutationerna kunde alla utom en spåras tillbaka till HSC. Dessa 57 HSC-kloner utvärderades för bidrag från flera linjer, inklusive trombocyter (P), erytrocyter (E), myeloida celler (M) och B- (B) och T- (T) lymfocyter. Förutom de 22 HSC:erna som bildade celler av alla fem linjerna, identifierades HSC:er som bildade celler av alla linjer utom T-lymfocyter (n=30). Slutligen gav 5 HSC upphov till celler av alla tre myeloida linjer (PEM) men inga lymfoida celler.



Förutom att vissa HSC uppvisade PEM- och PEMB-begränsade mönster, visade andra HSC-kloner distinkt PEM (och PEMB) linjebias (bidrag till alla PEM linjer > 5 gånger högre än både B- och T-lymfocyter). Sammantaget var PEMB-begränsad/partisk (n=26) eller PEMB-begränsad/partisk (n=12) HSC vanligare än balanserad PEMBT-linjepåfyllning (n=15). Klonal bedömning i pro-B-celler i benmärgen avslöjade att steady-state B-cellsbidraget från individuella HSC-kloner återspeglar pågående B-lymfopoies. PEMBT-mönstret observerades nästan uteslutande i HSC-kloner med DNMT3A-mutationer. Däremot visade PEMB- och PEM-begränsade/partiska HSC-kloner ingen signifikant bias för mutationer i specifika gener och inkluderade HSC-kloner från non-driver mutationer, vilket stödjer att PEMB- och PEM-restriktion/bias

förekommer oberoende av mutationerna. Analys av 22 HSC-kloner genom seriellt insamlade benmärgsprover från 11 friska individer upp till 41 månader efter den första analysen avslöjade att de observerade mönstren var anmärkningsvärt stabila över tiden, oavsett om de representerade balanserad PEMBT, PEMB-begränsad/partisk eller PEM-begränsade/partiska HSC:er. Denna stabilitet observerades också vid transplantation till möss med immunbrist,

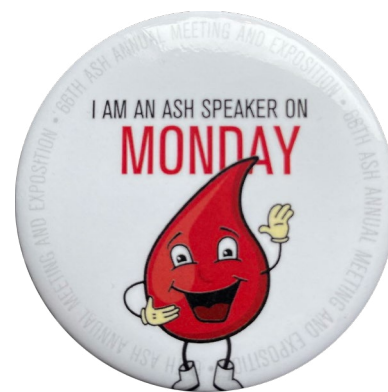
vilket tyder på att dessa mönster är HSC-programmerade i sig. Fylogenetisk analys med singelkoloni helgenomsekvensering av hematopoetiska stam-/progenitorceller kombinerat med linjebidragsmönster hos 7 donatorer avslöjade nya insikter i de hierarkiska relationerna mellan HSC-kloner med olika härstamningsmönster, genom att PEMBT HSC-kloner gav upphov till PEMB-kloner som skulle kunna ge upphov till PEM HSC-kloner, men inte vice versa.



På söndagen berättade **Sara Harrysson** (Stockholm, abstr 654) om en registerstudie från Sverige och Danmark rörande vuxna patienter med primär diagnos DLBCL under perioden 2007 till 2021 (8833 i Sverige och 6291 i Danmark). Man bedömde trender i patientegenskaper, total (OS) och relativ överlevnad (RS) per kalenderår för diagnos grupperade i treårsperioder. Medianåldern vid DLBCL-diagnos ökade från 70 år 2007-2009 till 74 år 2019-2021 i Sverige ($p < 0,001$), och en liknande trend observerades i Danmark (från 67 år 2007-2009 till 72 år 2019-2021).

Fördelningen av patienter i riskgrupper baserat på åldersjusterat International Prognostic Index var stabil över tiden bland unga och gamla patienter. Trots stigande ålder vid diagnos observerades en tydlig förbättring av överlevnaden över kalendertid. I Sverige ökade 2-års OS från 66 % 2007-2009 till 71 % 2019-2021 och 2-årig RS från 70 till 75 %. I Danmark ökade 2-års OS från 67 % 2007-2009 till 70 % 2019-2021 och motsvarande 2-åriga RS ökade från 70 % 2007-2009 till 74 % 2019-2021. Förbättrade resultat över tid noterades för båda könen och över åldersgrupper. I Sverige noterades ökad överlevnad under den

senaste tidsperioden 2019-2021 framför allt bland unga högriskpatienter. Här ökade 2-årig RS till 82 % jämfört med 75 % föregående period 2016-2018. I justerad analys representerade detta en statistiskt signifikant minskning av överdödligheten med 16 % under 2019-2021 jämfört med 2016-2018. En liknande förbättring observerades inte i Danmark.



På måndagen presenterade **Mats Jerkeman** (Lund, abstr 747) en multicenter öppen fas

II-studie som utvärderade säkerhet och effekt av acalabrutinib+rituximab (AR) hos äldre patienter med MCL, inklusive en MRD-styrd behandlingsstrategi, som tidigare utforskats i NLG-MCL7 (VALERIA)-studien. Totalt inkluderades 81 patienter från 18 centra i Sverige, Norge, Danmark, Finland och Sydkorea. Medianåldern var 75 år, 61 patienter (75 %) var män och 56 (69 %) hade MIPI-högrisk. En TP53-mutation upptäcktes i 19 (24 %) av diagnostiska biopsier, högt Ki67-uttryck (>30 %) i 18 (22 %) och blastoid histologi i 5 (6 %). Vid 6 månader var ORR ($n=61$) 95 % (37 CR, 21 PR). Medianuppföljningen är för närvarande 15,5 månader. PFS efter 1 år är 86,5 %

jämfört med 71,8 % i MCLcomplete ($p=0,016$). OS vid 1 år är 92,9 % jämfört med 79,6 % i MCLcomplete ($p=0,012$). Patienter med TP53-muterad sjukdom visade som väntat sämre resultat med en PFS på 69 % efter 1 år. Efter 12 månader var 27 av 46 utvärderbara patienter MRD-negativa (59 %), 14 var MRD+, 2 var inte utvärderbara avseende MRD och 3 väntar på resultat. 19 av 27 MRD-neg (70,4 %) har slutat med acalabrutinib vid denna tidpunkt, och 5 fortsatte behandlingen på grund av högriskbiologi. Ytterligare 2 patienter slutade med acalabrutinib vid 18 månader, och en patient vid 24 månader på grund av MRD-negativitet. De vanligaste grad 3-4 AE var neutropeni hos 11 pat, infektion hos 10 pat och kardiovaskulär toxicitet noterades hos 7 pat. Det har inträffat 9 dödsfall, 3 på grund av MCL, 2 på grund av behandlingsrelaterad toxicitet (aplastisk anemi och sepsis) och 4 på grund av andra orsaker. En responsanpassad behandlingsstrategi där behandlingen avbryts i molekylär remission verkar alltså vara genomförbar vid MCL, även i en internationell multicenterstudie. Jämfört med matchade populationsbaserade data verkar frontlinje-AR vara fördelaktigt jämfört med nuvarande standardterapi.

Ola Landgren (Miami) och medarbetare hade som vanligt ett stort antal både muntliga och posterbidrag. Den kanske potentiellt mest kliniskt använda studien beskrev 72 patienter som fått profylaktisk tocilizumab före bispecifik antikroppsbehandling (abstr 972). Av dessa patienter behandlades 36 med teclistamab, 20 behandlades med elranatamab och 16 behandlades med talquetamab. Medianåldern var 67 och 21 (29 %) patienter var 75 år eller äldre. Femtiofem (76 %) patienter uppfyllde minst ett exklusionskriterium för sina respektive läkemedels kliniska prövningar. I denna population observerades en låg andel CRS (14 %) och ICANS (8 %). Andelen CRS och ICANS för teclistamab, elranatamab och talquetamab var 11 % och 8 %, 20 % och 0 % respektive 13 % och 19 %. Återfallsfrekvensen för CRS och ICANS var 0 % och 1 %. En upprepad engångsdos av tocilizumab gavs för ICANS och ytterligare dexametason gavs till 3 patienter för ICANS. Bland patienter som drabbades av CRS var 9 av 10 händelser grad 1 (teclistamab, elranatamab och talquetamab) och 1 var grad 2 (elranatamab). Bland patienter som fick ICANS var 2 av 6 händelser grad 1; 2 var grad 2 (teclistamab och talquetamab) och 2 var grad 3 (talquetamab). En av de misstänkta grad 3 ICANS-händelserna (minskad ICE-poäng med eventuellt anfall) inträffade hos en patient med känt CNS-myelom och intrakraniell blödning. Den

andra misstänkta grad 3 ICANS-händelsen (anfall) inträffade hos en patient med plasmacellsleukemi som krävde intensivvård på grund av lunginflammation, dialysberoende och misstänkt spridd VZV. Bland 68 utvärderbara patienterna var den totala svarsfrekvensen (ORR) 45/68 (66 %) totalt och var 57 %, 71 % och 81 % för teclistamab, elranatamab respektive talquetamab.

I en annan studie (abstr 249) visades att mutationer som involverar MAPK-vägen identifierar en population av MM-patienter med t(11;14)(CCND1;IGH) som sannolikt inte kommer att svara på Venetoclax. Dessutom demonstrerades också att genomiska händelser som involverar MAPK- och BCL2/MCL1-vägarna är primärt ansvariga för sjukdomsprogression efter initialt svar. Dessa fynd belyser den kritiska rollen av omfattande genomisk profilering för att identifiera mekanismer för resistens mot riktade terapier i MM, vilket hjälper patientvalet för venetoclax.



Posterpresentationer

Akut leukemi

Ton Falques (Lund, abstr 2769) har intresserat sig för benmärgsceller (BM) från en typ av leukemi som uttrycker KMT2A::MLLT3-mCherry i alla celler

och en de novo KrasG12D i 38 % av cellerna. Dessa celler återtransplanterades till subletalt bestrålade mottagare, och efter engraftment påbörjades behandling med antingen kemoterapi som liknade induktionsbehandling av AML (cytarabin i 5 dagar + doxorubicin i 3 dagar), eller MEK-hämmaren Trametinib antingen ensam i 28 dagar, eller efter kemoterapi. Resultat visar att varje behandling signifikant förlängde överlevnaden med en medianlatens på 25 dagar för kemo-terapi, 27 dagar för enbart Trametinib och 33,5 dagar för kemote-rapi följt av Trametinib, jämfört med 20 dagar för kontroller. Vid tiden för leukemiutveckling uttryckte de flesta cellerna i BM KMT2A::MLLT3-mCherry, och möss visade splenomegali och leukocytos. Därefter undersöktes hur behandling påverkade utvecklingen av de KrasG12D-muterade KMT2A::MLLT3-cellerna genom riktad sekvensering. Efter kemoterapibehandling var frekvensen av KMT2A::MLLT3+KrasG12D-celler stabil på cirka 40 %, vilket tyder på att kemoterapi undertryckte deras expansion, men kunde inte utrota dessa celler. Tertiär transplan-tation följt av upprepad kemoterapibehandling fick dock de KrasG12D-innehållande leukemicellerna att expandera till klonal dominans, vilket tyder på en konkurrensfördel. För att utvärdera hur de specifika behandlingarna påverkade genuttrycksmönster, och för att bestämma hur resistens uppstår, utfördes därefter RNA-sekvensering. Resistens vid behand-ling med kemoterapi karakteriserades av en uppreg-lering av fettsyrametabolism och ROS-signalvägar, medan resistens vid behandling med Trametinib kännetecknades av uppreglering av signalvägar som JAK/STAT, TP53 och TNF α vilket tyder på olika mekanismer för resistens och antyder olika sätt för att terapeutiskt inrikta sig mot de resistenta cellerna.



Somadri Ghosh (Lund, abstr 4298) presenterade resultat från en av de i mitt tycke mest intressanta studierna. För att identifiera cellyteproteiner som skyddar AML-celler från fagocytos utfördes en CRISPR-Cas9-bortfallsscreen riktad mot cirka 1 000 gener som kodar för cellyteproteiner uttryckta av AML-celler. I denna screen samod-lades THP-1-celler (en AML-cellinje) med primära makrofager i tre tim-mar. MHC klass-I-molekylen HLA-A, en känd hämmare av fagocytos, var mest effektiv. MFSD2A, SCARB2 och LRP4, alla associerade med kolesterolhomeostas, var också bland de mest effektiva. Den mest uttalade effekten observerades efter MFSD2A knockdown (KD). MFSD2A-knock-down i THP-1-celler resulterade i en 2,0-faldig ($p < 0,001$) ökning av fago-cytos av makrofager. Detta validerades ytterligare i AML-cellinjerna Monomac6 (MM6) och MOLM-13, som var och en visar en motsva-rande 1,5-faldig ($p < 0,01$) ökning av fagocytos. För att identifiera mekanismen bakom den förstärkta fa-gocytosen vid MFSD2A KD utfördes RNA-sekven-se-ring i THP-1-celler. Analyser antydde en förändrad kolesterolhomeostas i MFSD2A KD-cellerna. Detta fynd verifierades

med en kolorimetrisk analys som visade att MFS-D2A KD resulterade i signifikant ($p < 0,05$) minskade kolesterolnivåer. Dessutom uppvisade MFSD2A KD-cellerna nedreglering av flera gener (DLG1, RFTN1 och CAV2) relaterade till montering av lipidflottar. Immunfluorescensfärgning av lipidflotmarkören gangliosid GM1 bekräftade en signifikant minskning av lipidflottar ($p < 0,0001$). Eftersom HLA-A som hämmar makrofager är lokaliserat till lipidflottar utvärderades cellyteexpression av HLA-A. I linje med den minskade fagocytosen och minskningen av lipidflottar ledde MFSD2A KD till en 2,2-faldig ($p < 0,0001$) minskning av HLA-A-uttryck. Genom att överuttrycka en MFSD2A singelguide RNA-resistent cDNA i MFSD2A KD-cellerna återställdes signi-

fikant fagocytosen till basala nivåer samt ökade HLA-A-uttrycket, vilket bekräftar specificiteten hos MFSD2A KD. I syfte att ytterligare utforska om undertryckande av kolesterolsyntes påverkar fagocytos av målceller behandlades AML-celler med Lovastatin, en HMG CoA-reduktas (HMGCR)-hämmare. I likhet med MFSD2A-avbrott minskade Lovastatin-behandling av THP-1-celler (och flera andra cellinjer) lipidflottar, minskade HLA-A-uttryck och förbättrade fagocytos. Genom att komplettera media med mevalonat, nedströmsprodukten av HMGCR enzymaktivitet, reverserades effekten av Lovastatin signifikant, vilket avslöjade ett tidigare okänt beroende mellan koleste-rolbiosyntes och fagocytos i AML. För att bedöma den kliniska relevansen av dessa fynd testades effekten av Lovastatin på 26 primära AML-patientprover av pedia-triskt och vuxet ursprung. Efter behandling över natt observerades en ökad fa-gocytos i 65 % av proverna ($p < 0,0001$). Däremot ob-serverades ingen effekt av Lovastatin i normala CD34+ benmärgsceller. Dessutom försvagades HLA-A-uttryck också vid behandling över de som svarade ($p = 0,009$). Dessa fynd avslöjar således kolesterolhomeostas som ett nytt beroende av AML-celler, fynd som kan översättas till nya terapeutiska möjligheter

Tydligen hade en kollega från MD Anderson nämnt att de hade opublicerade data där AML patienter som brukade statiner hade bättre resultat av sin behandling. Detta borde indirekt kunna undersökas med hjälp av våra svenska register, **Elsa Brånvall** har ju tidigare visat att statinbruk förbättrar my-elomspecifik överlevnad men inte påverkar KLL- och lymfomspecifik dito.

Jonatan Källström (Göteborg, abstr 2809) visade data om allopurinol som kan användas i underhåll-sterapi (MT) vid ALL för att mildra levertoxicitet hos patienter med skev 6-merkaptopurin (6MP) meta-bolism. Dessa patienter har höga erytrocytnivåer av metylerade merkaptopurinmetaboliter (e-MeMP) associerade med levertoxicitet, inklusive transaminiti



och hypoglykemi, och låga erytrocytnivåer av tioguaninnukleotider (e-TGN), de viktigaste interme-diära metaboliter som medierar den antileukemiska effekten. Gruppen har nu analyserat nivåer av DNA-inkorporerat TGN (DNA-TG) i en kohort sedan nyare studier tyder på att RFS är bättre korrelerad till DNA-TG än till e-TGN.

Pediatrika ALL-patienter behandlade enligt icke-högriskprotokoll med tiopurinmetyltransferas vildtyp studerades prospektivt. 6MP-metaboliter mättes, totalt 9 blodprover per patient, under 12 veckors standard MT, följt av 12 veckors MT med tillsats av allopurinol 50 mg/m² och slutligen 4 veckors MT utan allopurinol. 6MP-dosen reducerades med 50 % när allopurinol initierades för att förhindra överdriven myelosuppression. 51 patienter från Sverige och Finland inkluderades varav 48 fullföljde studien. I parad analys var DNA-TG 393 fmol/mg DNA högre (1248 vs 855; $p < 0,001$), e-TGN 193 nmol/mmol Hb högre (457 vs 264; $p < 0,001$) och e-MeMP 6324 nmol/ mmol Hb lägre (2614 vs 8938; $p < 0,001$) när allopurinol tillsattes. Medelvärdet

av DNA-TG/e-TGN-förhållandet förändrades inte signifikant. Fyra veckor efter att allopurinol avbröts minskade medel-DNA-TG med 564 fmol/mg DNA ($p < 0,001$), e-TGN minskade 271 nmol/mmol Hb ($p < 0,001$) medan e-MeMP visade en icke-signifikant ökning på 777 nmol /mmol Hb ($p = 0,17$). ALAT minskade med 39 % några veckor efter att e-MeMP-nivåerna minskade. Genomsnittligt ANC var lägre under allopurinol, $1,35 \times 10^9/L$, jämfört med $1,72$ ($p < 0,001$). Allopurinol ökade dock inte antalet SAE. Ökningen på 46 % av DNA-TG, tillsammans med tidigare publicerade data med högre andel ANC-nivåer inom målet, lägre ALT och ingen ökning av SAE, indikerar att tillsats av allopurinol kan vara en effektiv strategi för att optimera ALL MT.

