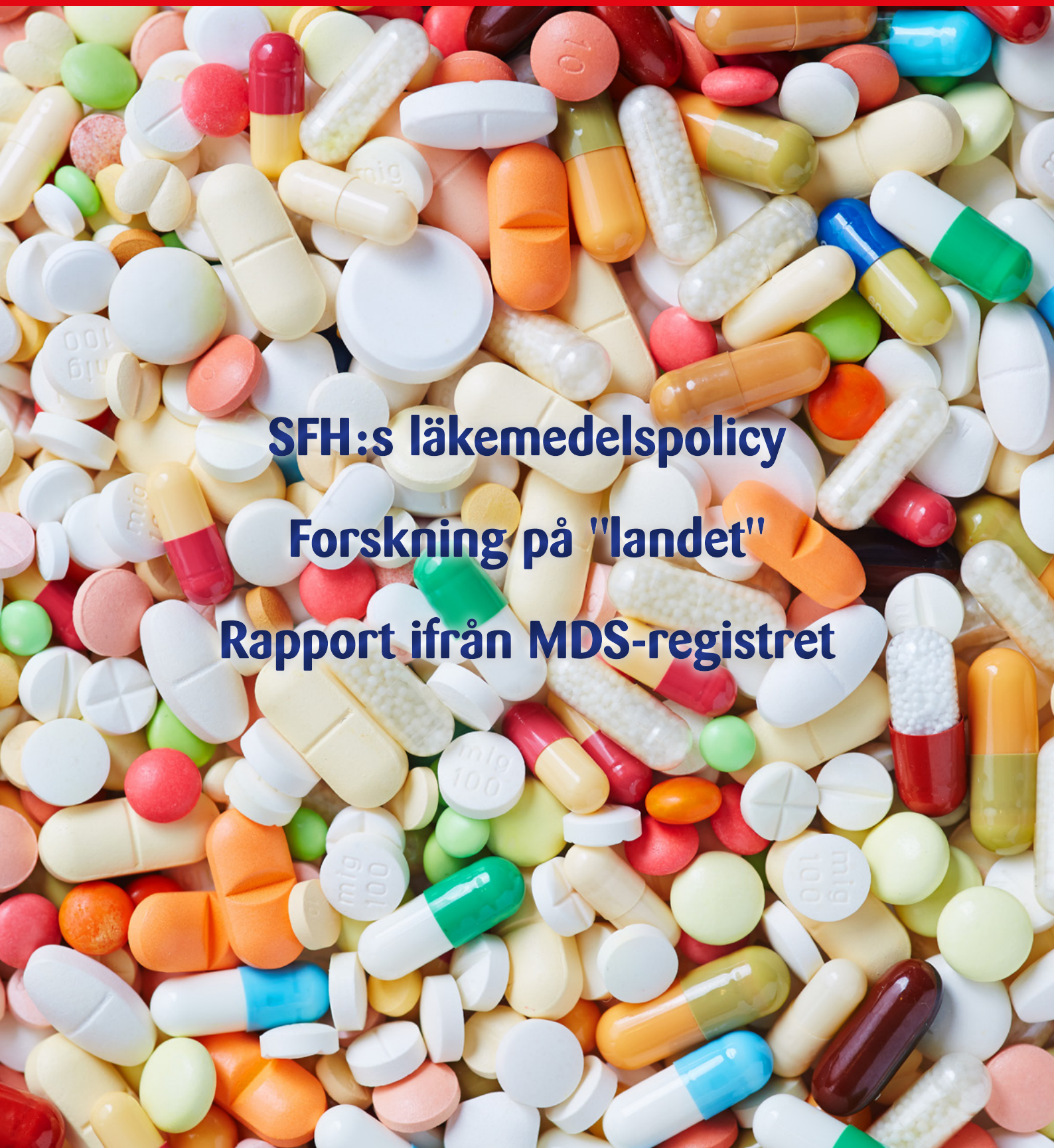


OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2017 årgång 29



SFH:s läkemedelspolicy Forskning på "landet" Rapport ifrån MDS-registret

Andra utlysningen

Svensk Förening för Hematologi utlyser

2 x 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Vem kan söka?

SFH:s styrelse har beslutat om en ökad satsning på fortbildning av specialister och ST-läkare. Stipendiet vänder sig därför till medlemmar i SFH som är kliniskt verksamma som hematolog oavsett tjänsteort.

Första utlysningen av stipendier vänder sig till *specialistläkare* som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt (ej ASH). Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 19 februari 2017.

Andra utlysningen av stipendier vänder sig till *forskningsaktiva läkare (även ST)* som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras. Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 20 augusti 2017.

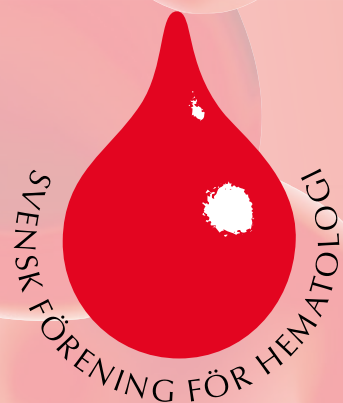
Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Eventuella frågor ställs till:

hans.hagglund@akademiska.se eller erik.ahlstrand@regionorebrolan.se.

Stipendiekommittén består av styrelsen för Svensk förening för hematologi. Utsedda stipendiater kommer att meddelas skriftligen snarast efter ansökningstidens utgång.

Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) med stipendiatens viktigaste intryck från kursen/kongressen. Rapporten kommer att publiceras i OHE.



OHE

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

Ansvarig utgivare och redaktör: Jan Samuelsson
jan.samuelsson(a)sll.se

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

Hans Hägglund (ordförande)
Akademiska Sjukhuset
E-post: hans.hagglund(a)akademiska.se

Ulf-Henrik Mellqvist (föregående ordförande)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: ulf-henrik.mellqvist(a)vgregion.se

Erik Ahlstrand (sekreterare)
Universitetssjukhuset Örebro
E-post: erik.ahlstrand(a)regionorebrolan.se

Marie Lindgren (skattmästare)
Länssjukhuset i Kalmar
Epost: marie.lindgren(a)ltkalmar.se

Åsa Derolf (övrig ledamot)
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
E-post: asa.rangert-derolf(a)karolinska.se

Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot)
Skånes universitetssjukhus, Lund
E-post: beata.tomaszewska-toporska(a)skane.se

Thomas Erger (ST-läkarrepresentant)
Sundsvalls Sjukhus
E-post: thomas.erger(a)regionostergotland.se

För annonsering kontakta
Maria Samuelsson
E-post: maria(a)profilera.se

*Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Marie Lindgren
Siljeströms väg 20
392 44 Kalmar
SFHs organisationsnummer 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Utmärkelser och anslag	8
Rapport från möte mellan diagnosgrupperna, styrgruppen för INCA samt styrelsen för SFH	10
Vad är priset för ett läkemedel?	12
Uppdaterat nordiskt vårdprogram om MPN	14
Rapport från svenska MDS-registret	16
Nationella akut leukemi biobanken öppnar för uttag av prover	21
Ny nordisk APL-grupp bildad	23
En hematolog i Barcelona	25
21 st Training course on haematopoietic stem cell transplantation	28
Forskningslivet på landet – é det nåt att ha?	30
Aktuella avhandlingar	33
Aktuella artiklar	36
Kalendarium	42





5th International Expert Course on the Medical Management of Radiological and Nuclear Events

Datum: 4-6 Oktober 2017

Plats: Scandic Hotel Foresta, Lidingö, Stockholm

Bakgrund: Större radionukleära (RN) händelser, t ex kärnkraftshaverier eller terrorhandlingar där strålkällor används, kan medföra katastrofala konsekvenser, inte minst via allvarliga medicinska skador på exponerade personer, skador som sällan ses i reguljär sjukvård. Även mindre omfattande, men betydligt mer frekventa olyckor med lokala strålkällor kräver god medicinsk bakgrundskunskap för adekvat medicinsk handläggning. Här erbjuds en specialiserad 3-dagarskurs kring beskrivning och medicinsk handläggning av RN-händelser.

Målgrupp: Främst läkare inom hematologi och annan specialistsjukvård med ansvar för medicinska bedömningar och handläggning av patienter exponerade för joniserande strålning i samband med olycka eller terrorangrepp.