Jessika Nordlund (Uppsala, abstr 2212) har använt en encellig spatial proteomikanalys för att analysera cellytans interaktion som svar på fludarabin. Den

glukokortikoidresistenta ETV6::RUNX1-cellinjen REH och BCR::ABL1-cellinjen SUP-B15 inkuberades med och utan fludarabin i 72 timmar vid varierande koncentrationer. Arbetet avslöjade nya mönster i cellytans organisation under fludarabinbehandling. Analysen identifierade 27 proteiner med signifikant förändrad förekomst efter behandling ($p < 0,01$), i överensstämmelse med det ökade överflödet av cellyteproteiner. Dessutom uppvisade 26 proteiner förändringar i polaritet ($p < 0,01$) efter fludarabinbehandling, där de flesta proteiner skiftade från ett dispergerat till ett polariserat tillstånd. Slutligen upptäcktes också 138 proteinpar med modifierade samlokaliseringsmönster. Speciellt förbättrade fludarabin överflöd, polarisering och samlokalisering av cadherinproteinerna CD82 och CD53, vilket antyder ett potentiellt terapeutiskt mål. Detta fynd validerades ytterligare genom ortogonala ICC-experiment. Fynden ger nya insikter om fludarabins effekter på encellsnivå och kan eventuellt ge information ledande till utvecklingen av mer effektiva riktade terapier.

Nona Struyf (Stockholm, abstr 1585) har intresserat sig för det faktum att cirka 40 % av FLT3mut-patienterna inte svarar på FLT3i. I den här studien utfördes funktionell ex vivo läkemedelstestning ($n=528$) på 63 FLT3mut-patienter, med parad MS-proteomik ($n=20$), RNA-seq ($n=20$), plasmaproteom ($n=16$), rumslig encellig proteomik ($n=6$) och masscytometri ($n=3$) data i syfte att avslöja det funktionella och molekylära landskapet kopplat till FLT3i svar. Först jämfördes kliniskt och ex vivo-svar på FLT3i (midostaurin) för att bestämma den kliniska förutsägbarheten av dessa ex vivo-drogtester. Alla fem ex vivo-responders uppnådde CR efter första behandling med konventionell induktionsterapi och midostaurin, medan fyra av fem non-responders så småningom fick återfall eller uppnådde inte CR. Vidare hade non-responders en ökad immunaktivering och visade omogna stamcellsfenotyper, såväl som minskat uttryck av ytmärkörer associerade

med mogna myeloidceller (t.ex. CD64, CD11c, CD33) jämfört med responders. Dessutom ökade lösliga CD40, CD244, PD-L1, CD4 och IL12RB1 hos responders, vilket indikerar en immunsuppressiv miljö som överensstämmer med RNA- och proteindata. Inget av de övriga 527 läkemedlen som testades ex vivo var mer effektiva i gruppen som inte svarade, inklusive andra FLT3i. Därför utfördes läkemedelskombinationsscreening på FLT3mut- och FLT3i-resistenta cellinjer och patientceller för att identifiera effektiva läkemedelskombinationer. Kombinatorisk läkemedelsscreening i resistenta FLT3mut-celler avslöjade en ökning av läkemedelskänslighet för apoptotiska modulatorer, såväl som PI3K/AKT-hämmare i kombination med midostaurin. Efterföljande validering bekräftade synergi mellan midostaurin och SMAC-mimetika birinapant och LCL161, medan BH3-mimetiska venetoclax och PI3K-hämmaren idelalisib endast visade en additiv effekt. Birinapant studeras fn vid bl.a MDS, lymfom och ett flertal solida tumörer.

Borhan Saeed (Göteborg, abstr 4994) studerar ultradup sekvensering (UDS) som är ett lovande sensitivt redskap för att upptäcka MRD. Hel exom-sekvensering (WES) av sorterade

leukemiceller från benmärgsprover (BM) insamlade från 26 barn med AML vid diagnos användes för att identifiera leukemispecifika mutationer. För UDS-spårning valdes 1-2 klonala mutationer (närvarande i alla leukemiceller) i vilken gen som helst, och 1-2 subklonala mutationer i cancerassocierade gener. BM-prover ($n=96$) från dag 22, före start av andra induktion och första konsolideringskur från 24/26 patienter bedömdes med patientanpassad UDS. Totalt utvärderades 68 mutationer. I de diagnostiska

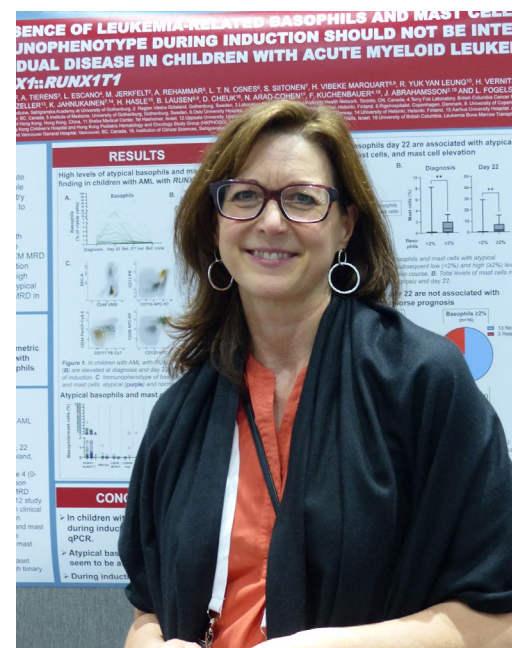
proverna identifierade WES 1-16 leukemispecifika mutationer/fall (median 9 mutationer). Prover under behandlingen utvärderades med UDS och jämfördes med MFC-resultat (flödescytometri). Intressant var att 51 av 96 analyserade prover (53,1 %) var positiva för minst en mutation med UDS men negativa med MFC, 35/96 prover (36,5 %) var positiva med båda metoderna och 10/96 prover (10,4 %) var negativa med båda metoderna. Hos de 8 patienter som också bedömdes med RT-qPCR visade UDS och RT-qPCR liknande prestanda. Således var UDS känsligare än MFC, och viktigare var att leukemispecifika mutationer kunde detekteras innan den första konsolideringen hos patienter som så småningom fick återfall, men även hos vissa patienter som inte drabbades av återfall. För att förtydliga denna observation undersöktes ursprunget för kvarvarande muterade celler i 15 AML-prover med encells multi-omics. Vid diagnos kunde gruppen karakterisera leukemiska kloner, med god överensstämmelse med fynden från WES. De detekterade mönstren var patientspecifika och avslöjade förutom subklonalitet också närvaron av grundklon i stam-/faderceller. I uppföljningsprover gav encells multi-omics detektion av MRD på encellsnivå. Encellsresultat bekräftade fynd med UDS hos respektive barn. Dessutom avslöjades den genomiska och fenotypiska karakteriseringen av kvarvarande leukemiceller, som i vissa fall representerade grundklonen i stamceller, och i vissa fall representerade leukemiska kloner i mogna celler. Återstående muterade celler under behandlingen kan således vara både stam-/faderceller som representerar grundarklonen, eller mogna celler som härrör från den leukemiska klonen. Ytterligare studier behövs för att utvärdera det prognostiska värdet av mycket känslig molekylär MRD vid barn AML.

Stefan Scheding's och **Sandro Bräunig's** (Lund, abstr 4227) studie syftade till att undersöka potentiella fibrosmekanismer vid ALL genom att jämföra den cellulära sammansättningen och det rumsliga uttrycket av TGFB1 och PDGFA1 i ALL benmärg jämfört med klassisk primär myelofibros (PMF). Som förväntat visade ALL benmärgar hög cel-

lularitet och framträdande populationer av blastceller som uttrycker typiska ytmärkörer. Tätheten av mesenkymala stamceller (MSC) vid ALL var till synes ökad, särskilt runt kärl, med ökande grad av fibros jämfört med kontrollprover. CD271+ MSC-densiteter beräknade med normaliserade CD271+-volymer var signifikant högre hos ALL med grad 2 fibros jämfört med icke-fibrotisk ALL benmärg och kontroller. Antalet megakaryocyter (MK) i ALL prover reducerades i allmänhet. Intressant var dock att uttrycket av TGFB1 och PDGFA1 ökade avsevärt i ALL MK jämfört med MK från PMF-patienter och normala kontroller. Detta var oväntat eftersom MKs vid ALL inte tillhör den maligna klonen. Dessutom korrelerade TGFB1 och PDGFA1 uttrycksintensiteter i MKs hos fibrotiska ALL benmärgar med fibrosgrad och fibrotisk vägaktivitet. Dessutom uttrycktes TGFB1 och PDGFA1 också i leukemiblastar, dock med lägre intensiteter jämfört med ALL MK. Uttryck av TGFB1 och PDGFA1 i ALL blastar bekräftades vidare genom reanalys av allmänt tillgängliga encelliga RNA-sekvenseringsdata. Sammantaget identifierades samtidig in-situ RNA-uttryck och IF-färgning, för första gången, TGFB1- och PDGFA1-uttryck vid pediatrik ALL, vilket antyder en roll för dessa drivande cytokiner bakom ALL fibros.

Linda Fogelstrand presenterade **Anatasia Soboli's** (Göteborg, abstr 2954) studie av AML med RUNX1::RUNX1T1, den vanligaste subtypen av pediatrik AML som generellt förknippas med god prognos. Bedömning av behandlingssvar är komplicerad eftersom flödescytometrisk MRD (FCM-MRD) ibland upptäcker celler med omogna markörer som CD34 eller CD117 och atypisk immunfenotyp, vilket

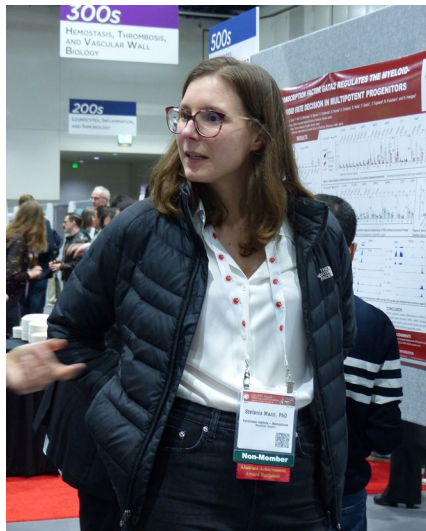
leder till en tolkning som MRD+. Detta har stor klinisk betydelse då MRD+ leder till allo SCT. Denna studie syftade därför till att förbättra tolkningen av FCM-MRD genom karakterisering av AML med RUNX1::RUNX1T1 med fokus på basofiler och mastceller. Arbetet omfattade 45 barn med AML med RUNX1::RUNX1T1 analyserade på dag 22 efter induktion 1. Vid denna tidpunkt var både basofiler (median 0,64 %) och mastceller (0,44 %) förhöjda jämfört med regenererande benmärg (basofiler 0,32 %; mastceller



0,01 %). I 80 % av fallen uppvisade basofilerna atypisk immunfenotyp med lägre uttryck av CD123, CD38, CD11b och CD13 och högre CD34 och CD117, och i 38 % uppvisade mastceller lägre CD117. Nivåerna normaliserades före konsolideringsbehandling. För att undersöka effekterna av dessa celler delades pat in i de med särskilt höga basofiler dag 22 och de med låga basofiler. Gruppen med höga basofiler dag 22 hade fler atypiska basofiler och mastceller redan vid diagnos, samt höga nivåer av mastceller dag 22. Leukemiskt ursprung för atypiska basofiler och mastceller vid diagnos verifierades med FCM-cellsortering och RT-qPCR av RUNX1::RUNX1T1. Barn med höga basofiler uppvisade ett gynnsamt kliniskt resultat med endast fem recidiv (11 %), utan skillnad mellan barn med höga och låga basofiler. Liknande fynd sågs när barn delades in i grupper med höga och låga mastceller dag 22, delvis överlappande med basofila grupper. Detta tyder på att både basofiler och mastceller har leukemiskt ursprung men inte återfallspotential.

Hematopoes Stefania Mazzi

(Stockholm, abstr 4038) arbetar i en grupp som genom singel HSC-transplantationsstudier nyligen etablerat ett icke-hierarkiskt förhållande mellan von Willebrand faktornegativa (Vwf-) HSCs som fyller på alla blodcellslinjer (Vwf-multi-HSCs) och Vwf+ HSCs som nästan uteslutande bildar trombocyter (Vwf+ P-HSCs). Dessa använder cellulärt och molekylärt distinkta vägar för påfyllning av distinkta megakaryocytbegränsade progenitorer (MkPs), multi-MkPs respektive P-MkPs. Andra studier har antytt att en trombocytbegränsad väg är unik för gamla möss, vilket ökar möjligheten att trombocytbegränsad väg hos unga möss saknas under steady-state och aktiveras endast vid transplantation. Därför undersöktes unga Flt3Cretg/+ R26Tomato/+ möss för närvaron av de distinkta MkPs som fylldes på genom de två vägarna. Analys av perifert blod av 12



veckor gamla möss avslöjade att trombocyter var den enda blodcellslinjen där en bråkdel (10 %) av cellerna var dTomatnegativa och likaså i benmärgen (BM) 10 % av cellerna. MkPs var dTomato-negativa i motsats till andra linjebegränsade progenitorer som alla var >99 % dTomato-positiva. ScRNAseq-analys som jämförde steady-state dTomato-negativa och dTomato-positiva MkPs rekapitulerade de distinkta genuttryckssignaturerna för Multi-MkPs och P-MkPs påfyllda av encellstransplanterade Vwf- Multi-HSCs och Vwf+ P-HSCs, inklusive MkPs av flera gener (Clu, Ctse, Gda och Phactr), som kodar för proteiner som främjar koagulationsprocessen. Dessa fynd fastställer att den trombocytbegränsade vägen som initieras av P-HSCs är etablerad och aktiv redan i unga vuxna möss, även om de flesta blodplättar fylls på genom multi-HSC-vägen

Anna Rydström (Lund, abstr 4036) har med hjälp av transplantationsmodeller i möss utforskat hur transplantationsdosen påverkar det proliferativa svaret i HSCs och i vilken utsträckning HSC-poolen regenereras beroende på initial transplantationsdos. Gruppen transplanterade 10, 50, 200, 1000 eller 10 000 renade Lin-, cKIT+, SCA1+, CD48-, CD150+ (LSK-SLAM) HSCs, tillsammans med 2x10⁵ hela benmärgsceller, till dödligt bestrålade mottagarmöss. Vid analys av HSC vid 16 veckor observerades en ökning av antalet donator-HSC:er med ökande transplantationsdoser, med en plåt vid ingångsdosen på 1000 HSC. Detta tyder på att återhämtningen av HSC-poolen under regenerativ stress regleras på en systemisk nivå, och att självförnyelse och expansion stoppas när HSC-poolens storlek har nått en viss



nivå. Därefter jämfördes de funktionella egenskaperna hos maximalt expanderade HSC:er från de lägre celldoserna med de hos HSC:er från den högsta dosen med en lägre expansion. 200 donator-HSC isolerades från varje primär

mottagare och transplanterades till sekundära mottagare. Inga signifikanta skillnader noterades i donatorchimerism oavsett den initialt transplanterade HSC-dosen. Detta indikerar att per cell visar HSC:erna liknande försvagad potential i sekundär blodrekonstitutionskapacitet trots betydande skillnader i historisk expansion. Däremot noterades att donator-HSC från möss som initialt fick 10 000 HSC:er hade expanderat 200-faldigt i sekundär mottagare, jämfört med en 10 till 20-faldig donator-HSC-expansion för de lägre initiala doserna. Dessa resultat tyder på att omfattningen av historisk expansion som är kopplad till transplantationsdosen är en stark bestämmande faktor för ihållande HSC-självförnyelsepotential. Sammanfattningsvis bestämmer transplantationsdosen nettoexpansionen och proliferativa responsen hos HSC:er och påverkar starkt deras långsiktiga självförnyelsepotential.

KLL/Lymfom

Lisa Blixt (Stockholm, abstr 4634) har studerat en population på 8275839 individer (6653 med KLL, 8269186 utan KLL) avseende 2088163 första infektionsepisoder med Covid (1289 KLL, 2086874 utan KLL) och 140041 efterföljande infektionsepisoder (839 KLL, 139958 utan KLL). Av dessa matchades 1369 episoder hos individer med KLL till samma antal kontroller. Matchningen tog bort betydande skillnader som observerades i ålder, kön, födelse-region och SARS-CoV-2-variant. Efter matchning observerades skillnader endast för utbildningsnivå, immunsuppressiv behandling och COVID-19-vaccinationsstatus. 90-dagarsdödligheten av

alla orsaker var 15 % (n=199) hos individer med KLL och 8 % (n=113) bland kontroller, varav 63 % (n=126) och 47 % (n=53) hade en COVID-19-diagnos som huvudorsak till dödsfall. Den justerade RR var 1,71 för KLL jämfört med kontroller. 90-dagars dödlighet av alla orsaker vid KLL var 25 % för vildtyp, 12 % för Alpha/Delta och 12 för Omicron. De justerade RR för vildtyp, Alpha/Delta och Omicron var 1,79, 2,17 och 1,59. Justerad RR var 1,64 för ovaccinerade, 1,57 för ≥ 2 doser, 1,59 för ≥ 3 doser och 1,97 för ≥ 4 doser. Riskerna ökade också avsevärt för covid-19 sjukhusinläggning och intensivvårdsinläggning.