Innehåll: Kursen innefattar, utöver en kort repetition av basala strålfysikaliska begrepp, bl a:

- Hot- och riskbilder inom RN-området samt RN-medicinsk beredskap nationellt och internationellt
- Akuta medicinska bedömningar och åtgärder samt specifika medicinska sjukdomsmanifestationer
- Risker för senare medicinska komplikationer (stokastiska effekter), främst utveckling av cancer
- Erfarenheter och lärdomar av inträffade, större RN-händelser (såsom olyckorna i Fukushima och Tjernobyl)
- Medicinsk informationshantering vid RN-händelser, inklusive användning av web, sociala medier, etc
- Grupparbeten utgående från olika RN-scenarier, praktiska tillämpningar

Kursarrangörer: Karolinska Institutet (KI) och Socialstyrelsen i samarbete med FoUUi, Södersjukhuset. Kursen erbjuds även för utländska läkare, i samverkan med WHO-REMPAN¹ och EBMT², och hålls därför på engelska. Flera världsledande experter (från bl a Japan, UK, Schweiz) kommer att medverka.

Kursledare: prof L Stenke, KI.

Avgift: Kursen erbjuds utan kostnad/avgift för personal inom svensk sjukvård (innefattar även logi, måltider).

Anmälan och upplysningar: Sista anmälningsdag är 2017-06-15

Mer info via: Ola Nerf, FoUUi, Södersjukhuset. Mail: ola.nerf@sll.se Tel: 08 616 19 38

Web: www.sodersjukhuset.se/Forskning-utbildning--utveckling/Utbildning/Skraddarsydd-utbildningar/

Skicka anmälan till sjukvårdshuvudmannens beredskaps-/katastrofsamordnare i din region.



Karolinska
Institutet



World Health
Organization



Socialstyrelsen



1. World Health Organization Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network

2. European Blood and Marrow Transplantation group

Ledare



Hans Hägglund och Ulf-Henrik Mellqvist diskuterar i detta nummer SFH:s principiella syn på användning av nya läkemedel. Grundtanken är enligt SFH sedan flera år att vi inte skall använda läkemedel innan de befunnits vara kostnadseffektiva av TLV. Detta för att kunna använda våra begränsade budgetmedel på ett så rationellt sätt som möjligt. De många nya medel som tas fram inom hematologi och onkologi kommer ju som känt med en hög prislapp. Alla SFH medlemmar rekommenderas mycket varmt av mig att läsa en väldigt tankeväckande artikel av Vinaj Prasad, Kevin De Jesus och Shaim Mailankody (The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions, Nat Rev Clin Oncol. 2017 Mar 14, Epub ahead of print). Den beskriver utvecklingen av priser för cancerläkemedel och de konsekvenser som dessa leder till. Globalt kostar årligen läkemedel mot cancer cirka 100 miljarder dollar och beräknas stiga till 150 miljarder dollar år 2020. I USA kostar ett nytt cancerläkemedel regelbundet mer än 100 000 dollar per år av behandling, vilket är högre än i Europa. Höga läkemedelspriser skadar patienter i USA och andra länder bl.a genom minskad patientcompliance. Dessutom förklaras höga läkemedelspriser inte av rationella faktorer, såsom de fördelar som patienterna sannolikt kommer att få, graden av nyhet med läkemedlet eller utgifter för forskning och utveckling. Istället hävdar författarna, och många andra experter, att priserna snarare drivs av den nivå som företagen anser att marknaden kan bära. Som ett exempel citeras en artikel där man beräknat att kostnaden för att behandla en KLL patient livet ut kommer att öka från 147.000 dollar 2011 till 604.000 dollar år 2025 (310 % ökning). Detta i kombination med en ökad prevalens av sjukdomen beräknas öka den totala kostnaden för KLL läkemedel i USA från 0,74 miljarder dollar/år till 5,13 miljarder dollar/år. Hur och vilka medel vi använder blir således helt avgörande då redan nu inget land i världen kan tillhandahålla alla nya läkemedel till alla cancerpatienter. Författarna skisserar ett antal förslag till lösningar på situationen och konkluderar att något måste göras, att lösningar måste vara diversifierade och kreativa, samt att den enda linjen som är absolut ohållbar är att bevara status quo.

SFH gratulerar två av våra duktiga forskare, Richard Rosenqvist och Johanna Ungerstedt, till fina utmärkelser och anslag. När jag läste om detta tog jag del av Cancerfondens lista över forskningsprojekt som tilldelats anslag. Jag är tämligen övertygad om att du, precis som jag, blir förvånad över att hela 85 pågående projekt finns inom hematologisk forskning i Sverige som stöds av Cancerfonden! Det skall bli oerhört intressant att följa de många säkerligen intressanta resultat som kommer att genereras ur alla dessa projekt.

Per-Ola Andersson i Borås är en forskare med anslag från Cancerfonden. Han berättar i detta nummer om hur det kan gå att bedriva forskning på ett sjukhus primärt inriktad på sjukvårdsproduktion och utan akademiska traditioner. Södra Älvsborgs sjukhus har uppenbarligen en ovanligt genomtänkt linje för att höja kvalitén på den kliniska verksamheten genom att aktivt satsa på forskning som en naturlig del av utveckling. Måne andra sjukhus ta efter detta lovvärda initiativ!

Anna Sandstedt berättar om hur det är att arbeta med benmärgstransplantation i Spanien. Mycket känns igen medan andra inslag synes lite främmande, personalens potentiellt jordiga privata skor på allogenavdelningen känns definitivt som en svunnen tid. På tal om Spanien hoppas jag och SFH att i alla fall några svenskar tar sig till EHA i Madrid även om mötet infaller under den heliga midsommarhelgen. Om inte så ses vi säkert på EHA 2018 som ju arrangeras i Stockholm tidigare i juni.

Jan Samuelsson
Redaktör OHE, jan.samuelsson@sl.se

"Vad var det doktorn sa, egentligen...?"

Som hematolog är du expert på att förklara för dina patienter vad KML handlar om och hur sjukdomen bäst behandlas. Men det är en sak att sitta på en läkarmottagning och lyssna. En annan att få all information att sjunka in när man kommer hem eller vill berätta vidare för sina närstående. Därför har vi tagit fram en ny hemsida, **tasignapatient.se**, där patienterna på ett lättillgängligt sätt själva kan få svar på frågor om Tasigna och KML.

Gå in på **tasignapatient.se** och se hur hemsidan kan hjälpa dina patienter.

Tasigna® (nilotinib)

En hård kapsel innehåller 150 mg respektive 200 mg nilotinib [som hydrokloridmonohydrat], 112 styck i blister. **Indikation:** Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är: ~ 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas, ~ 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Kardiovaskulära händelser har rapporterats i en randomiserad fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter samt observerats i rapporter efter marknadsintroduktion. Patienter bör rådas att omedelbart söka läkarvård vid akuta tecken eller symtom på kardiovaskulära händelser. Kardiovaskulär status bör utvärderas och kardiovaskulära riskfaktorer bör övervakas och hanteras aktivt hos patienter enligt standardiserade riktlinjer vid behandling med Tasigna. Lämplig behandling bör ordinerars för att hantera kardiovaskulära riskfaktorer. Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Tasigna påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Tasigna ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. För ytterligare information gällande varningar och försiktighet se www.fass.se. **Produkteresumén uppdaterad 2016-05-11.** Rx. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 Täby, tel 08-732 32 00. Fax 08-732 32 01, www.novartis.se



Från ordförande

Ojämlig vård - hur ska denna tacklas på kort och lång sikt

Jämlik eller kanske ännu bättre rättvis hälso- och sjukvård innebär att alla ska erbjudas god vård och behandling med gott bemötande - oavsett bostadsort, ålder, kön, funktionsnedsättning, utbildning, social ställning, ekonomi, etnisk tillhörighet, religiös tillhörighet eller sexuell läggning. Att ojämlikheterna är stora känner vi till, trots att vårt sjukvårdssystem med solidariskt finansierad vård bygger på att vården ska vara jämlik.

Den moderna sjukvården, inte minst cancervården, blir allt mer komplex. Det gäller antal cancerfall, nya diagnostiska metoder och nya men dyra läkemedel m.m. Dessutom kommer patienter och anhöriga att vara ännu bättre informerade om sin sjukdom och behandling. Hur ska vi förhålla oss till de snabba och positiva förändringarna och utvecklingen inom vården och leverera en rättvis vård?

Jag anser att det börjar i den egna verksamheten. Genom utbildning i dessa frågor, god kommunikation och gott bemötande skapar vi en jämlik och rättvis kultur. Ett stort ansvar vilar på den enskilda individen men det är en särskilt viktig chef- och ledarskapsfråga.

För att vi ska lyckas uppnå en rättvis vård för våra patienter förutsätter det följsamhet till överenskommelser, riktlinjer och vårdprogram. Aktuella exempel är det ordnade införandet av nya läkemedel och second opinions, där detta kan bli ett problem om råd ges att behandla utanför indikation eller rekommendation. Med den raketfart vi ser införandet av nya läkemedel behövs respekt för de regelverk som finns. När vi åsidosätter detta bidrar vi till en orättvis vård.