SARS-CoV-2-infekterade individer med KLL hade således högre 90-dagars dödlighet av alla orsaker, samt covid-19 sjukhus- och intensivvårdsinläggning jämfört med matchade kontroller. Denna ökade risk kvarstod under olika perioder av SARS-CoV-2-varianter, vilket förstärker vikten av fortsatta ansträngningar för att skydda denna svaga patientpopulation från infektion även under den endemiska fasen av COVID-19. Den konsekventa RR för dödsfall jämfört med kontroller genom olika vaccinationsstatus indi-

kerar dock en fördel i skydd mot dödsfall hos individer med KLL liknande den som ses hos kontroller.

Caroline Dietrich (Uppsala, abstr 3014) har analyserat 1185 MCL-patienter diagnostiserade 2006-

2018. POD definierades som antingen progressiv sjukdom som bästa svar på förstahandsbehandling eller återfall efter initialt svar. Patienter som (ännu) inte uppfyllde något av dessa ansågs PF. Bland alla inkluderade patienter fick 387 (33 %) BR, 351 (30 %) Nordic MCL2 (doseskalerad R-CHOP alternerande med R-cytarabin totalt sex kurer och högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation som



konsolidering), och 171 (14 %) R-CHOP eller R-CHOP-liknande behandling. Under en medianuppföljning på 3,7 år drabbades nästan hälften av patienterna (571, 48 %) av POD, varav 70 (12 %) inträffade omedelbart efter förstahandsbehandling (dvs progressiv sjukdom som bästa svar). Den kumulativa risken för POD inom 5 år var 44 % med BR, 39 % med Nordic MCL2 och 51 % efter R-CHOP. Oavsett tidpunkt och behandlingsprotokoll hade patienter med POD en signifikant ökad dödlighet av alla orsaker jämfört med patienter som förblev PF (justerad HR=7,45). Skillnaden i 5-års OS mellan patienter med POD- och PF-patienter var mest uttalad när progressionen inträffade kort efter förstahandsbehandling.

Bland BR-behandlade patienter med POD efter ett år var 5-års OS 4,7 % jämfört med 50 % om de hade förblivit PF. För patienter behandlade med Nordic MCL2 var 5-års OS 14 % om POD efter ett år mot 74 % om fortfarande PF, och för R-CHOP 13 respektive 48 %. Den dystra prognosen för patienter med POD kvarstod under uppföljningen. För att illustrera detta var 5-års OS-estimat för patienter med POD kontra kvarstående PF efter sex år 33 och 69 % för BR, 59 och 87 % för Nordic MCL2 och 57 och 66 % för R-CHOP. Sammantaget är POD således förknippat med sämre utfall *oavsett när det inträffar*, även om mycket tidig POD är särskilt allvarligt. Överlevnaden fortsätter att vara sämre bland patienter med POD även efter den initiala 24-månadersgränsen, särskilt bland BR- och Nordic MCL2-behandlade patienter. Detta understryker vikten av att inte begränsa sig till en dikotomiserad jämförelse (<24/>24 månader) när man studerar patientprognos.

Ingrid Glimelius (Uppsala, abstr 4405) har studerat zilovertamab vedotin som är ett ROR1-inriktat antikroppsläkemedelskonjugat med monometylaurostatin E som har visat antitumöraktivitet hos pat med R/R MCL i fas 1 waveLINE-001-studien. Nu presenterades resultat från en kohort i en Fas2 studie som utvärderade zilovertamab vedotin monoterapi för pat med R/R MCL med ≥ 2 tidigare systemiska terapier inklusive en BTKi och progressiv sjukdom

(PD) efter eller var olämpliga för chimär antigenreceptor (CAR) T-cellsterapi. Patienterna behandlades med zilovertamab vedotin 2,5 mg/kg IV var tredje vecka fram till PD, oacceptabel toxicitet eller studieavbrott. Primär profylax med tillväxtfaktorer var inte tillåten. Primär endpoint var objektiv svarsfrekvens (ORR) enligt Lugano-kriterier genom behandlande läkares granskning. 40 pat studerades, 16 (40 %) hade högrisksjukdom per MIPI index, 7 (18 %) var positiva för TP53-mutation, 22 (55 %) hade en KI67-proliferationsfraktion ≥ 30 %, och medianantalet tidigare behandlingslinjer var 4. Alla var behandlade med BTKi. Elva pat (28 %) hade genomgått tidigare

autolog stamcellstransplantation och 6 (15 %) tidigare CAR T-cellsbehandling. Vid dataavbrott hade 37 pat (93 %) avbrutit behandlingen (17 PD, 8 AE, 5 patientens val, 4 kliniska progressioner, 2 läkares beslut, 1 otillåten anticancerterapi) och hos 3 pat (8 %) pågår behandling. Mediantiden från första dos till data cutoff var 11,9 månader. ORR var 40 %, 5 pat (13 %) uppnådde CR och 11 (28 %) PR. Median DOR var 3,0 mån och median-PFS 3,4 mån, Median OS var 9,0 mån. Behandlingsrelaterade biverkningar förekom hos 36 pat varav de vanligaste var neutropeni (58 %), perifer neuropati (43 %) och diarré

(28 %). Biverkningar av grad 3 eller 4 förekom hos 32 pat (80 %); vanligast neutropeni (50 %) och perifer neuropati (18 %). Ingen pat dog på grund av behandlingsrelaterade biverkningar. Återstår att se vad medlet kan åstadkomma i tidigare behandlingslinjer.

Ingrid och Kossi d'Àbalo (Uppsala, abstr 1638) har arbetat vidare med en av de mest skadliga sena effekterna efter behandling av lymfom dvs sekundära primära maligniteter (SPM). Nyligen påvisades en ökad risk för SPM i två stora befolkningsbaserade studier i Sverige och Danmark. Syftet med den aktuella studien var att undersöka effekterna av SPM på överlevnaden för patienter med MCL i förhållande till kontroller med liknande malignitet. Totalt följdes 497 patienter med en SPM efter MCL och 1992 matchade kontroller med liknande maligniteter utan lymfom under en median av 4,7 respektive 4,8 år. Den

mest använda typen av cytostatika var bendamustin. Patienterna hade en medianålder på 75 år vid SPM-diagnos. De vanligaste SPM var hudcancer (45 %), mag-tarmcancer (12 %), prostatacancer (12 %) och lungcancer (12 %). Sekundär AML eller MDS sågs hos 18 patienter, vilket utgjorde 4 % av alla SPM. Totalt avled 127 (54 %) och 155 (59 %) patienter under uppföljning i Danmark respektive Sverige. Bland de 155 dödsfallen i Sverige dog 38 % av MCL, 24 % av solid cancer, 20 % av andra orsaker än malignitet, 13 % av sekundär leukemi/MDS och 5 % av hudcancer. Hos patienter från Sverige med hudcancer var den vanligaste dödsorsaken MCL (46 %) och endast ett fåtal (7 %) dog i den sekundära hudcancer. Patienterna hade en högre risk att dö än kontroller med median OS på 4,3 år i Danmark och 2,7 år i Sverige jämfört med 6,8 respektive 9,1 år för kontroller.

Mats Hellström's (Uppsala, abstr 4370) studie syftar till att upptäcka skillnader i plasmaproteomer mellan B-cellslymfom-subtyper och att identifiera potentiella biomarkörer som kan underlätta differentialdiagnos. I arbetet analyserades 592 BCL pat; 221 DLBCL, 94 FL, 123 HL, 91 MCL och 63 primära CNS-lymfom (PCNSL) från U-CAN-biobanken. För att identifiera paneler av plasmaproteiner som kan skilja mellan de olika subtyperna av BCL tränades två typer av maskiner lärande (ML) modeller. En jämförelse av plasmaproteomerna mellan BCL-subtyper visade många differentiellt ändrade proteiner (DAPs) i varje subtyp jämfört med resten av kohorten. PCNSL-patienter hade det största antalet DAP, följt av HL, MCL, DLBCL och FL. De flesta av dessa förändringar var dock av mindre än log2-skillnad mellan undergrupperna. Mindre än tio proteiner per grupp hade en log2-diff > 1 i en undergrupp jämfört med andra subtyper, förutom MCL-patienter, som hade 64 DAP med log2-diff > 1. Detta återspeglades i ML-modellerna, där om

man kombinerade mindre skillnader i proteinnivåer i multivariata modeller visade pålitlig prestanda vid differentiering av BCL. Den bäst presterande modellen visade måttlig till hög noggrannhet vid differentiering av BCL. Modellen hade den högsta noggrannheten i klassificeringen av MCL, med AUC på 91 %, följt av HL (90 %), PCNSL (89 %), DLBCL (85 %) och FL (80 %), varvid de senare upprepade gånger felklas-

sificerades i ML iterationerna. Även om modellens känslighet var variabel, högst för HL och lägst för FL, var specificiteten mycket hög (>93 %) för att exkludera FL (94 %), HL (96 %), MCL (98 %) och särskilt PCNSL (99 %), där det negativa prediktiva värdet av modellen för CNS-inblandning är 98 %. Detta kan förstås vara mycket relevant för DLBCL, där en blodbiomarkör kan fungera som ett snabbt diagnostiskt verktyg för initial uteslutning av CNS-engagemang hos en patient, med mycket högt prediktivt värde. I dagens läge presterar modellen i detta avseende lika väl som en mycket erfaren CNS radiologs förmåga att skilja CNS lymfom från annan

CNS tumör. Mats bedömer att med ett tillräckligt stort antal prover i kliniken kan metoden i en inte alltför långt avlägsen framtid bli en realitet.

Angelica Johansson (Lund, abstr 2987) arbetar för att identifiera relevanta immunterapeutiska strategier för högrisk-DLBCL. I detta syfte har

hon tillämpat rumsligt guidad transkriptionsprofilering i kombination med bildanalys av T-celler och undergrupper av myeloida celler. Den populationsbaserade kohorten inkluderar vävnad från 650 patienter diagnostiserade med DLBCL under 2000-2014 i södra Sverige. Vävnad monterades i vävnadsmikroarrayer och färgades med rutinmässig immunhistokemi för diagnostiska markörer som CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-2, MUM1, BCL-6,



MYC, P53 och EBNA. Vävnad från 448 patienter där behandlingsinformation var tillgänglig valdes ut för digital rumslig profilering. Panelen Cancer Transcriptome Atlas med ~1850 transkript användes, och analys styrdes av färgning av CD20+-celler, CD163+-celler och CD3+-celler. Detta möjliggjorde transkriptionell profilering av tumörceller (445 patienter), CD163+-celler (286 patienter) och CD3+-celler (396 patienter) separat i varje patient. Dessutom utfördes multiplexfärgning av CD163, CD11c och CD20 för att bedöma skillnader i infiltration av myeloida undergrupper. Överlevnadsanalys visade att patienter med dubbelt uttryck av MYC och BCL-2 har sämre 5-års total överlevnad (OS) och enbart p53-uttryck var associerat med sämre 5-års OS även när det justerades för kön och ålder (HR = 3,8, p-värde = 0,014). Bildanalys visade att uttryck av CD163 och CD11c utesluter varandra och delar upp patienterna i distinkta prognostiska undergrupper, oberoende av graden av p53-överuttryck. Överlevnadsanalys visar att CD11c-dominerad mikromiljö var associerad med gynnsam 5-års OS (HR = 0,42, p-värde = 0,0047). För att ytterligare förstå de molekylära egenskaperna som är förknippade med skillnader i tumörmikromiljön pågår rumsligt guidade analyser av tumör- och immunceller. Sammanfattningsvis ger kombinerad bild- och rumsligt guidad analys av lymfom och individuella immunceller nya riskstratifieringsstrategier för patienter med DLBCL.

Tove Selvin (Uppsala, abstr 1623) har genomfört high-throughput proteomisk profilering i plasma-prover från 75 nydiagnostiserade svenska MCL-patienter genom samtidig utvärdering av 1460 unika proteiner. Det primära resultatet var mycket aggressiv sjukdom, definierad som POD12+ efter första linjens intensiv kemoimmunterapi och/eller BTKi. 252 differentiellt uttryckta proteiner (DEP) mellan indolenta och aggressiva fall identifierades, med

LRRN1 och IL-15 bland de mest signifikanta. Dessa två plasmaproteiner visade överlägsen prediktiv förmåga för POD12 jämfört med MIPI. De individuella riskkvoterna (HR) var 18,1 för LRRN1 och 17,4 för IL-15, jämfört med en HR på 8,0 för högrisk kontra lågrisk MIPI. Viktigt är att båda proteinerna förblev signifikanta när kön och MIPI eller biologisk MIPI (MIPIb) inkluderades som kovariater (p < 0,05), vilket förstärker deras potential som oberoende prognostiska faktorer. Kombinationen av LRRN1 och IL-15 genererade en AUC på 0,92 jämfört med 0,74 för MIPI, och klassificerade 87 % av patienterna korrekt som antingen POD12- eller POD12+. Dessutom avslöjade anrikningsanalys av alla DEP en signifikant anrikning av proteiner involverade i receptortyrosinkinasaktivitet (n = 10) hos POD12+-patienter. Bland de 10 berikade DEP:erna tillförde fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2), ett receptortyrosinkinas som inte tidigare beskrivits i

samband med MCL, den största fördelen till den prognostiska modellen. När de kombinerades klassificerade de tre proteinerna LRRN1, IL-15 och FGFR2 korrekt 91 % av patienterna som POD12- eller POD12+. Tove berättade att i denna

analys ingick få BTKi behandlade patienter, varför sådana nu analyseras med samma metod. Om utfallet blir detsamma får man gå vidare och etablera ELIZA analyser av dessa proteiner för kliniskt bruk.

MPN

Anneli Enblom Larsson (Luleå) har studerat 1079 patienter med myelofibros och 5395 kontroller, 939 med primär myelofibros (PMF), 29 prefibrotisk myelofibros och 108 sekundär myelofibros (post-PV

MF, n=42, post-ET MF, n =65, föregående MPN-U, n=1). Medianåldern vid diagnosen MF var 72 år, majoriteten av patienterna, 64,4 %, hade IPSS-score INT-1 eller INT-2. En arteriell eller venös händelse som föregick MF-diagnosen dokumenterades hos 24,8 % respektive 8,0 % av patienterna och 8,5 % av patienterna hade en större blödning före MF-diagnosen. Under uppföljningen sågs större blödningar hos 2,27 och arteriella eller venösa trombotiska händelser hos 3,11 per 100 år vid MF. Jämfört med kontroller ökade frekvensen av blödningar, trombotiska händelser och dödlighet, HR 3,8 (p<0,001), HR 1,9 (p<0,001) respektive HR 3,9 (p<0,001). Patienter som behandlades med JAK-hämmare hade högre frekvenser av större blödningar (5,33), arteriella händelser (4,67) och venösa händelser (1,56) än patienter utan pågående symtomriktad behandling (frekvenser 2,14, 1,94 och 0,79) eller hydroxurea (frekvenser 2,05, 2,34 och 1,27). Detta anser Anneli vara orsakat av att de pat som behandlades med JAK2 hämmare var sjukare. Trombocyt-hämmande medel administrerades till 757 av MF-patienterna under en ackumulerad behandlingstid på

2210 år, där 37 händelser av större blödningar inträffade (frekvens 1,67, HR 2,6, p<0,001) jämfört med frekvens 0,65 bland motsvarande kontroller. Hos MF-patienter som behandlats med DOAC sågs större blödningar hos 3,67 per 100 år (kontroller 0,90, HR 4,0 p<0,001) och 2,67 hos patienter som behandlades med warfarin (kontroller 0,89, HR 3,0, p=0,016). Bland patienter utan antitrombotisk behandling var frekvensen av större blödningar 3,18 jämfört med 0,63 hos kontroller (HR 5,1, p<0,001). I multivariatanalys identifierades hypertoni, diabetes och tidigare ischemisk stroke som oberoende riskfaktorer för arteriell händelse och en föregående VTE som en prediktor för återkommande VTE och större blödningar. Således är frekvensen av större blödningar, arteriella och

venösa händelser mycket högre vid PMF och SMF än vad gruppen tidigare beskrivs för PV och ET (se MPN rapporten i detta nummer, och signifikant högre vid MF än hos motsvarande kontroller.

Hongzhe Li (Lund, abstr 1757) demonstrerade den första humaniserade MF-modellen baserad på transplantation av trombopoietin (THPO)-överuttryckande humana CD34+-celler i humaniserade benmärgsvävnader etablerade i immunbristande NSG-möss. Först genererades humaniserade benmärgsvävnader (ossiklar) genom subkutan implantation av 2 × 10⁶ humana BM-härledda stromaceller (BMSCs) i immunbrist NSG med hjälp av ett modifierat matrispreparat.

Detta resulterade i bildandet av subkutana ossiklar innehållande funktionell BM efter 8 veckor (8 veckors ossiklar). THPO-överuttryckande (THPO-oe) CD34+ HSPC:er producerades genom lentiviral transduktion av humana CD34-berikade benmärgsceller med hjälp av THPO-GFP lentivirus. Kontrollceller transducerades med kontroll lentivirus vektor (GFP). THPO-oe CD34+-celler respektive kontroller transplanterades in i 8-veckors ossiklar genom direkt intraossikelinjektion (3×10⁵ celler/ossikel). FACS-analys av ossiklar visade robust engraftment (upp till

> 80 %) av livskraftiga humana hematopoetiska celler så tidigt som 4 veckor efter transplantation av THPO-oe CD34+-celler. Cellulariteten hos THPO-oe CD34+ injicerade ossiklar var 1,4 ± 0,6 × 10⁷ celler/ossikel vilket var jämförbart med kontroller. Inympade humana CD45+-celler visade ett signifikant högre myeloid till lymfoid-förhållande på 0,14 i THPO-gruppen (n=17) jämfört med 0,08 för GFP-kontroller (n=14; p = 0,0147). THPO-överuttryck i humana BM CD34+-celler resulterade dessutom i en märkbar ökning av humana ossikelmegakaryocyter, vilket indikeras av en 1,67-faldig ökning (n=11) av CD41a+/CD42b+ megakaryocyter jämfört med kontroller. En ökning av megakaryocytoproduktion från THPO-oe CD34+-celler bekräftades vidare genom in vitro-odlingsexperiment.