Goda exempel på rättvis vård är regionala och nationella samarbeten till exempel nationell nivåstrukturerings. Svensk hematologi behöver fortsätta att arbeta med implementeringen av cancerstrategin och lokalt fortsätta med systematiska förbättringsarbeten. På längre sikt är ökad följsamhet till överenskommelser en framgångsfaktor, i annat fall riskerar vi att undergräva en jämlik vård. I det här numret av OHE vill jag varmt rekommendera Ulf-Henrik Mellqvists betraktelse "Vad är priset för ett läkemedel?"

"If you want to go fast, go alone. If you want to go far, go together."
-African proverb

Hans Hägglund
Ordförande

Utmärkelser och anslag



Professor Richard Rosenquist Brändell, vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet, är en av årets två nya Wallenberg Clinical Scholars. "Hans forskningsområde är utveckling av infrastruktur

för storskalig kartläggning av celler och deras arvs-massa. Som Wallenberg Clinical Scholar kommer han att studera kronisk lymfatisk leukemi för att kunna ställa bättre prognoser för drabbade och utveckla nya terapier. Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse är en av de största privata forskningsfinansiärerna i Europa. Genom ett antal forskningsprogram får svensk forskning stöd inom en rad olika vetenskapsområden. Ett av programmen är Wallenberg Clinical Scholars, som ska stödja och stimulera några av de mest framgångsrika kliniska forskarna vid svenska universitet och universitetssjukhus. Målet med programmet är att långsiktigt stärka den patientnära, svenska kliniska forskningen, säger Peter Wallenberg Jr, ordförande för Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse".



Johanna Ungerstedt från Karolinska universitetssjukhuset har tilldelats Junior Clinical Investigator Award från Cancerfonden, en 6-årig forskartjänst på 50 %. Nedan återges bedömningsnämndens utlåtande.

"Johanna Ungerstedt är docent vid Inst f Medicin, KI Huddinge. Johanna är specialistläkare i hematologi. Hon disputerade 2003 och blev docent i hematologi 2014. Johanna gjorde postdoktoral utbildning på MBB, KI samt 2003-2004 vid Memorial SKCC i New York. Johanna arbetar 50 % kliniskt och 50 % med forskning som finansieras av Marianne och Marcus Wallenbergs stiftelse 2014-2016. Hon är medförfattare på 21 publicerade originalartiklar varav sisteförfattare på tre. Johanna redovisar fler manuskript där hon är sisteförfattare och som helt klart behandlar ämnet för ansökan. Forskningsprogrammet berör myelodysplastiskt syndrom och systemisk mastocytos, epigenetisk reglering och mekanismer för utveckling av leukemi hos dessa patienter. Programmet är innovativt och translationellt. Forskargruppen består av Johanna och flera doktorander, både kliniska och prekliniska. Sammanfattningsvis är Johanna en ung lovande cancerforskare med en tydlig translationell profil".

SFH gratulerar Richard och Johanna och ser fram emot kommande viktiga resultat!

Nya medlemmar

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

Ordinarie: ST-läkare Iakovos Prousanidis, Motala lasarett, ST-läkare Anna Österlind, Västerås Sjukhus.

Associerade: BMA Britt Rydberg, Skaraborgs sjukhus. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida (www.sfhem.se).



NY INDIKATION

VID MULTIPLELT MYELOM

REVLIMID® (lenalidomid)

REVLIMID® monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått **autolog stamcellstransplantation.**¹

Revlimid ingår i högkostnadsskyddet för samtliga indikationer²

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Revlimid® (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg
ATC kod: L04AX04, Rx, F,

Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar.

Indikation: Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbingar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction"). Förfärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. **Produktnamn uppdaterat:** 2017-02-23.

1. www.fass.se 2. www.tlv.se

Celgene AB, Kista Science Tower, 164 51 Kista | Tel: 08-703 16 00 | Fax: 08-703 16 01



NS-REV170002 April 2017



Rapport från möte mellan diagnosgrupperna, styrgruppen för INCA samt styrelsen för Svensk förening för hematologi

Årets diagnosgruppsmöte hölls den 2 mars på Arlanda. Syftet med detta årliga möte är att diskutera angelägna frågor inom svensk hematologi med representanter från de olika diagnosgrupperna, INCA och SFHs styrelse. Till årets möte var Helena Brändström från RCC i samverkan särskilt inbjuden för att diskutera SFHs samarbete med RCC kring vårdprogram. Vidare medverkade Maria Strandberg i sin roll som hematologrepresentant i NAC (Nationella arbetsgrupp för cancerläkemedel) och för första gången var den nybildade Mastocytosgruppen representerad vid mötet. Här följer en kort rapport av de viktigaste diskussionspunkterna på mötet.