Dessutom visade histologisk analys av ossiklar markant retikulinfibros i 8-veckors THPO-oe CD34+ celltransplanterade ossiklar jämfört med kontroller, vilket motsvarade grad 2 MF. Humana hematopoetiska celler påvisades tydligt i murina mjältar och lårben så tidigt som 4 veckor efter intra-ossikel injektion, vilket indikerar att transplanterade humana celler migrerade till murina hematopoetiska vävnader. Mjältstorleken ökade dock inte hos möss transplanterade med THPO-oe CD34+ celler och preliminära data visade ingen ökad bildning av retikulinfibrer i murina mjältar och benmärg. MF ossikelmodellen kommer inte bara att tillhandahålla en plattform för omfattande mekanistiska studier av human MF utan kommer också att fungera som ett värdefullt verktyg för läkemedelstestning och identifiering av nya mål för terapi.

Myelom Muhammad Kashif

(Stockholm) har arbetat vidare med att skapa riskmodeller för myelomöverlevnad (abstr 3318) och bensjukdom (abstr 4686). Han har utvecklat en biosignatur för riskstratifiering genom att integrera transkriptomiska (RNASeq), kliniska och biokemiska data från NDMM-patienter. Patienter som levde < 3 år jämfördes med pat som levde > 3 år. I det första steget upptäcktes en biosignatur för stratifiering av NDMM-patienter med hög validitet och precision. I det andra steget utvecklades ett risk score med den identifierade biosignaturen, bestående av endast åtta variabler: fem transkriptomiska (RBPJ, PFDN2, SNRPC, TCF12, GMNN), två biokemiska (albumin, kreatinin) och en klinisk (ålder). Detta system uppnådde en AUC avseende överlevnad på 81 % i upptäcktskohorten. I valideringskohort-1 uppnådde systemet en AUC på 76 % och i valideringskohort-2 uppnådde det en AUC på 92 %. Poängsystemet presterade betydligt bättre än ISS i upptäcktskohorten (p-värde=0,0005) och valideringskohort-1 (p-värde=0,0056). I valideringskohort-2 uppnådde ISS och R-ISS AUC på 55 %, medan poängsystemet uppnådde AUC på 92 %. Pålitliga p-värden kunde dock inte beräknas på grund av den lilla urvalsstorleken för kohort-2. Detta tämligen enkla system har således potential för riskbedömning

i realtid och personliga behandlingsbeslut för MM-patienter. Dessa fynd behöver dock valideras i större kohorter och prospektiva kliniska prövningar.

I det andra arbetet identifierade en biosignatur med 15 funktioner som förutsäger risk för bensjukdom (BD) med 91 % noggrannhet. Detta inkluderade 9 transkriptomiska (TDO2, PLPP1, ST8SIA4, FER, HOMER1, RHOTB3, PNKD, GNPTAB, SENP7) och 6 biokemiska egenskaper (kalcium, I^{25}OH , hemoglobin, kreatinin, FLC-kvot och typ av M-komponent tunga kedjor). I det andra steget användes den slutliga biosignaturen för att utveckla BD-risk score. Detta poängsystem inkluderade endast 4 gener (TDO2 HOMER1, GNPTAB, SENP7) och kalcium. Det uppnådde en AUC på 89 % i upptäcktskohorten och en AUC på 83 % i den externa valideringskohorten. En bibliografisk genomgång visade att alla 4 generna i riskpoängen är relevanta för MM eller benmetabolism. Tdo2 är kopplat till inflammation vid artros (Rong et al., 2022), Homer1 till osteoblastaktivering och osteoporos (Rybychyn et al., 2021), Gnptab till lysosomfunktion i

osteoklaster (VanMeel et al., 2011) till och SENP-familjemedlemmar till bortezomibresistens (Xie et al., 2020). Kalciumnivåer är korrelerade med BD-tillstånd (Tian et al., 2018), vilket indikerar att dessa egenskaper

är biologiskt relevanta och potentiella mål för att förstå BD.

Vincent Luong (Stockholm, abstr 3320) har undersökt patienterna behandlade på Karolinska som delades in i två grupper beroende på datumet för deras senaste RRMM-händelse: 1 januari 2013 – 30 juni 2018 (kohort A) och 1 juli 2018 – 31 december 2022 (kohort B). 381 RRMM-patienter identifierades, 138 i kohort A och 243

i kohort B. Medianåldern vid diagnosen MM var 69 år. Under uppföljningen erhöll kohort A en median av 3 linjers behandling (3L, intervall 1-9) och kohort B 2L (intervall 1-7). 162 patienter fick PI, IMiD och anti-CD38 mAb under alla behandlingslinjer. Vid jämförelse av median OS i kohorter A och B var skillnaden vid 2L 22,1 vs 69,2 månader (p<0,0001), 3L 9,4 vs 42,9 månader (p<0,0001) och 4L 6,65 vs 19,9 månader (p=0,0028). Skillnaden i mPFS i kohorter A och B var vid 2L 7,8 vs 15,5 månader (p=0,00094), 3L 4,4 vs 11,9 månader (p<0,0001), 4L 2,3 vs 10,0 månader (p=0,00014). De betydligt längre mOS och mPFS i kohort B vid 2L-4L visar att introduktionen av nya läkemedel såsom anti-CD38 mAb och karfilzomib har förbättrat resultat hos RRMM-patienter. Analys av mOS hos patienter som fick PI, IMiD och anti-CD38 mAb jämfört med patienter som inte exponerades för alla 3 läkemedelsklasserna gav en mOS vid början av 2L 68,4 vs 29,4 månader (p<0,0001), 3L 34,7 vs 13,8 månader (p=0,00013), och 4L 19,9 mot 6,7 månader (p=0,00083).

Transplantation

Jonas Mattsson och medarbetare (Toronto) presenterade en lång rad såväl muntliga som posterarbeten. En retrospektiv analys (abstr 4863) genomfördes av 640 patienter som genomgick Allo-HCT för olika hematologiska sjukdomar på Princess Margaret Cancer Center mellan oktober 2015 och oktober 2023. Alla patienter var under 65 år och fick en enhetlig GVHD-profylax med en kombination av ATG, PTCy och cyklosporin. MAC-gruppen visade signifikant högre 2-års OS (70,8 % vs. 61,1 %, p=0,02), RFS (66,4 % vs. 54,7 %, p=0,014) och GRFS (55,2 % vs. 43,2 %, p=0,012) jämfört med RIC-gruppen. Den 2-åriga kumulativa incidensen av återfall var högre i RIC-gruppen (26,7 % vs. 17,5 %, p=0,018), medan NRM-frekvensen var likartad (13,9 % vs. 16,8 %, p=0,54). Även om den totala incidensen av akut GVHD var högre i MAC-gruppen (44,2 % mot 32,7 %, p=0,013), fanns det ingen signifikant skillnad i akut GVHD grad II-IV eller kronisk GVHD mellan grupperna. Graftsvikt efter ett år var signifikant högre i RIC-gruppen jämfört med MAC-gruppen (7,4 % mot 2,9 %, p=0,02). Således är MAC att föredra till pat som bedöms tåla denna typ av konditionering.

Gruppen har också utfört en retrospektiv granskning av 267 på varandra följande patienter som diagnostiserades med cGvHD och behandlades med systemiska kortikosteroider som förstahandsbehandling (abstr 4899). Orelaterad donator, allvarlig akut/kronisk GvHD och > 1 involverade organ är högriskegenskaper för steroidsvikt i frontlinjen. Framtida forskning bör

utvärdera interventioner inklusive inkorporering av nyare medel som ruxolitinib, belumosudil eller axatilimab utöver kortikosteroider i primärbehandling av dessa högriskpatienter.

Två arbeten handlade om ABO mismatch. 1089 patienter med en medianålder på 59 år genomgick allo-HCT i den första studien (abstr 687). Den dominerande indikationen för allo-HCT var AML (n=543, 49 %). De flesta fick ett transplantat från en matchad obesläktad givare (n=540, 49,6 %). Konditioneringsregimen var RIC hos 801 (73,5 %). Perifera blodtransplantat användes i 98 % av fallen, median CD34+ celldos var 7,4x10⁶/kg. De flesta patienter fick färskt transplantat (n=847, 77,8 %). ABO-matchade transplantat användes hos 646 patienter (59 %), 212 (20 %) hade ett mindre mm, 175 (16 %) hade en större mm och 56 (5 %) hade dubbelriktad mm. 2-års OS för mottagare av ett större ABO-mm-transplantat var 57,7 mot 64,9 % för ABO-matchade transplantat (HR 1,32, p=0,003]. Incidensen av primärt graft failure (PGF) vid D+100 var 4,6 % för större mm-transplantat och 1,9 % för ABO-matchade transplantat (HR 2,88; p=0,01). D+100, grad III-IV aGVHD var 6,1 och 6,6 % för större mm respektive ABO-matchade transplantat (p=0,71). Efter 2 år var måttligt svår cGVHD 19 mot 17,7 % för större mm respektive ABO-matchade transplantat (p=0,79). Det fanns ingen signifikant skillnad i NRM efter 1 år mellan patienter med stora mm (18,8 %) och de med ABO-matchade transplantat (16,5 %, p=0,07]. GRFS vid 12 och 24 månader var 41,4 respektive 35,7 % i ABO mm-gruppen, jämfört med 47,8 och 43,8 % hos dem med ABO-matchade transplantat (p=0,16). I RIC-undergruppen var 2-års OS för stora mm-transplantat 54 mot 61,3 % för ABO-matchade transplantat (HR 1,32; p=0,04]. Incidensen av PGF var 5,2 för stora mm-transplantat mot 2,4 % för ABO-matchade transplantat (HR 2,49; p=0,04). Effekterna av ABO mm på OS, PGF och trombocytttransplantation visades inte hos patienter som fick myeloablativ konditionering.

Tvårt emot desssa resultat visades i en annan studie (abstr 2183) att kombinationen av PTCY och ATG för GVHD-profylax effektivt neutraliserar effekten av antigenmismatchningar vid PBSC-haploidentiska transplantationer, med gynnsamma resultat oavsett omfattningen av mismatchningen. Detta tillvägagångssätt belyser säkerheten och lönsamheten med att använda alternativa donatorer, vilket avsevärt breddar givarpoolen och förbättrar tillgängligheten för transplantationer.

Red.

REKOMMENDERAS NU AV NT-RÅDET¹

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

Att ELREXFIO 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.

Förutsatt att:

- dosering/utglesning av ELREXFIO sker i enlighet med rekommendation från vårdprogramgruppen för multipelt myelom
- regionerna ansvarar för att de patienter som behandlas med ELREXFIO registreras så att insättning, behandlingsfrekvens och dos kan följas upp

UPPTÄCK DJUPA OCH LÅNGVARIGA BEHANDLINGSSVAR²

Djupa svar definierat som $\geq$ CR, långvarigt behandlingssvar definierat som svarsduration (DoR)³

Primärt effektmått objektiv svarsfrekvens (ORR)²

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).²

35,8%, n=44/123 (95% KI 27,3;44,9) uppnådde komplett remission (CR) + stringent komplett remission (sCR)²

ORR uppnåddes i 75 av 123 patienter, utav dessa var svarsdurationen (DoR) 70,8%: (95% KI 58,2; 80,2) vid 15 månaders uppföljning.²

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:** Cytokinfrisättningssyndrom (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. Infektion/reakivering av cytomegalovirus (CMV) är en vanlig biverkan. 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: 11/2024. För ytterligare information, se www.fass.se
Pfizer AB, www.pfizer.se

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna avseende, ELREXFIO (elranatamab), publicerat 2024-06-14, <https://samverkanlakemedel.se/download/18.165c6f351900ff10197e04/1718341468454/Elrexfio%20RRMM%202024-06-14.pdf> 2. Produktresumé ELREXFIO, Pfizer AB, www.fass.se 3. 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



Foto: Kristin Lidell

Arbete inom medicinsk humaniora belönas

Valdemar Erling, överläkare och hematolog vid Sahlgrenska universitetssjukhuset har tilldelas ett stipendium från Birgit Rausing stiftelse för medicinsk humaniora. Anders Palms stipendium för forskning och utbildning inom Medicinsk humaniora, instiftades 2022 och stipendiesumman är 100 000 kronor.

Motiveringen lyder; Valdemar Erling erhåller stipendiet med hänvisning till hans pionjärinsatser inom två forsknings- och verksamhetsområden med den kliniska praktiken i centrum. Det gäller dels hans insatser för reformering av den traditionella "ronden", dels hans bidrag till utvecklingen av *Narrative medicine* i läkare- och sjuksköterskeutbildningen. Dessa båda områden står i samklang med Stiftelsens primära målsättning "att befrämja forskning och utbildning med betydelse för den mellanmänniska relationen mellan vårdande och vårdad - vetenskaplighet och medmänsklighet i möte och bemötande."

Med bakgrund i sin egen kliniska praktik har Valdemar Erling utvecklat en alternativ modell för den traditionella "ronden". Det förhärskande mönstret för "rondande" som en ofta forcerad ritual vid sängen kan ifrågasättas från både etiska och praktiska synpunkter. Erlings projekt kallas "Den andra rondan" och innebär att "ronden" förflyttas till ett avskilt rum för ett förtroendefullt samtal mellan patient och personal, med patienten i centrum som en del av teamet. Patientberättelsen får här ta plats i en radikalt annorlunda scenografi, personcentrerad men med integriteten professionellt värnad. I Erlings modell för patientmötet förankras och demonstreras hans övertygelse om berättelsens betydelse i den kliniska praktiken. Tidigt anknöt han till den

gren inom ämnesområdet *Medical Humanities* som går under beteckningen *Narrative Medicine*.

Valdemar Erling bildade 2016 *Svensk förening för narrativ medicin (SFNM)* Med Erling som ordförande och verksamhetsledare har föreningen etablerat sig som landets ledande utvecklingscentrum för narrativ medicin. I varje möte mellan patient och läkare, mellan vårdande och vårdad, utgör patientberättelsen själva fundamentet både för mänsklig förståelse i bemötandet och för professionellt beslut om diagnos och behandling. Den narrativa medicinen är utvecklad ur det forskningsfält som inom de estetiska vetenskaperna som benämns *narratologi*. Konstarna – litteratur, konst, film – spelar också en framträdande roll i den verksamhet som Erling inom SFNM har initierat och kontinuerligt arrangerar, såväl i utbudet av medicinska utbildningar som i kulturella och konstnärliga evenemang, där medicin möter humaniora.

Valdemar Erling är uppskattad lärare och föreläsare i läkarprogrammet och sjuksköterskeutbildningen vid Sahlgrenska, dels i narrativ medicin, dels i sin specialitet som hematolog. Han är 2024 anlitad som redaktör för *Social Medicinsk Tidskrift*. Erling ingår i ett rikt nationellt och internationellt nätverk, där *Division of Narrative Medicine*, Columbia University och *Birgit Rausing Centrum för Medicinsk Humaniora*, Lunds universitet är replipunkter för samverkan.

NY BISPECIFIK ANTI-KROPP VID RRMM

RIKTAD MOT GPRC5D PÅ MYELOMCELLER OCH T-CELLSRECEPTORN CD-3^{1,2}

TALVEY® (talkvetamab) är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom. Behandlingen riktar sig till patienter 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



>64% uppnådde ORR i den totala populationen i MonumentAL-1-studien.^{1,2,a}



Mer än **varannan patient** med RRMM uppnådde **VGPR** eller **bättre** med TALVEY®.^{1,2,b}



Mer än **var tredje patient** med RRMM uppnådde **CR** eller **bättre** med TALVEY®.^{1,2,c}



Hanterbar säkerhetsprofil i MonumentAL-1-studien (N=339).^{1,2}
Få patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar (veckovis dosering; 4,9% och varannan veckas dosering 6,2%).^{2,d}

RRMM: Recidiverande och refraktärt multipelt myelom, ORR: Total svarsfrekvens, VGPR: Mycket god partiell respons, CR: Kompletta respons.

a. N=339. 74,1% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 71,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 64,7% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² **b.** 59,4% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 60,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 54,9% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² **c.** 33,6% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 38,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 35,3% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² **d.** De vanligast förekommande biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen var ICANS (1,1%) och viktminskning (0,9%).¹

Referenser: **1.** TALVEY® Produktresumé 06/2024, www.fass.se. **2.** Chari A, et al. Presenterad på: 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; 10–13 december 2022; New Orleans (Presentation nr. 157).

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

TALVEY® (talkvetamab), R, EF, L01FX29, en immunglobulin G4-prolin, alanin, (IgG4 PAA)-bispecifik antikropp riktad mot GPRC5D på plasmaceller och CD3-receptorn på T-celler, injektionsvätska, lösning (injektionsvätska). **Beredningsform och styrka:** 1,5 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 2 mg/ml för subkutan administrering samt 1,0 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 40 mg/ml för subkutan administrering. **Indikationer:** TALVEY är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 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:** TALVEY kan orsaka cytokinfrisättningsyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypotoni, frossa, hypoxi, huvudvärk, takykardi och förhöjda transaminaser. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera hjärtdysfunktion, akut andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TALVEY initieras med doser i en upptrappningsfas och läkemedel för premedicinering (kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika) ska administreras före varje dos av TALVEY i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), har uppkommit efter behandling med TALVEY. På grund av risken för ICANS ska patienterna instrueras att inte köra bil eller använda maskiner under upptrappningsfasen och under 48 timmar efter avslutad dosupptrappningsschema för TALVEY. Orala toxiciteter, inklusive dysgeusi, muntorrhet, dysfagi och stomatit är mycket vanligt förekommande efter behandling med TALVEY. Allvarliga infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, har rapporterats hos patienter som fått TALVEY. TALVEY ska inte administreras till patienter med aktiv allvarlig infektion. Innan behandling med TALVEY påbörjas ska profylax övervägas för att förebygga infektioner enligt klinikkens lokala riktlinjer. TALVEY kan orsaka hudreaktioner inklusive hudutslag, makulopapulära utslag, erytem, erytematösa utslag, såväl som nagelförändringar. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS, neurologisk toxicitet, infektion eller oral toxicitet uppkommer och övervakas för tecken och symtom före och efter behandling för dessa biverkningar samt hypogammaglobulinemi, cytopenier och hudreaktioner. TALVEY rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till fertila kvinnor utan effektivt preventivmedel. Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i 3 månader efter den sista dosen av TALVEY. För fullständig produktinformation kring fertilitet, graviditet, amning, äldre, vaccinationer, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Pris:** TALVEY ingår inte i läkemedelsförmånen. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 06/2024

CP-435677, 2024-06-30

CP-495942, Jan 2025

Kursreferat "KLL och Lågmaligna lymfom"

Den 30 september till 2 oktober 2024, dagarna innan Hematologidagarna, arrangerade Svensk Förening för Hematologi kurs om kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och lågmaligna lymfom på Best Western Hotell i Gävle. Det bjöds på fint höstväder i Gävle, mestadels uppehållsväder under dessa dagar, vilken inspirerade till fina promenader i bland annat Boulongerskogen som bara ligger ett stenkast från hotellet.

Under kursens tre dagar presenterades en rad föreläsningar som täckte olika aspekter av KLL och lågmaligna lymfom. Kursledarna var **Daniel Roth** från Skånes universitetssjukhus i Lund och **Björn Wahlin** från Karolinska Universitetssjukhuset. Föreläsare inkluderade även **Oscar Lindblad** från Skånes universitetssjukhus i Lund och **Birgitta Sander** från Karolinska Institutet.

Kursen inleddes på måndagen med en introduktion av Björn Wahlin och Daniel Roth, följt av en föreläsning om KLL av Oscar Lindblad. Oscar gick igenom allt från utredning och diagnostik till behandling. Föreläsningen tog även upp principerna kring de moderna behandlingsalternativen som nu finns med Brutons tyrosinkinashämmare (BTKi), BCL2-hämmare samt CD20-antikroppar. Efter det fortsatte Daniel Roth med ytterligare en session om KLL och relaps samt Richter transformation (RT). För RT så är fortsatt behandlingsalternativen få och prognosen dyster.

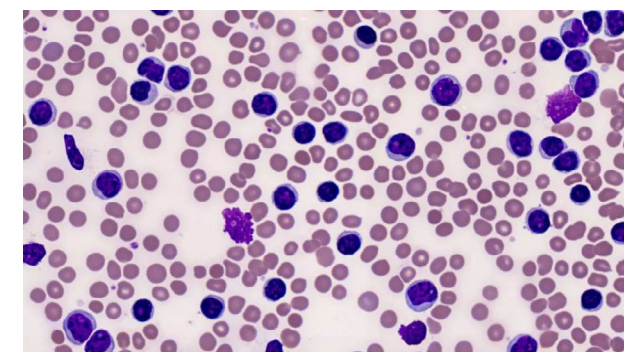
Tisdagens program fokuserade på lågmaligna lymfom, där Björn Wahlin höll två föreläsningar under förmiddagen. Det bjöds både på lite tillbakablickar samt eventuella kommande behandlingar vad gäller follikulärt lymfom, marginalcellslymfom samt hårcellsleukemi. Framför allt så gavs mycket "hands on"-tips kring hur man ska handlägga patienter med lågmaligna lymfom, där man alltid ska ha ytterligare

minst två behandlingsregimer i bakfickan enligt Dr Wahlin. Efter lunch presenterade Birgitta Sander en session om patologi och genetik relaterat till både lågmaligna lymfom och KLL. Mycket uppskattad session och det är som Björn sa; "Birgitta är alltid bäst". Vidare följde en föreläsning om Mb Waldenström av Daniel Roth och dagen avslutades med ett quiz, där man bland annat skulle svara på om Brukinsa var en stad i Afrika eller ej.

På onsdagen diskuterade Björn Wahlin framtidens behandlingar för lågmaligna lymfom, och även lite grann vad gäller aggressiva lymfom för den delen. Flertalet bispecifika antikroppar är på ingång och testas även i kombinationsterapier. Detta ger mycket möjligheter men också så klart nya svårigheter med cytopenier och svåra infektioner. Björn presenterade även Hyperion-studien, en fas II studie med Hyper-CVAD, som alltså är alternerande R-HCVAD och R-MA, för aggressiva B-cellslymfom som genomförs på Karolinska. Ska bli spännande att följa.

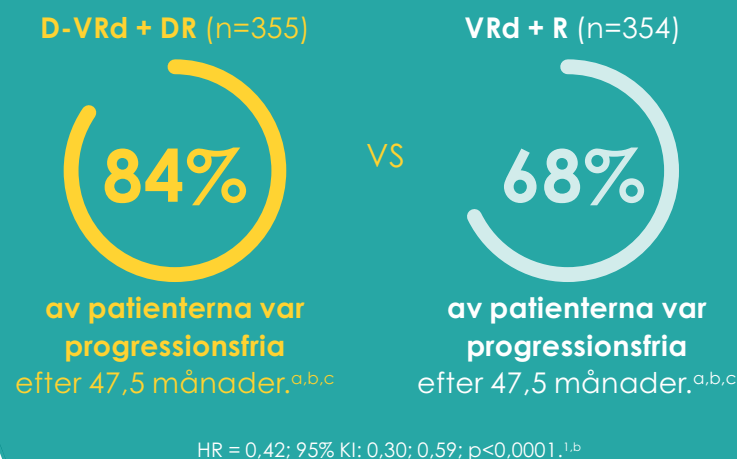
Som vanligt vad gäller Svensk förening för hematologis ST-kurser så var en stor del av behållningen de gemensamma middagar som anordnades. Alltid trevligt att få träffa kollegor från i princip hela landet och att få dela erfarenheter tillsammans.

Simon Golowin
Universitetssjukhuset Örero



Ny indikation för DARZALEX[®]: D-VRd för patienter lämpliga för autolog stamcellstransplantation^{1,a}

Signifkant förlängd PFS för patienter som behandlades
med D-VRd följt av underhållsbehandling med DR, jämfört
med patienter som behandlades med VRd följt av
underhållsbehandling med R.^{a,b,c}



PFS: progressionsfri överlevnad, D-VRd: DARZALEX[®] (daratumumab) (D) + bortezomib (V) + lenalidomid (R) + dexametason (d).

a. DARZALEX[®] (daratumumab) subkutan administrering, i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.¹

b. Vid 47,5 månaders medianuppföljning var risken för sjukdomsprogression eller död 58% lägre hos patienter som fick D-VRd jämfört med VRd (HR = 0,42; 95% KI: 0,30; 0,59; p<0,0001). Medianvärdet för PFS uppnåddes inte i någon av armarna.¹

c. Inkluderar uppdelning utifrån MRD-negativitet eller MRD-positivitet. Patienter som uppnådde MRD-negativitet som var ihållande i 12 månader och som hade underhållsbehandlats i minst 24 månader avbröt behandlingen med DARZALEX[®] subkutan administrering (1 800 mg).¹

Referens: 1. DARZALEX[®] (daratumumab) Produktresumé 10/2024, fass.se.

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 (IV) samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering (SC). **Indikationer:** DARZALEX är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) eller med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är indicerat i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVRd) samt bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd, enbart subkutan administrering) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), eller bortezomib och dexametason (DVRd), för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason (DPd) för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid samt 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 även 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 (DCVd) för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amyloidos. **Varningar och försiktighet:** DARZALEX kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering ges, se produktresumé före varje administrering av DARZALEX. DARZALEX binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erytrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. DARZALEX-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med DARZALEX inleds. DARZALEX kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen. Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresumé. 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:** 10/2024. **Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige.** www.janssen.com/sweden. CP-475212

CP-498661 Januari 2025



Rapport från SK-kursen

AML / MDS i Sigtuna januari 2025

Magnus Tobiasson inledde med en historisk överblick över mognadsstörning av benmärgen och dess många namn under åren innan det under 80-talet landade i MDS. **Birgitta Sander** förklarade varför syftet med klassifikation är uppenbart; rätt diagnos som ska bli densamma oavsett i vilken region eller land diagnostiken sker. Dessutom leder enhetlig diagnostik och klassifikation till att incidens och behandlingsutfall kan jämföras mellan regioner, länder och olika behandlingsregimer. För att utvecklingen ska gå framåt måste man utgå från en stadig, enig grund. Men det är svårt att ena världen enligt **Vladimir Lazarevic**. Första WHO-klassikation av lymfoida och myeloida maligniteter kom 2001, den som används idag är gjord tillsammans med ICC (international consensus committee). Aktiva diskussioner kring klassificering och spekulationer kring framtiden förgyllde första dagarna utav kursen. Vi i Sverige är eniga, vi fortsätter använda oss utav haem4 från 2016 som slutgiltig diagnoskod vid myeloida maligniteter och inväntar att ICC samt IARC/WHO ska bli sams. Vill man göra det svårare med klassificering av MDS, kan man kika på en annan form av uppdelning som publicerades av Elsa Bernard i Blood 2024. Molekylär taxonomi där man klustrar ihop grupper utefter deras biologiska likheter, inte deras morfologiska likheter. Konsensus innan vi rundade av ämnet var att vi låter det vara osagt tills vidare.

Maria Creignou gav inblick i det senaste inom tumörbiologi, och började med en tillbakablick i vad som är normal hematopoes; från stamcell till full-differentierade celler. Strukturerad genomgång av prognostiska systemet IPSS-M gavs där vi lärde oss om dess uppbyggnad och hur den kom till, fantastiskt att 25 % av inkluderade patienter till studien kom från Sverige. Utgår från medianrisk av de inkluderade 3000 patienterna med MDS, dvs 0 poäng är medianrisk. Om man har gynnsamma prognostiska markörer så får man minuspoäng, om man har riskfaktorer får man poäng. Från IPSS-R till IPSSM tenderar man att bli omplacerad till en högre risk, eftersom IPSSM använder sig utav molekulärgenetiska markörer. 94 % hade en onkogen cytogenetisk eller molekylär avvikelse. Man såg prognostisk skillnad hos TP53 dubbelhit.

Vladimir och övriga föreläsare presenterade studier inom samtliga fält som lagt grunden för våra vårdprogram och algoritmer förklarades i detalj. Men när patientfall presenterades som inte stämde överens med studier och algoritmer fick vi svaret att sjukdomar sällan respekterar "expert opinions".

Birgitta var som vanligt mycket tydlig och visade illustrativt hur benmärgens cellhalt i förhållande till fetthalt skiljer sig med åldern. Patientfall knöts an till morfologiska avvikelser och gav en djup förståelse av skillnaden mellan ICUS, CHIP, CCUS och MDS.

Panagiotis Baliakas höll i spännande föreläsningar om diagnostisk genetik och hereditär sjuklighet inom området som verkar stå för 10 % av AML/MDS. Något som kommer att komma är long read sequencing. LRS. Nu är diagnostik baserad på så kallade short reads. Long reads är 5-10 kilobase istället för 50 base. Tar 1-2 dagar istället för 2-3 veckor och kan komma att ersätta FISH vid olika translokationer. Vårdprogram och rutiner för genetisk testning behöver kanske revideras när man beaktar penetrans, expressivitet och anticipation. Ska man vara donator om man har en germline predisposition? Vi testar ju inte obesläktade donatorer. De stimuleras med G-CSF, även om det är en kort period. Studier visar att många donatorer har oftast gått med i donationsregister då de haft en anhörig som haft hematologisk malignitet och vill agera altruistiskt.

Andreas Björklund från CAST (Enheten för cellterapi och allogen stamcellstransplantation) visade en fortsatt aktuell studie från 2004 där man avråder från transplantation vid lågrisk AML. För 10 år sedan transplanterades enbart patienter där mycket god antitumoral effekt sågs. Nu vet man att det går bra även vid ej fullständig komplett remission. ASAP-studien är spännande som visar goda resultat även vid snabb handläggning dvs en kur antitumoral behandling följt av transplantation, detta kräver snabb logistik. Man vill ge så lite antitumoral behandling som möjligt då man teoretiskt tänker att aggressiva kloner inte svarar på behandling och då får större utrymme att växa fram. Acceptabel MRD innan transplantation skiljer sig emellan sjukdomar där man vid ALL vill ha omätbart, vid AML accepteras låga nivåer och vid MDS kan man acceptera upp till 10% blaster. En överblick av Sorror score avslutade den mycket välkomponerade föreläsningen.

Inspirerande **Anna Robelius** lärde oss pedagogiskt om AML och hur registerdata insamlat i Sverige visar att majoriteten svarar på primärbehandling men tidiga och svårbehandlade recidiv finns. 25 % lever 2 år efter diagnos. Därefter är det plåtå dvs de som överlevt så länge kommer nog överleva längre. 50 % av alla AML patienter blir aldrig aktuella för Allo-SCT.

Rara fåglarna Myelosarkom (bättre känt som extramedullär AML) samt APL förklarades på sådant högkvalitativt sätt att rekonsolidering troligtvis inte behövs inom en snar framtid. Vid extramedullär AML finns ingen fördel att kombinera systemisk terapi och strålbehandling (Feller et al 2014). Men

brasklapp föreligger då det är en ovanlig diagnos med skral patientmängd där mer centraliserad datainsamling och forskning behövs. Vid APL är skyndsam handläggning viktigt och insättning av ATRA och eventuell Hydrea ska inte fördröjas. Mycket intressant och faktaspäckat, med så mycket frågor och diskussioner att både kursledare samt kursdeltagare glömde av eftermiddagskaffet.

Sista förmiddagen förgylldes av **Lena Von Bahr** som delade med sig av sina kunskaper och erfarenheter inom palliativ vård. Viktigt att involvera patienter i beslutsfattandet och prata palliation i ett tidigt skede. En kartläggning av pågående och kommande studier inom de olika fälten gavs där vi i Sverige har stora möjligheter att inkludera patienter.

Sex deltagare presenterade patientfall med AML och TP53 mutation. En komplett remission ett år post allo-SCT. En månad 2 månader efter transplantation där tiden får avgöra prognos. Konstantinos et al publicerade i Blood Adv 2025 spännande siffror där man studerade progressionsfri överlevnad efter allogen stamcellstransplantation vid AML och MDS med TP53 mutation. VAF som analyserades var beräknat vid diagnos. För de med VAF < 50 % och ej komplex karyotyp var PFS 60 % efter 2 år. Vid VAF < 50 men komplex karyotyp var däremot PFS 22 % efter 2 år. Vid VAF > 50 var PFS 3 % efter 2 år. TP53 är fortsatt sämsta prognosmarkören för AML (OS enbart runt 10 % av de positiva för TP53), NPM1 och NRAS visar viss skillnad. Venetoklax har inte visat effekt vid TP53, enbart Vidaza singel bör väljas.

Mot slutet av kursen inser jag att mina kunskapsluckor är större än jag befarade, men jag erhöll lugnande besked från övriga, jag är inte ensam som aspirerande hematolog att tycka detta. Immunologiska komponenten spelar större roll ju noggrannare man granskar och vi blir klokare i särskilja kausalitet från korrelation. Utvidgad analys och kartläggning av sjukdomar behövs för att individualisera behandlingen så mycket som möjligt. Myeloida sjukdomar har komplexa genetiska signalvägar blir mitt take home message.

Sammanfattningsvis förgylldes dagarna med informativa och inspirerande ämnen samt kvällens middagar med underhållande samtalsämnen, en mycket lyckad vecka som får betyget 5 av 5 benmärgsutstryk.

Moshtak Karma
Borås

Upptäck möjligheterna med I+V

Upp till 10 års erfarenhet med över 304 000 patienter som globalt har behandlats med IMBRUVICA® enligt RWD och kliniska studier¹⁻⁶

- + Inledande cykler med IMBRUVICA® minskar risken för tumörlyssyndrom (TLS)¹
- + Subventionerat med begränsning som tidsbestämd behandling med venetoklax^{1,7*}
- + Peroral tablettbehandling¹

* Se referens 7 för information om subventionsbegränsningen för IMBRUVICA®

Läs mer på
janssenmedicalcloud.se



RWD, Real World data.

Referenser: 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) Produktresumé, www.fass.se 2. Moreno C et al. ASH, December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA. #634. 3. Kater AP et al. NEJM Evidence. 2022;1(7). 4. RF-429061 DOF-patients treated worldwide with ibrutinib since approval of Imbruvica® - Affidavit-August 2024. 5. Barr PM et al. Blood Adv. 2022;6(11):3440–3450. 6. Burger J et al. EHA, June 13–16, 2024. Spain. P#670. 7. TLV, Begränsad subvention, Imbruvica. 2023–08-25.