Pågående arbeten i diagnosgrupperna

Alla diagnosgrupperna presenterade de pågående arbetena i grupperna. Sammanfattningsvis är det ett imponerande arbete och engagemang som läggs ner i diagnosgrupperna. Alla grupper är engagerade i vårdprogramsarbete, flera i samverkan med RCC. Flera grupper driver själva eller i samarbete med internationella grupper kliniska studier inte sällan med mer laborativa avknoppningsprojekt. Diagnosspecifika kvalitetsindikatorer registreras i INCA registrets diagnos och uppföljningsblanketter. Nationella biobanker drivs av MDS, KLL, AML och Myelomgruppen.

Samarbete med RCC kring vårdprogram

Helena Brändström berättade att RCC i samverkan har publicerat 31 vårdprogram inom ramen för den nationella cancerstrategin. Man har möjlighet att ekonomiskt stödja ett internat, resor för deltagare samt cirka två veckors arbetstid för ordföranden i samband med framställandet av vårdprogrammen. Övriga kostnader förväntas huvudmännen stå för. Målet är att det efter publicering sker en årlig mindre uppdatering av vårdprogrammen. De nuvarande nationella cancerstrategin löper ut 2018 och efter detta finns en viss osäkerhet kring hur satsningen kommer att fortgå. En annan fråga som diskuterades var hur RCC hanterar potentiella jäv inom vårdprogramsarbete. RCC i samverkan bedömer potentiella jäv för ordföranden i vårdprogramsggruppen, övriga deltagare bedöms av ordföranden och RCC handlägg-

garen för respektive sjukdomsgrupp. En distinkt policy för vad som betraktas som jäv saknas. Man ser problem med att arbeta med vårdprogram om man mottagit större summor från läkemedelsföretag t.ex. inom advisory board eller om man medverkat till marknadsföring av läkemedel och man gör skillnad på om arvode betalts ut till privat konto eller till arbetsgivaren. Det finns en medvetenhet kring att en strikt jävspolicy i vissa fall kan försvåra att få yttersta kompetens i vårdprogramsarbetet.



Samarbete mellan diagnosgrupperna och NAC

Maria Strandberg rapporterade från NAC gruppens arbete där Maria är hematologrepresentant i gruppen och har ett huvudansvar för hematologiska läkemedel. Gruppen stödjer RCCs samverkansgrupp inom cancerläkemedel samt är rådgivande till NT-rådet. Gruppen förbereder frågor rörande cancerläkemedel till NT-rådet. Maria tar vid behov kontakt med respektive diagnosgrupp för att diskutera specifika läkemedelsfrågor.

Policy kring användandet av icke rabattberättigade, ännu ej pridförhandlade och läkemedel som av NT-rådet ej bemöts som kostnadseffektiva

Den snabba utvecklingen inom hematologiska läkemedel ställer allt större krav på hur vi använder våra resurser på bästa sätt. Ulf-Henrik Mellqvist från SFHs styrelse redogjorde för föreningens policy som fortsatt är att inte använda läkemedel som inte har befunnits sig kostnadseffektiva i TLV och NT-rådets granskningar eller som ännu ej är pridförhandlade. Syftet med policyn är att ge stöd till den enskilda förskrivaren att kunna avstå från förskrivning av läkemedel som inte bedömts vara kostnadseffektiva samt att verka för en jämlik hematologisk vård i hela Sverige. Av diskussionerna på mötet framgick att detta för närvarande är särskilt komplicerat inom myelomområdet där flera nya läkemedel nyligen har registrerats. I några fall har indikationen varit användning i kombination med redan etablerade dyra läkemedel vilket har lett till att NT-rådet bedömt att kostnaderna är för höga i ett hälsoekonomiskt perspektiv. I andra fall har inte NT-rådet hunnit

med att granska läkemedlets kostnadseffektivitet innan preparaten har börjat användas ute på klinikerna.

INCA registret

Gunnar Juliusson rapporterade aktuella täckningsgrader i blodcancerregistret. Sannolikt kommer RCC på sikt att ta över huvudmannaskapet för blodcancerregistret från SKL. Under våren 2017 kommer cancerregistret centraliseras från regionala cancercentra till nationella INCA.

Nationella biobanker

Frågan om biobanker inom hematologi väcktes som en övrig fråga. Nationella biobanker finns för närvarande inom AML, MDS, KLL och Myelom, med sinsemellan lite olika organisatoriska upplägg. Det finns en ambition från flera andra diagnosgrupper att starta nationella biobanker. Svårigheten ligger i att hitta en långsiktig stabil finansiering då huvudmännen hitintills varit kallsinniga till att bidra ekonomiskt till verksamheten och då det är svårt att se hur ett samarbete med industrin kring biobanker skulle kunna organiseras. En nationell biobank för hematologiska maligniteter skulle ge en unik möjlighet för Sverige att i kombination med blodcancerregistret bedriva populationsbaserad forskning kring hematologiska maligniteter. Styrelsen för SFH åtog sig att verka för att försöka skapa en gemensam långsiktig modell och finansiering för nationella biobanker inom hematologi.

Erik Ahlstrand
Sekreterare SFH



Vad är priset för ett läkemedel?

Hösten 1989 började jag mitt första arbete på en avdelning med hematologisk inriktning. Redan då fanns en förhoppningsfull anda grundad på allt bättre resultat vid behandling av främst lymfom och akuta leukemier. Utvecklingen sedan dess har varit mycket bra inte minst inom det farmakologiska området vilket gett oss nya läkemedel med bättre och eller helt nya angreppspunkter. Imatinib torde stå ganska ohotad som det främsta exemplet. När det introducerades sattes priset högt vilket gav upphov till en viss tveksamhet initialt men ganska snart stod det klart att den hälsoekonomiska kalkylen höll. Många av oss trodde då att denna prissättning skulle utgöra ett slags tak till vilka andra nya läkemedel förhöll sig och där endast de som kom i närheten av imatinibs effektivitet skulle betinga priser i denna nivå. Det visade sig att vi hade helt fel. Det priset fick utgöra golvet från vilket övriga utgick. Idag har vi därför en situation där även läkemedel med enbart hygglig eller till och med ganska ringa effekt betingar priser som är svåra för den offentliga sjukvården att bära. Hur skall vi då förhålla oss till detta? Eftersom vi som kliniskt aktiva läkare sällan besitter stora hälsoekonomiska kunskaper eller någon sin har politiskt mandat att omfördela resurser har hållningen från Svensk Förening för Hematologi (SFH) sida varit att läkemedel används först när de har genomgått hälsoekonomisk prövning och inkluderats inom läkemedelsförmånen. Undantag från detta kan göras inom program för "compassionate use" eller för läkemedel som antagningsvis kommer att ha så liten användning att de inte kommer att genomgå sedvanlig hantering.

Något som ibland ger oss problem är att ett läkemedel formellt kan förskrivas så fort läkemedelsverket godkänner det. Det innebär att vi har möjlighet att förskriva något som eventuellt inte kommer att hålla måttet och eftersom våra resurser är ändliga har vi, eller någon annan, medvetet eller omedvetet, tvingats att prioritera bort något annat.

För att minimera detta problem är det viktigt att våra myndigheter arbetar snabbt vilket de gör jämfört med övriga europeiska länder. Det är endast i Schweiz och Tyskland som läkemedel introduceras snabbare och detta beror på att de godkänner direkt och sedan gör en prövning efter 1 år. De fördröjningar som vi ser beror oftast på att företaget tvekar om man har tillräckligt med data för att de beräkningar man gjort för att få önskat pris håller. Den processen kan ingen myndighet påverka. Man skulle kunna invända att om t.ex. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) såg mer välvilligt på nya preparat/kom-

binationer så skulle företagen inte vara så ängsliga utan snabbt inkomma och fullfölja sin ansökan. Detta synsätt saknar oftast en reflektion kring vad priset för ett läkemedel egentligen är. Detta är inte något som helt objektivt går att ta fram utifrån utvecklings- och tillverkningskostnader. Helt offentliga uppgifter visar att för de flesta stora läkemedelsföretagen är andelarna som avsätts för vinst samt till marknadsföring båda större än hela kostnaden för forskning och utveckling. **Priset för ett läkemedel är med andra ord vad någon är villig att betala för det.** En helt okritisk hållning skulle raskt leda till att vi spenderar våra läkemedelsbudgetar på ett tveksamt sätt vilket riskerar att medföra att färre patienter kan behandlas. Det finns exempel, i Sverige och andra länder, där man sagt nej till föreslaget pris vilket då snabbt reducerats med upp till 50 % vilket alltså inneburit att vi kunnat behandla dubbelt så många patienter för samma kostnad.