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).
Beredningsform och styrka: Filmdragerad tablett (tablett), 140 mg filmdragerade tablett; Gul-gröna till gröna runda tablett (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. 280 mg filmdragerade tablett; Lila avlånga tablett (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. 420 mg filmdragerade tablett; Gul-gröna till gröna avlånga tablett (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. 560 mg filmdragerade tablett; Gula till orange avlånga tablett (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "560" på andra sidan.
Indikationer: IMBRUVICA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är avsett 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 avsett för behandling av vuxna patienter med WM. **Dosering och administreringssätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL och WM, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg en gång dagligen. Behandlingen med IMBRUVICA ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. I kombination med venetoklax för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklax. Se produktresumén för venetoklax för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före anti-CD20-terapi om

de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtrytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiditeter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtrytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4-hämmare bör undvikas. IMBRUVICA bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder:** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet:** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2024/08. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, www.janssen.com/sweden.

pharmacyclics®
An AbbVie Company

IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

Johnson & Johnson

Janssen-Cilag AB, a Johnson & Johnson company | 08 626 50 00 | jacse@its.jnj.com

Avhandlingar



Karin Belander Strålin (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Hematopoietic stem and progenitor cell fate decisions during fetal development". Syftet med denna avhandling var att ytterligare karaktärisera och jämföra fetal, neonatal och vuxen mus-hematopoes inklusive linjebestämda HSC. Enstaka HSC-transplantationsstudier har tidigare visat att vuxna mus-HSC: er är heterogena i sin förmåga att fylla på olika blodcellslinjer vid transplantation. Det är fortfarande oklart i vilken grad de vuxna mönstren av förutbestämd linje och restriktioner existerar under fosterutveckling.

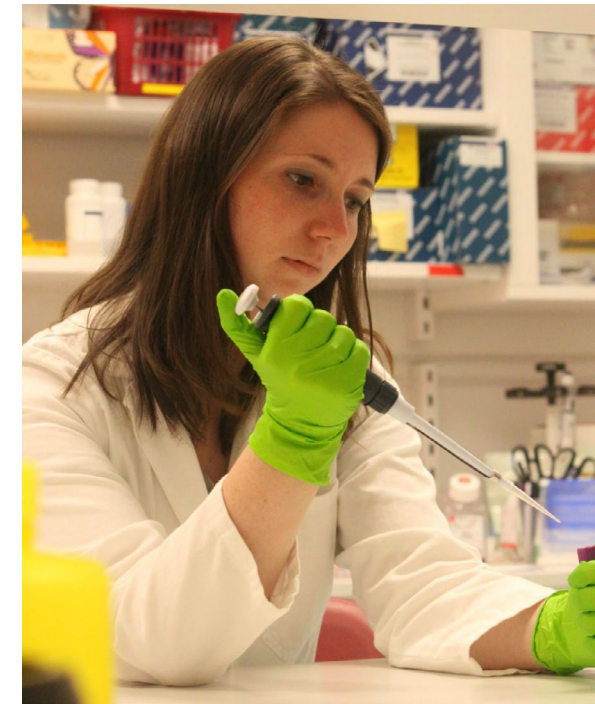
I delarbete I undersöktes den potentiella härstamningsförändringen hos mus-HSC från lever och benmärg vid tidpunkten för födseln. Perinatale HSCs visade mindre trombocyt- (P)- och trombocyt-erytroid-myeloid (PEM)-bias/restriktion och mer konsekvent lymfoidrekonstitution än vuxna HSCs. Utvecklingen av P- och PEM-bias/restriktion hade dock redan börjat i perinatale HSCs i en distinkt HSC-undergrupp som uttrycker von Willebrand-faktor (Vwf-reporter+ HSCs). De transkriptionella

landskapen av Vwf-reporter+ och Vwf-reporter lever perinatale HSC: er studerades genom encellig RNA-sekvensering och identifierade transkriptionell linjepriming motsvarande deras härstamningsbias vid transplantation. Studien ger nya insikter om blodrekonstitutionspotentialen hos HSC vid födseln.

Trombocyter spelar en roll i både det medfödda och adaptiva immunsystemet. Tidigare studier har antytt närvaron av en alternativ snabbare differentieringsväg för trombocytproduktion, men det har inte på ett övertygande sätt visats att en sådan alternativ väg kan härröra från äkta HSC. I delarbete II påvisades ett icke-hierarkiskt förhållande mellan två olika stamcellstyper i benmärg hos vuxna mus, Vwf-reporter multi-HSCs som rekonstituerar alla blodcellslinjer och Vwf-reporter+ P-HSCs som primärt rekonstituerar trombocyter. Enkelcells-RNA-sekvensering bekräftade att trombocytbegränsade stamceller som härrör från Vwf-reporter+ P-HSCs skiljer sig molekylärt från Vwf-reporter-multi-HSCs. Vwf-reporter-multi-HSCs använder en långsammare multipotent differentieringsväg, medan Vwf-reporter+ P-HSCs använder en alternativ och snabbare trombocytbegränsad väg. Efter hematopoetisk stress med kemoterapi aktiverades den snabbare trombocytbegränsade vägen för trombocytpåfyllning. Dessa upptäckter kan vara av betydelse för utvecklingen av nya behandlingar som syftar till att stimulera trombocytåterhämtning i kliniken.

B-cellsutveckling har studerats mycket omfattande hos möss, där tidpunkten och den anatomiska placeringen av de första embryonala hematopoetiska cellerna med B-lymfocytpotential har fastställts. Dessa celler representerar emellertid multipotenta stam- eller stamceller. Däremot har tidpunkten, platsen och egenskaperna för de första fetala B-cell-begränsade progenitorerna ännu inte bestämts. I delarbete III klargjordes att uttryck av Mb1 beskriver ett tidigare fosterstadium av CD19-B-cellsbegränsade progenitorer än vad som tidigare rapporterats. Dessa progenitorer dyker upp vid embryonal dag 12,5 i fosterlevern och är molekylärt skilda från efterföljande stadier av fetala B-progenitorceller. Mini-bulk-RNA-sekvensering avslöjade att den tidigare definierade fetala levern och PreProB-cellerna i vuxen benmärg kan delas upp genom Mb1-uttryck. Progenitorer som uttrycker Mb1 har aktiverat ett transkriptionsprogram som är

kompatibelt med B-cellsspecifikation som inte initieras i PreProB-celler som saknar Mb1-uttryck. Dessa fynd är relevanta för att förstå potentiella cellulära mål och leukemi-initierande celler i utvecklingen av spädbarns- och barndoms B-cellsprekursor akut lymfoblastisk leukemi (BCP-ALL)



Laura Covill (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Genetic and epigenetic diagnostics of viral susceptibility and inborn errors of immunity". Bakgrunden är att vid medfödda immunitetsbrister (IEI), som vid andra monogena sällsynta sjukdomar, har diagnostiken inte förbättrats med mer än 35 % trots tillgängligheten för helgenomsekvensering för många patienter. Avhandlingen presenterar insatser för att förbättra diagnostiken av patienter med svåra inflammatoriska sjukdomar i olika sammanhang.

Tre studier av grupper av patienter som drabbades av kritisk COVID19 mellan 2019-2022 utfördes. I delarbete I beskrivs flera patienter med en IEI av typ I-interferon (IFN) som visade sig oväntat sent i livet efter infektion med SARS-CoV-2. Två patienter med biallelisk brist på IRF7 diagnosticerades och de kliniska och immunologiska fenotyperna hos totalt sju patienter karakteriserades. Baserat på undersökningar på två patienter kan förbättrade T-cellssvar erbjuda viss kompensatorisk immunitet för minskning av typ I-interferonsvar.

I delarbete II utvärderades en kohort från en intensivvårdsavdelning som led av kritisk covid-19 trots

relativt god hälsa och frisk ungdom innan infektionen. Två fall orsakade av närvaron av autoantikroppar mot typ I IFN identifierades, vilket förhindrade IFN-signaler. Förekomsten av sällsynta varianter i typ I IFN-produktion och signaleringsvägar jämfört med kontroller undersöktes, samt screening för sällsynta varianter i andra IEI-gener. Immunologiska analyser för att funktionellt validera identifierade varianter utfördes och en trend mot lägre svar i typ I IFN-signaler noterades hos tre av sex individer som bär heterozygota mycket sällsynta eller homozygota sällsynta varianter

Delarbete III undersökte genetiken för hyperinflammation hos patienter med covid-19. Hemofagocytisk lymfocytos (HLH) är ett hyperinflammatoriskt syndrom med flera kliniska egenskaper som liknar cytokinstormen som många kritiska COVID-19-patienter upplever, vilket tyder på att variation i cytotoxicitetsgener associerade med HLH kan predisponera för cytokinstorm om den utlöses av virusinfektion. Här utnyttjades stora datamängder av kritiska patienter och asymtomatiska infekterade från COVID Human Genetic Effort. Med tusentals tillgängliga genom fastställdes att varianter i gener associerade med HLH inte var vanligare vid kritisk sjukdom, vilket talar mot en stark patogenetisk överlappning.

Delarbete IV beskrev den ökade effektiviteten av en uppsättning diagnostiska flödescytometrianalyser. Genom att utvärdera förbättrade analyser hos nästan 500 donatorer, inklusive 92 med genetiskt diagnostiserad primär HLH bekräftades att analyser på ett tillförlitligt sätt separerar data som genererats i patientprover från friska kontrollgivare eller patienter med andra IEI som inte påverkar lymfocytotoxicitet. Vidare påvisades förbättringar i att separera degranuleringsdefekter från kontroller jämfört med analyser som är den nuvarande standarden i de flesta laboratorier.

Slutligen beskriver delarbete V MAGNET, en ny algoritm för att närma sig patienter som har en förutspådd sällsynt sjukdom, men för vilka sekvensering av hela genomet i ett kliniskt sammanhang har misslyckats. Genom att använda integrerad ATAC-seq med patient- och föräldrarnas genom, och med stöd av RNA-seq, analyserades två proof-of-concept-patienter som tidigare diagnostiserats med HLH och kunde prioritera varianterna utanför proteinkodande regioner som orsakar deras sjukdom från genomomfattande screening. Detta arbetsflöde optimerades med studier av allelisk kromatintillgänglighet hos

patienter och kontroller, och en stark kandidatvariant kunde identifieras hos en IEI-patient som fortfarande var oförklarad på kliniken. Sammantaget har dessa studier ökat förståelsen för den genetiska etiologin bakom IEI, och den hastighet med vilken man kan diagnostisera patienter som lider av dessa tillstånd.

Tsu-Yi Su (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Heterogeneity and Aging of the Hematopoietic Stem Cells". Avhandlingen handlar om stamceller som är nödvändiga för att generera alla celler i kroppen och definieras av två unika egenskaper. För det första deras differentieringspotential i flera linjer och för det andra deras självförnyelseförmåga. De hematopoetiska stamcellerna (HSC) är en sällsynt population av celler som genererar alla blodkroppar i människokroppen. De exakta underliggande molekylära mekanismerna som reglerar deras beteende förblir dock delvis oklara, vilket är avgörande för att belysa HSC-beteende. Tidigare trodde man att HSC-populationen var homogen och genererade alla blodkroppar utan någon preferens. Detta motbevisades dock av olika efterföljande studier som visar närvaron av funktionellt olika HSC i HSC-poolen. Eftersom HSC:er inte kan karakteriseras baserat på cellytmarkörer, måste transplantationsanalyser göras för att bekräfta deras långsiktiga (LT) självförnyelse och multilineage-förmåga.

Delarbete I visade att CD49b är en pålitlig markör för att ytterligare separera den konventionella LT-HSC-populationen i subpopulationer som berikar för antingen CD49b-M-bi eller CD49b+ L-bi HSCs. De två CD49b HSC-populationerna skiljer sig åt avseende deras kromatintillgänglighet även om genuttrycksjämförelser inte visade några skillnader. Detta antydde att olika HSC redan är primade till en föredragen blodlinje före differentiering. Anrikningen av lineage-biased HSCs i båda CD49b-populationerna visade

användbarheten av att lägga till cellytmarkörer, även om båda CD49b-undergrupperna förblir heterogena.

Eftersom en bestående heterogenitet i HSC-poolen observerades i båda CD49b-undergrupperna från studie I gjordes ett försök att ytterligare rena den funktionella LT-HSC-populationen genom att inkludera CD229 som en cellytmarkör i delarbete II. En multipotent progenitorpopulation (MPP) identifierades när både CD49b och CD229 användes i kombination för att subfraktionera LT-HSC-poolen. Tillsatsen av CD229 kan hjälpa till att ytterligare rena den heterogena HSC-populationen genom att eliminera MPP från den konventionella LT-HSC-populationen.

Ytterligare utmaningar i HSC-studier, utöver en heterogen HSC-population, är minskningen av det hematopoetiska systemets funktion med åldern, vilket leder till en total minskning av HSC-funktionellitet och en högre risk att utveckla hematopoetiska maligniteter. En av egenskaperna hos ett åldrande hematopoietiskt system är ökningen av M-bi HSCs och en minskning av L-bi HSCs, men den underliggande orsaken till en sådan förändring i HSC-poolen är fortfarande oklar. I syfte att identifiera viktiga regulatorer för att styra HSC-linjeinriktning och förändringar i HSCs med åldern studerades åldrandet av CD49b HSC-subpopulationer i delarbete III. Från in vivo-studier upptäcktes att med åldern blir båda CD49b HSC-undergrupperna mer myeloid-biased. Molekylära studier visade att kromatintillgängligheten ökar med åldern, att den extra tillgängligheten som uppnåddes i hög ålder var de novo, och denna vinst av kromatintillgängligheten fortskrider genom vuxenåldern. Dessutom föreslås att samma transkriptionsfaktor SpiB kan reglera både HSC-åldrande och linjebias.

Red.

Jaypirca®
pirtobrutinib

DEN FÖRSTA OCH ENDA GODKÄNDA REVERSIBLA BTK-HÄMMAREN

Jaypirca® (pirtobrutinib) är den första och enda godkända reversibla BTK-hämmaren som kan återetablera responsen hos vuxna patienter med mantelcellslymfom efter att en kovalent BTK-hämmare inte längre är ett behandlingsalternativ.^{1,2}

BTK=Brutons tyrosinkinas.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Jaypirca (pirtobrutinib), antineoplastiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01EL05, filmdragerade tabletter 50 och 100 mg. Receptbelagt läkemedel (Rx), Förmån (F). *Subventioneras endast för patienter som redan behandlas med Jaypirca (pirtobrutinib), eller som redan behandlas med licensläkemedel som ersätts av Jaypirca (pirtobrutinib).*

Indikation: Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK-hämmare). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Infektioner, även fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med Jaypirca. Profylaktisk antimikrobiell behandling ska övervägas för patienter som löper ökad risk för opportunistiska infektioner. Blödningar, även fall med dödlig utgång, har inträffat hos patienter som behandlats med Jaypirca, både med och utan trombocytopeni. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på blödning. Nyttan och riskerna med antikoagulantia eller trombocythämmande behandling ska övervägas om de administreras tillsammans med Jaypirca, liksom ytterligare övervakning avseende tecken på blödning. Cytopenier av grad 3 eller 4, inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni, förekom hos patienter som behandlades med Jaypirca. Under behandlingen ska fullständig blodstatus övervakas på medicinsk indikation. Förmaksflimmer och förmaksfladder har observerats hos patienter som behandlas med

Jaypirca, särskilt hos patienter med anamnes på förmaksflimmer och/eller flera kardiovaskulära komorbiditeter. Tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder ska övervakas hos patienterna. Efterföljande primära maligniteter är vanliga hos patienter som behandlas med Jaypirca, varvid de vanligaste typerna är hudcancer av icke-melanomtyp. Patienterna ska övervakas med avseende på uppkomst av hudcancer och rekommenderas att skydda sig mot solstrålning. Fall av tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter behandlade med Jaypirca. Patienter bör utvärderas med avseende på möjlig risk för TLS och övervakas noggrant såsom kliniskt indicerat. **Fertilitet, graviditet, amning:** Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 5 veckor efter den sista dosen Jaypirca. Män rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen Jaypirca. Amning ska avbrytas under behandling med Jaypirca och i en vecka efter den sista dosen Jaypirca. **Datum för översyn av produktresumén:** 2024-10-08. **För ytterligare information och priser se** www.fass.se. Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna, tel. 08-737 88 00, www.lilly.com/se.

Referenser: 1. Jaypirca produktresumé. 2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021;397(10277):892-901.

Lilly
A MEDICINE COMPANY

Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00. www.lilly.com/se

Lilly and Jaypirca® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.

© 2025 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Sören Lehmann (Uppsala) har i ett internationellt samarbete redovisat behandlingsresultat för APL som har förbättrats med den utbredda användningen av riktad terapi med all-trans retinolsyra (ATRA) och arsenik-trioxid (ATO). Studien syftade till att validera dessa data i en stor patientkohort och att omdefiniera prognostiska faktorer. Med hjälp av HARMONY-plattformen analyserades 1438 nydiagnostiserade patienter med APL, diagnostiserade mellan 1999 och 2022. Patientdata hämtade från de två internationella multicenterstudier samt 4 europeiska

register. Studiekohorten inkluderade 721 män och 717 kvinnor, med en medianålder på 50,5 år (16-94 år). Av 1309 patienter som påbörjade behandling fick 562 ATRA-ATO och 747 idarubicinbaserad kemoterapi (AIDA-liknande). Tidig död (ED) inträffade hos 85 av 1438 patienter (5,9 %) vid en median av 9 dagar efter APL-diagnos och var oberoende associerad med stigande ålder och hög Sanz riskpoäng. Medianuppföljningen var 5,5 år. ATRA-ATO-regimen var associerad med det bästa resultatet och nådde 91 % 7-års överlevnad (mot 81 % för AIDA-

liknande CHT, HR 2,14) 89 % händelsefri överlevnad mot 71 % för AIDA-liknande CHT (HR, 2,72) och 3 % återfall mot 13 % för AIDA-liknande CHT (HR 4,19, $p < 0,001$ för alla resultat). Överlevnadsfördelen med ATRA/ATO var oberoende av patienternas ålder, Sanz riskpoäng och behandlingsscenario. Att minska risken för ED representerar fortfarande ett otillfredsställt medicinskt behov, särskilt hos äldre patienter och vid högrisk APL (Voso MT et al. Acute promyelocytic leukemia: long-term outcomes from the HARMONY project, Blood 2025;145:234-243).

Sören och medarbetare har även använt en stor pan-europeisk multicenterdatabas från HARMONY Alliance för att utvärdera behandlingstidsberoende resultat under två decennier. Hos 5359 AML-patienter jämfördes effekten av intensiv induktionsterapi på resultatet under fyra på varandra följande 5-års kalenderperioder från 1997 till 2016. Under den tiden förbättrades 5-årsöver-

levnaden för AML-patienter signifikant, även över olika genetiska riskgrupper. I synnerhet har 60-dagarsdödligheten sjunkit från 13,0 till 4,7 % över tiden. Den oberoende effekten av kalenderperioder på utfallet bekräftades i multivariata modeller. Förbättringar dokumenterades både för patienter <60 och ≥ 60 år och hos de som behandlades med och utan konsoliderande alloHCT.

Medan överlevnaden för äldre AML-patienter är fortfarande dålig, har patienter ≥ 60 år totalt sett en överlevnadsfördel på 20 % vid 5 år om de genomgår en alloHCT (Sobas MA et al. Outcomes with intensive treatment for acute myeloid leukemia: an analysis of two decades of data from the HARMONY Alliance, Haematologica 2024 Nov 7 Online ahead of print).

Anemier

Amanda Lahti (Limhamn) har skrivit en översiktsartikel om anemi hos idrottare som kan medföra begränsningar i prestationsförmågan. Således är det viktigt att screena och utreda framför allt kvinnliga idrottare för anemi med eller utan järnbrist och att behandla vid behov. Anemi hos idrottare bör utredas och behandlas på samma sätt som hos icke-idrottare. Utspädningsanemi är den vanligaste orsaken till lågt hemoglobinvärde bland idrottare. Fenomenet beror på en träningsutlöst expansion av plasmavolymen, vilken ger ett falskt lågt

hematokritvärde, hemoglobinvärde och andel röda blodkroppar, och inträffar i regel efter några dagars intensivare träning. Det träningsutlösta inflammatoriska påslaget i sig leder till en ökning av hepcidin som kan utlösa eller förvärra en järnbrist. Vid långdistanslöpning och långa marscher kan hemolys uppstå när blodkropparna slås sönder i fotsulorna till följd av den långvarigt upprepade isättningen av fötterna. I engelska termer beskrivs fenomenet ofta som »footstrike anemia« eller »runner's anemia«. Detta har beskrivits även hos simmare, tyngdlyftare

och roddare som inte har någon upprepad isättning av fötterna. Betydelsen av sådan mekanisk hemolys som orsak till anemi är mycket liten i praktiken. En slutsats av artikeln är att alla elitidrottare borde göra någon form av hälsoundersökning inklusive hjärtscreening årligen, där anemiprov bör ingå. Även elitmotionären, som arbetar fullt men springer lopp och ibland tränar lika mycket som en elitidrottare, kan också ha nytta av detta (Anemi vanligt bland idrottare. Viktigt att utreda framför allt idrottande kvinnor, Läkartidningen 2024;121:23215)

HLH

Jan-Inge Henter (Stockholm) har försökt vidareutveckla nuvarande HLH-2004-baserade diagnostiska kriterier för familjär hemofagocytisk lymfohistiocytos (FHL) som tidigare varit baserade på expertutlåtanden. Nu har man utfört en fallkontrollstudie för att testa och eventuellt förbättra dessa kriterier. Vidare utvecklades också 2 kompletterande expertutlåtande-baserade diagnostiska strategier för FHL hos patienter med tecken/symtom som tyder på HLH, baserade på genetiska och cellulära cytotoxicitetsanalyser. 366 patienter var barn <16 år med verifierad familjär och/eller genetisk FHL ($n = 341$) eller Griscelli syndrom typ 2 ($n = 25$). Kontroller

var 374 barn med systemiskt debuterande juvenil idiopatisk artrit (sJIA) och 329 + 361 barn i 2 kohorter med feberinfektioner som kunde förväxlas med HLH respektive sepsis. För att tillhandahålla kompletta datamängder utfördes flera beräkningar. Den optimala modellen, baserad på 17 studerade variabler, visade nästan liknande diagnostiska trösklar som de befintliga kriterierna, med noggrannhet 99,1 % (sensitivitet 97,1 %; specificitet 99,5 %); de ursprungliga HLH-2004-kriterierna hade en noggrannhet på 97,4 % (sensitivitet 99,0 %; specificitet 97,1 %). Eftersom cellulära cytotoxicitetsanalyser här utgör en separat diagnostisk strategi, stu-

derades även HLH-2004-kriterier utan naturlig NK-celfunktion, vilket visade en noggrannhet på 99,0 % (sensitivitet, 96,2%; specificitet, 99,5%). Således dras slutsatsen att HLH-2004-kriterierna (utan NK-celfunktion) har signifikant giltighet i sin nuvarande form när de testas mot svåra infektioner eller sJIA. Det är viktigt att utesluta underliggande maligniteter och atypiska infektioner. Dessutom kan kompletterande cellulära och genetiska diagnostiska riktlinjer underlätta nödvändig bekräftelse av klinisk diagnos (Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited, Blood 2024 Nov 29 online ahead of print).

KLL/Lymfom

Joshua P Entrop (Stockholm) m.fl svenska forskare har i en svensk/dansk studie analyserat hjärtsvikt (CHF), en känd komplikation efter antracyklin- och strålbehandling för klassiskt Hodgkin-lymfom (cHL). Modern cHL-behandling kan vara förknippad med mindre risk eftersom användningen och teknikerna för strålbehandling har förändrats avsevärt över tiden. ABVD eller BEACOPP behandlade patienter matchades 1:10 från födelseåren till den allmänna befolk-

ningen och kön för att undersöka relativa och kumulativa risker för CHF. Totalt inkluderades 1994 cHL-patienter med en medianålder av 34 år. Medianuppföljningen var 8,1 år. CHF-frekvensen var högre för patienter jämfört med kontroller (HR 3,02). Patienter som behandlats med ≤ 200 mg/m² antracykliner hade HR på 2, jämfört med 3 för >200 mg/m². Behandling med ABVD var associerad med en signifikant högre CHF-frekvens (HR 3,25), medan

BEACOPP inte var det (HR = 1,95). En absolut ökad risk kvarstår i upp till 18 år för låga kumulativa doser. Dessa fynd visar att cHL-överlevande fortfarande står inför en betydande överrisk för CHF trots modern behandling och att fokus på kardiovaskulär hälsa fortfarande är relevant (Baech J et al. Congestive heart failure after anthracycline-containing treatment for Hodgkin lymphoma: A Swedish matched cohort study, EJHaem;5:1190-1200).

Ingrid Glimelius (Uppsala) har lett ett arbete där man hos 1154 KLL-patienter bedömde om vikt, fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion eller icke-modifierbara egenskaper inklusive familjehistoria av lymfoid malignitet och medicinsk historia

var associerade med tid till första behandling (TTFT). Alla resultat justerades för CLL-International Prognostic Index (CLL-IPI). TTFT var kortare för patienter med hög/mycket hög risk CLL-IPI än de med låg/medelhög risk CLL-IPI. I den justerade analysen hittades ingen

ytterligare påverkan på TTFT förutom CLL-IPI från några av de övriga faktorer som bedömts (Medical history and lifestyle factors have limited impact on time-to-first-treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia, EJHaem 2024;5:998-1004).

Elsa Lanke och **Thomas Re-lander** (Lund) har publicerat en mycket intressant fallbeskrivning. Smärta vid intag av alkohol är ett ovanligt debutsymtom vid Hodgkins lymfom men är tämligen specifikt för sjukdomen. Symptomet rapporterades första gången. Incidensen av symtomet förefaller av oklar anledning några decennier därefter ha minskat; möjliga orsaker som har framförts är ändrat naturlförlopp av Hodgkins lymfom och tidigare diagnos. Sannolikt

är det själva lymfomvävnaden som ger upphov till smärtan, och lokaliseringen kan därför variera; mekanismen är oklar men det finns misstankar om att etanol inducerar vasodilatation i lymfomvävnaden, möjligen medierat av prostaglandiner. Genomgående har noterats att små volymer alkohol räcker, ofta så lite som 1 ml. Ingenting talar för att symtomet skulle vara en prognostisk markör. Det har rapporterats vara vanligare hos kvinnor än hos män, trots att Hodgkins lymfom

är vanligare hos män. Symtomets koppling till Hodgkins lymfom är stark och även om detta är välkänt av till exempel många onkologer förefaller kunskapen inom andra specialiteter vara mindre spridd. Det är därför viktigt att symtomet är känt även utanför den grupp av kollegor som behandlar sjukdomen, inte minst då det kan uppträda utan andra symtom (Ovanligt symtom med hög klinisk valör vid Hodgkins lymfom, Läkartidningen 2024;34-35:772-73).

Åsa Lindberg (Halmstad) har följt upp tidigare studier som antytt att hypogammaglobulinemi vid nyligen diagnostiserat (DLBCL är en prediktor för sämre utfall, men där risken för infektionsrelaterade inläggningar specifikt relaterade till hypogammaglobulinemi inte är känd. Med hjälp av data från Svenska Lymfomregistret identifierades retrospektivt patienter över 18 år diagnostiserade med DLBCL, som fick antracyklinbaserad botande

behandling under 2000-2015 i södra Sverige med Ig-nivåer testade vid start av behandling. Femhundraåttiofem patienter inkluderades, medianåldern var 69 år. Hypogammaglobulinemi upptäcktes vid diagnos hos 24 %, den vanligaste Ig-bristen var IgG (18 %), följt av IgA (10 %) och IgM (8 %). Hypogammaglobulinemi var associerad med sämre total överlevnad (HR 1,4, p = 0,018), men inte när överlevnad justerades för IPI. Låga nivåer av Ig

var däremot associerade med fler infektioner under lymfombehandling (p-värde 0,013), även när det justerades för IPI (p-värde < 0,001). Bland patienter med IgG-brist hade 47 % ≥ 1 infektion jämfört med 35 % hos patienter med normalt IgG (HR 1,2, p = 0,025; Hypogammaglobulinemia at Diagnosis is Associated With Inferior Survival and Higher Risk of Infections in Diffuse Large B Cell Lymphoma, Hematol Oncol 2025;43:e70014).

Wen Zhong (Stockholm) har studerat "Nurse-like cells" (NLC) härledda från monocyter, som i tumörmikromiljön stödjer tillväxt av KLL-celler. Man undersökte effekterna av en CX3CR1 (fractalkine receptor) antagonist (KAND567) på autologa monocyter och deras pro-överlevnadseffekter på KLL-celler in vitro. Plasmakoncetrationen av CX3CL1 (fractalkin) var signifikant högre hos patienter med KLL (n = 88) än hos friska donatorer (n = 32; p < 0,0001), med högre nivåer hos patienter

med aktiv jämfört med icke-aktiv sjukdom (p < 0,01). CX3CR1 detekterades på monocyter men inte på B-celler hos patienter och kontroller. Nivåer av intermediära och icke-klassiska CX3CR1+ monocyter var högre hos patienter med KLL än hos kontroller (p < 0,001), särskilt hos dem med aktiv sjukdom (p < 0,0001). Samodlingsexperiment visade att autologa monocyter främjade överlevnaden av både maligna och normala B-celler och att KAND567 selektivt hämmade tillväxten av KLL-celler på ett

dosberoende sätt men endast i närvaro av autologa monocyter (p < 0,05). Dessutom hämmade KAND567 övergången av monocyter till NLC vid KLL (p < 0,05; A Small Molecule Antagonist of CX3CR1 (KAND567) Inhibited the Tumor Growth-Promoting Effect of Monocytes in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Cancers 2024;16:3821). Detta kan vara en intressant ny behandlingsprincip om gruppen kan ta det vidare till en kliniskt studie vilket borde vara möjligt då KAND567 f n provas vid ovarialcancer.

Anders Österborg (Stockholm) var nationell koordinator av svenska centra i SEQUOIA, en fas III, randomiserad, öppen studie som jämförde zanubrutinib med bendamustin plus rituximab (BR) hos behandlingsnaiva patienter med KLL/SLL. Både den initiala förspecificerade analysen (medianuppföljning, 26,2 månader) och en efterföljande analys (43,7 månader) fann överlägsen progressionsfri överlevnad (PFS; primär endpoint) hos patienter som fick zanubrutinib jämfört

med BR. Vid en medianuppföljning på 61,2 månader nåddes inte median-PFS hos zanubrutinib-behandlade patienter, däremot var median-PFS 44,1 månader hos BR-behandlade patienter (HR0,29, p = 0,0001). Förlängd PFS sågs med zanubrutinib jämfört med BR hos patienter med gener med muterade IGHV (HR 0,40, p = 0,0003) och omuterade IGHV-gener (HR 0,21, p < 0,0001). Medianöverlevnad (OS) nåddes inte i någon av behandlingsarmarna; uppskattade 60-månaders

OS var 85,8 % och 85,0 % hos zanubrutinib- respektive BR-behandlade patienter. Inga nya säkerhetssignaler upptäcktes. Biverkningar var som förväntat med zanubrutinib; frekvensen av förmaksflimmer var 7,1 % (Shadman M et al. Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA, J Clin Oncol 2024 Dec 8: Online ahead of print).

Björn Wahlin (Stockholm) har medverkat i en internationell studie av patienter med recidiverande eller refraktärt (R/R) DLBCL, en grupp som historiskt har dåliga resultat av behandling. Gemcitabin + oxaliplatin (GemOx) med rituximab, en standardterapi, ger CR på cirka 30 % och median OS på 10-13 månader. Patienter med refraktär sjukdom har sämre resultat, med en CR-frekvens på 7 % för efterföljande terapier och median OS på 6 månader. Epcoritamab, en CD3xCD20 bispecifik antikropp godkänd för behandling av R/R DLBCL efter ≥2 behandlingslinjer, har visat lovande säkerhet och effekt i olika kombinationer. Nu rapporteras resultat från fas 1b/2 EPCORE® NHL-2-studien som utvärderar epcoritamab + GemOx hos patienter med R/R DLBCL som inte var kandidater för eller hade misslyckats med autolog stamcellstransplantation (ASCT). Patienterna fick 48 mg subkutant epcoritamab efter 2 uppstegsdoser tills progression eller oacceptabel toxicitet; GemOx gavs varannan vecka upp till 8 doser. Det primära effektmåttet var ORR. Den 15 december 2023 var 103 patienter inkluderade med en medianuppföljning av 13,2 månader. Patienterna hade en medianålder på 72 år och en utmanande sjukdom att behandla: ≥2 tidigare behandlingslinjer 62 %; tidigare CAR T 28 %; pri-

mär refraktär sjukdom 52 %; refraktär till sista terapin 70 %. ORR och CR var 85 respektive 61 %. Medianduration av CR och OS var 23,6 och 21,6 månader. Vanliga behandlingsrelaterade biverkningar var cytopenier och cytokinfrisättningssyndrom (CRS). CRS-händelser hade förutsägbar timing, var i första hand låggradiga (52 % totalt, 1 % grad 3) och kunde hanteras utan att leda till terapiavbrott. Detta synes vara en mycket lovande behandlingskombination (Brody JD et al. Epcoritamab plus GemOx in transplant-ineligible relapsed/refractory DLBCL: results from the EPCORE NHL-2 trial. Blood 2025 Jan 10 Online ahead of print).

blödningsfrekvensen (behandlade och obehandlade blödningsepisoder) från vecka 12 till månad 15 efter behandling med fidanacogen elaparvovec jämfört med inkörningsperioden av profylax. Av 316 män som genomgick screening för den inledande studien var 204 (64,6%) inte möjliga att inkludera; 188 (59,5 %) av dessa var inte kvalificerade på grund av närvaron av anti-AAV-neutraliserande antikroppar. Av de 45 patienter som fick

fidanacogen elaparvovec fullföljde 44 minst 15 månaders uppföljning. Den årliga blödningsfrekvensen för alla blödningsepisoder minskade med 71 %, från 4,42 vid baslinjen till 1,28 efter genterapi, en behandlingsskillnad på -3,15 episoder (p = 0,008). Detta resultat visar fidanacogen elaparvovecs är icke-underlägset och överlägset gentemot profylax. Efter 15 månader var den genomsnittliga faktor IX-aktiviteten 26,9 %. Totalt

28 patienter (62%) fick glukokortikoider för ökade aminotransferasnivåer eller minskade faktor IX-nivåer (eller båda) med start mellan 11 och 123 dagar. Inga infusionsrelaterade allvarliga biverkningar, trombotiska händelser, utveckling av faktor IX-hämmare eller maligna tillstånd observerades (Cuker A et al. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B, N Engl J Med 2024;39:1108-1118)

KML

Enoch Yi-Tung Chen (Stockholm) har utvärderat hälsorelaterad livskvalitet vid KML. Med hjälp av det svenska KML-registret inkluderades 991 vuxna patienter med kronisk fas (CP) KML diagnostiserad 2007 till 2017, med uppföljning till 2018. Man utvecklade en modell för att uppskatta förlusten av förväntad överlevnad (LLE) och kvalitetsförlusten via justerad livslängd (LQALE) för patientpopulationen

jämfört med den allmänna befolkningen, tillsammans med respektive andel av förluster i förhållande till den allmänna befolkningen. Alla patienter med CP-KML hade en relativt låg reducerad LE men med större LQALE. Den maximala LLE inom ålder/kön undergrupper var 5,7 år (allmän population LE: 43,2 år vs. CP-CML LE: 37,5 år) för kvinnor diagnostiserade vid 45 års ålder, med LQALE på 12,0

kvalitetsjusterade levnadsår. I alla åldrar varierade andelen LLE från 9 % till 15 %, och andelen LQALE var 29 % till 33 %. Trots en låg LLE avslöjar fynden en större LQALE för patienter med CP-KML. Ytterligare förbättringar i hanteringen av CP-CML är därför berättigade (Loss in Overall and Quality-Adjusted Life Expectancy for Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia, Eur J Haematol 2025;114:334-342).

Koagulation

Jan Astermark (Malmö) har varit prövare i en internationell studie av Fidanacogene elaparvovec, en genterapivektor för adenoassocierat virus (AAV) för hemofili B som innehåller en högaktiv human faktor IX-variant (FIX-R338L/FIX-

Padua). Produkten associerades med ihållande faktor IX-aktivitet i en fas 1-2a studie. Nu genomfördes en öppen fas 3-studie av fidanacogen elaparvovec i en dos av 5x10¹¹ vektorgenomkopior per kilo kroppsvikt. Män 18 till 65 år med

hemofili B och en faktor IX-nivå på 2 % eller mindre var berättigade till screening om de hade fått minst 6 månaders behandling med profylaktiskt faktor IX-koncentrat. Den primära slutpunkten, testad för noninferioritet, var den årliga

Emma Bendz (Stockholm) har undersökt prevalensen och överlevnaden av VTE-associerade hjärtstillstånd utanför sjukhus (OHCA) i relation till kön, ålder och presenterande rytm. Denna populationsbaserade kohort inkluderade alla individer över 15 år registrerade med en medicinsk OHCA i Sverige 2008-2018. OHCA associerades med VTE hos 852 (2,0 %) av 41813 individer. Medianåldern för VTE-associerad OHCA var 69, jämfört med 73 för hela kohorten, med en högre kvinnlig prevalens (45 % mot 34 %). Yngre kvinnor hade en proportionellt högre incidens av VTE-associerad OHCA än män i samma ålder. Pulslös elektrisk aktivitet och asystoli hade justerade OR på 17,2 och 9,59 för VTE-associerad OHCA jämfört med hela kohorten. 30-dagarsöverlevnaden var avsevärt lägre i VTE-gruppen jämfört med den totala OHCA-gruppen, 2 mot 12 %.

Denna rikstäckande studie bekräftar således att VTE-associerad OHCA är ovanligt men nästan alltid dödligt (Out-of-hospital cardiac arrest associated with venous thromboembolism-a Swedish population-based cohort study, J Thromb Haemost 2024 Dec 9 Online ahead of print). Maria Bruzelius (Stockholm) har i ett internationellt samarbete sökt att fastställa frekvensen av återfall efter en graviditetsrelaterad VTE och identifiera associerade riskfaktorer. Femhundraåttiosju kvinnor med en historia av första VTE som inträffade under graviditeten eller upp till 3 månader efter förlossningen inkluderades konsekutivt mellan 2000 och 2015. Under perioden 2016-2019 återkontaktades patienterna för att samla information om VTE efter inklusionen. Efter kvalitetskontroller analyserades 583 kvinnor. Incidensen av återkommande VTE

var 2,4 % personår. Den kumulativa risken för återfall av VTE var 38 % (n = 221), med en medianuppföljning på 31 år (6, 13, 17 och 30 % vid 2, 5, 10 respektive 30 år). Lungemboli vid första händelsen var associerad med en dubbelt ökad risk för lungemboli vid återfall jämfört med isolerad djup ventrombos. Riskfaktorer signifikant associerade med återfall var avbrutna graviditeter, DVT i nedre extremiteterna och AB-blodgrupp. Även om risken för återfall är låg inom de första 10 åren efter en graviditetsrelaterad VTE drabbades alltså en tredjedel av patienterna en ny händelse under en 30-årsperiod (Ibrahim-Kosta M et al. High risk of long-term recurrence after a first episode of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: the REcurrence after a PrEgnAncy related Thrombosis (REPEAT) Study, J Thromb Haemost 2024 Oct 31 Online ahead of print).

MDS

Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) har undersökt hur CHIP och MDS omformar den mänskliga benmärgsnischen

(BM) i förhållande till friska äldre donatorer, med hjälp av encelliga och anatomiska analyser i en stor BM-kohort. Gruppen hittade en

distinkt inflammatorisk ombyggnad av BM vid CHIP och MDS. Dessutom förlorade stromadelen gradvis sina HSPC-stödande adi-

pogena CXCL12-rikliga retikulära celler medan en inflammatorisk mesenkymal stromacell (iMSCs) population uppstod vid CHIP, som expanderade vid MDS. iMSCs uppvisade distinkta funktionella signaturer vid CHIP och MDS, och bibehöll kvarvarande HSPC-stöd

och angiogen aktivitet vid MDS, vilket motsvarar en ökning av mikrovaskulatur i MDS-nischen. Dessutom var en IFN-reagerande T-cellspopulation kopplad till att propagera inflammation i stroma. Sammantaget öppnar dessa fynd nya vägar för tidig intervention

vid hematologiska maligniteter (Prummel KD et al. Inflammatory Mesenchymal Stromal Cells and IFN-responsive T cells are key mediators of human bone marrow niche remodeling in CHIP and MD, bioRxiv Preprint 2024 Nov 27:2024.11.27.625734).

Myelom

Cecilie Hveding Blimark (Göteborg) har med hjälp av svenska befolkningsbaserade register undersökt förekomsten av infektioner hos 8672 svenska symtomatiska MM-patienter diagnostiserade 2008-2021 och 34561 matchade kontroller. Totalt sett hade MM-patienter en femfaldig risk att utveckla en kliniskt signifikant infektion jämfört med matchade kontroller. Bakteriella infektioner representerade en 5-faldigt ökad risk, virus- och svampinfektioner

7 gånger ökad risk jämfört med kontroller. Det första året efter MM-diagnostik var risken för infektioner jämfört med kontroller 7-faldig och förblev förhöjd upp till 5 år efter myelomdiagnosen. Risken för infektion jämfört med kontroller förblev 5-faldig hos MM-patienter med uppföljning fram till 2022. Före MM-diagnos ökade risken signifikant jämfört med matchade kontroller upp till 4 år före MM-diagnos (HR=1,16). Bland MM-patienter hade 8 % dött inom 2 månader efter

diagnos och infektion bidrog till 32 % av alla dödsfall. Efter 1 år hade 20 % MM-patienter dött och infektionsrelaterad dödlighet var 27 %. Dessa data bekräftar att infektioner fortfarande utgör ett stort hot mot patienter och understryker vikten av förebyggande strategier (Risk of infections in multiple myeloma. A populationbased study on 8,672 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry, Haematologica 2025;110:163-172).

Understödjande vård

Johan Lundström (Stockholm) har evaluerat profylaktisk trombocytttransfusion (PLT) före dentoalveolär kirurgi, en strategi med oklar effekt. Denna studie undersökte effekten av profylaktiska PLT-transfusioner på förekomsten av postoperativ blödning (POB) hos patienter med trombocytopeni och ett PLT-antal $\leq 75 \times 10^9/L$. Kohorten i denna retrospektiva studie omfattade 83 patienter som hade genomgått dentoalveolär kirurgi. Uteslutningskriterier var andra koagulationsbrister eller mediciner som skulle påverka hemostas. Totalt hade 144 tänder tagits bort. POB-händelser jämfördes mellan

gruppen som hade fått profylaktisk PLT-transfusion före dentoalveolär operation och gruppen som inte hade fått det. POB-händelser observerades hos 5 av 83 patienter (6,0 %) som hade ett mediantal av trombocyter på $35 \times 10^9/L$ före transfusion. Gruppen utan postoperativ blödning (NPOB) hade ett median trombocytantal på $34 \times 10^9/L$. Två (4,2 %) av de 48 patienter som hade fått profylaktisk PLT-transfusion före dentoalveolär kirurgi utvecklade POB. Tre (8,6 %) av de 35 patienter som inte hade fått en transfusion upplevde POB. Skillnaden mellan dessa två grupper var inte signifikant ($p = 0,646$). När två eller flera tänder

togs bort under samma session observerades en signifikant högre incidens av POB ($p = 0,042$). Data indikerar att profylaktiska PLT-transfusioner hos trombocytopena patienter med $PLT\text{-tal} \leq 75 \times 10^9/L$ inte minskar förekomsten av POB efter dentoalveolär kirurgi. Försiktighet är dock motiverad när man drar ut flera tänder under samma operation eftersom gruppen fann att detta är signifikant associerat med en ökad risk för POB (Postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in patients with thrombocytopenia-are prophylactic platelet transfusions necessary? Support Care Cancer 2024;32(10):703).

Lisa Martinsson (Umeå) har intresserat sig för en viktig klinisk situation, nämligen kliniskt assisterad hydrering under vård i livets slutskede bland patienter med cancer. Denna typ av behandling är kontroversiell, praxis varierar mellan kliniska miljöer och länder, och det finns en brist på bevis avseende effekter. Studien syftade till att undersöka om andfåddhet, andningssekretion eller förvirring korrelerar med att få parenteral hydrering under livets slut, justerat för kön, ålder och dödsort. Databasen Svenska registret för palliativ vård användes för att samla in data om användningen av parenteral hydrering under den sista dagen i livet och förekomsten av tre symtom

under den senaste veckan. Vuxna som dött i cancer under 2011-2021 på sjukhus, på vårdhem och inom specialiserad palliativ vård inkluderades. Totalt ingick 147488 patienter i studien. Parenteral hydrering ordinerades oftare till yngre personer, till män och på akutsjukhus (jämfört med andra vårdformer, $p < 0,001$ för alla tre jämförelserna). Patienter med hematologiska maligniteter (20 %) och äggstockscancer (16 %) var mest benägna att erhålla parenteral hydrering, medan de med hjärntumörer (6 %) var minst sannolika. Förekomsten av alla tre analyserade symtomen under den senaste veckan (andfåddhet, andningssekretion och förvirring) var signifikant korrelerad med att

ha fått parenteral hydrering under den sista dagen i livet ($p < 0,001$). I den slutliga logistiska regressionsmodellen justerad för ålder, kön och dödsort var det enda symtomet med kvarvarande korrelation till parenteral hydrering andfåddhet (OR 1,56). Det finns således ett samband mellan parenteral hydrering och ökad andfåddhet hos patienter med cancer. Parenteral hydrering är vanligare hos män, yngre patienter och de med hematologiska maligniteter eller äggstockscancer, och mest utbredd i akuta sjukhusmiljöer (Parenteral Hydration in Dying Patients With Cancer: A National Registry Study. J Pain Symptom Manage. 2024;67:384-392)

Red.



The Hematology Podcast

SPLENOMEGALI? HEPATOMEGALI? TROMBOCYTOPENI?

Din differentialdiagnostik kan göra skillnad

GAUCHERS SJUKDOM

I **The Hematology Podcast**, gräver vi ner oss i det kliniska, det teoretiska och det praktiska när vi diskuterar det hematologiska fältets förflutna, nutid och framtid: Gauchers sjukdom, hemoglobinopatier och andra sällsynta ärftliga metabola sjukdomar.



Scanna QR-koden för att lyssna på podden.



sanofi

Sanofi, Franzéngatan 6, 112 51 Stockholm, Sverige

Referens: Sun A. Lysosomal storage disease overview. Ann Transl Med. 2018 Dec;6(24):476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39. PMID: 30740407; PMCID: PMC6331358.

MAT-SE-25-01021 (Ver. 3.0) | januari 2025

Sekundär immunbrist och infektioner

Öka kunskapen om komplikationer vid behandling med nya immunoterapier

9 april
2025

Takeda välkomnar dig till en föreläsning kring komplikationer vid behandling med nya immunoterapier, med fokus på hantering av sekundär immunbrist och infektioner hos patienter med myelom och lymfom. Föreläsningen riktar sig främst till hematologer, infektionsläkare, onkologer samt sjuksköterskor med intresse kring sekundär immunbrist.

Föreläsningarna kommer bland annat ta upp komplikationer i samband med behandling med bispecifika antikroppar och CAR-T vid myelom och lymfom: Vad händer på kort- och lång sikt efter behandling och hur kan man förebygga komplikationer.

Utbildningen modereras av docent **Cecilie Hveding Blimark**, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset i Göteborg. Föreläsare är hematolog **Konstantinos Lemonakis**, Skånes Universitets-sjukhus i Lund och professor **Gunilla Enblad**, Akademiska Universitetssjukhuset i Uppsala.

Föreläsningen hålls på **Clarion Hotel Post** i Göteborg 9 april kl 16.30-19.00. Du är även välkommen att delta virtuellt.



Skanna koden för mer information och anmälan.

Utbildningen är kostnadsfri och organiseras av Takeda. Takeda betalar i enlighet med LER, föreläsningsarvoden.

C-ANPROM/SE/IG/0165 JAN 2025

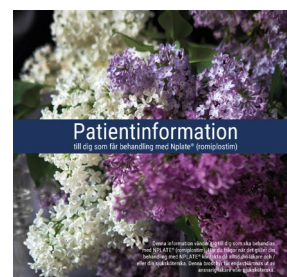
Takeda Pharma AB, www.takeda.se, Tel: 08-731 28 00



SUBKUTAN INJEKTION

1 GÅNG I VECKAN

Beställ patientinformation och annat tryckt material:



Nplate® (romiplostim) Rx. ATC-kod: B02BX04. Pulver till injektionsvätska, lösning 125 µg, avsedd för barn. Ej förmån (EF). Pulver och vätska 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 produktresumén: Januari 2021. För mer information, läs produktresumé på www.fass.se SWE-531-0125-80001 | Januari 2025

AMGEN

08-695 11 00. www.amgen.se

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
25-30/4	AACR	Chicago
30/5-3/6	ASCO	Chicago
12-15/6	EHA	Milano
21-26/6	ISTH	Washington
12-15/9	iwCLL	Krakov
1-3/10	Hematologidagar	Örebro
5-8/12	ASH	Orlando

2026		
17-22/4	AACR	San Diego
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	tba
11-15/7	ISTH	Paris

Diagnosgruppsmöten

2025		
19/3	Nordiska KML gruppen	Arlanda
8/4	Svenska PNH gruppen	Teams
8/5	Svenska KLL gruppen	Arlanda
15/5	Svensk-Norska BMT gruppen	Oslo
15-16/5	Svenska lymfomgruppen internat	Eskilstuna
22/5	Nordiska MDS gruppen	Zoom
25-26/5	Arbetsgruppen för benigna sjukdomar	Stockholm
28/8	Svenska myelomgruppen	Stockholm
13-14/11	Nordiska MDS gruppen	Sigtuna

Nationell föreläsningsserie

2025	
8/5	12.15 Eva Zetterberg och Sofia Grund föreläser om Kongenitala erythrocytoser

SK-kurser

2025	
v. 17	Lågmaligna lymfom.
v. 40	Plasmacellssjukdomar. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 14 och en vecka framåt

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

Glöm inte att följa oss på instagram [sfhematologi](https://www.instagram.com/sfhematologi)

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

Två års överlevnadsvinst med DARZALEX[®] + Rd* vs Rd vid 7,5 års medianuppföljning.^{1,a}

En median **totalöverlevnad (OS)^a** på

7,5 år vs. **5,3 år**

DARZALEX[®] + Rd

Enbart Rd

HR=0,67; 95% KI=0,55–0,82; p<0,0001.

Nyligen diagnostiserat multipelt myelom hos patienter
som inte är lämpliga för stamcellstransplantation och
som får behandling till sjukdomsprogression.^{1,3,c}

**44% av patienterna i ITT-populationen var 75 år eller
äldre.^{1,3,b} 18% av alla patienter var 80 år eller äldre.^{5,b}**

Nytt prisavtal
från 1 juli 2024^{2,d}

* R = lenalidomid; d = dexametason.¹

a. Efter en medianuppföljning på 89,3 månader var den finala mediana överlevnaden (OS) för DARZALEX[®] plus Rd: 90,3 månader (7,5 år) jämfört med 64,1 månader (5,3 år) med enbart Rd (HR=0,67; 95% KI=0,55–0,82; p<0,0001); Efter en medianuppföljning på 64 månader var den progressionsfria överlevnaden (PFS) 61,9 månader i DRd-armen och 34,4 månader i Rd-armen (HR=0,55; 95% KI: 0,45–0,67), där PFS var primärt effektmått.^{1,3} **b.** 75 år eller äldre (n=321 av 737)^{1,3} och över 80 år (n=137 av 737).⁵ **c.** Behandlingen fortsatte i båda armarna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.^{1,3} **d.** Per den 1 juli 2024 innehar DARZALEX[®] subkutan beredning och intravenös beredning³ ett nytt lägre pris.² Detta består av: en ny lägre kostnad för regionerna efter återbäring, enligt nytt avtal och en sänkning av apotekens inköpspris (AIP) med 10%.² Janssen-Cilag AB och regionerna har tecknat en ny sidoöverenskommelse för DARZALEX[®].² Sidoöverenskommelsens priser är konfidentiella. NT-rekommendationen fortsätter att gälla som vanligt.⁴

Referenser: 1. Thierry et al. Abstract: P968, Poster Presentation, EHA June 13, 2024. Title: Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. 2. Regionernas samverkan för läkemedel. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/avtal>. 3. DARZALEX[®] (daratumumab) produktresumé 10/2024, fass.se. 4. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2022-04-21: [https://janusinfo.se/download/18.439ead9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439ead9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf). 5. Thierry et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Nature Leukemia (2022) 36:1066–1077.

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 (IV) samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering (SC). **Indikationer:** DARZALEX är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) eller med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är indicerat i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd) samt bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd, enbart subkutan administrering) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), eller bortezomib och dexametason (DVRd), för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason (DPd) för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid samt 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 även 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 (DCVd) för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amyloidos. **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 erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. DARZALEX-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med DARZALEX inleds. DARZALEX kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen. Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresumé. 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:** 10/2024.