Jag ser hoppfullt på framtiden. Även i USA, där man pga. ett helt annat sjukvårdssystem inte bara accepterat utan också välkomnat höga läkemedelspriser, har flera opinionsledare uttryckt att vi nått vägs ände vad gäller prisutvecklingen. Detta kommer att skapa ett större tryck på rimligare prissättning. I Sverige finns också en stor medvetenhet om detta på flera läkemedelsföretag som aktivt arbetar för att kunna få acceptans från huvudkontoren för priser som man vet kommer att kunna ge både en bra försäljning och att läkemedlet kommer många patienter till godo. I mina kontakter med våra myndigheter inom området har jag noterat en mycket stor vilja att försöka få till bedömningsprocesserna så effektiva som möjligt. Här finns sannolikt en del kvar att göra med en tidigare och tydligare förhandlingspartner för bolagen med mandat att direkt förhandla om ett nationellt pris och eventuella tilläggsvillkor som omgående skall gälla för alla sjukvårdshuvudmän. Som kliniker kan vi också försöka hjälpa till genom att delta i fler kliniska studier vilket kan ge de svenska enheterna en större tyngd inom det egna läkemedelsbolaget.

Slutligen vill jag bara poängtera att SFH har inga mandat att förhindra eller styra någon enhets läkemedelsanvändning. Vår ståndpunkt grundas på en stark vilja att kunna erbjuda en så bra och likvärdig sjukvård i hela landet men sedan är det upp till den lokala enheten/huvudmannen att välja sin väg.

Ulf-Henrik Mellqvist
För styrelsen för SFH

Karolinska Hematology Seminar XV

Rånäs slott 7–8 september 2017

2017 arrangeras Karolinska Hematology Seminar för femtonde gången.

Seminarieriet är ett tvådagarsmöte med syfte att erbjuda State of the Art föreläsningar av internationellt ledande experter på utvalda hematologiska områden.

Föreläsningarna följs av intressanta diskussioner och erfarenhetsutbyten mellan deltagare och föreläsare.

Välkomna!

PROGRAM

Thursday September 7

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome
Magnus Björkholm, Sweden.

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, acute lymphoblastic leukemia and immune checkpoint blockade

10.30-12.00 Indolent lymphomas: an update
Tim Illidge, UK.

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Acute lymphoblastic leukemia: an update
Nicola Gökbuget, Germany.

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies: an update
Philippe Armand, USA.

16.10-16.30 Coffee
Special topic

16.30-18.00 Physiology and Medicine in Space
Dag Linnarsson, Sweden.

19.30 Dinner

Friday September 8

State-of-the-art lectures on myeloproliferative neoplasms, infections in the immunocompromised host, and allogeneic transplantation in hematology

08.30-09.50 Myeloproliferative neoplasms: an update
Jean-Jacques Kiladjian, France.

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Infections in the immunocompromised host: new diagnostic and therapeutic developments
Georg Maschmeyer, Germany.

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 The role of allogeneic transplantation in hematology: an update
Jan Cornelissen, The Netherlands.

13.00 End of seminar and lunch

Seminarieriet äger rum i internatform och platsen är Rånäs slott utanför Rimbo. Obligatorisk deltagaravgift är 2.300 kronor (exkl moms).

I enlighet med överenskommelsen mellan SKL och Lif avser avgiften logi (1.850 kronor) och måltider.

Karolinska Hematology Seminar vänder sig till dig som är kliniskt verksam inom hematologi eller onkologi.

Du anmäler dig på www.delegia.com/hematology2017 senast den 8 augusti.

Välkommen hälsar
Magnus Björkholm

Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna



**Karolinska
Institutet**

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.

Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se (Lipus-nr: 20170031)



Seminarieriet genomförs med
stöd av



Uppdaterat nordiskt vårdprogram om MPN

Denna uppdatering har dragit ut på tiden dels för att vi i den nordiska MPN gruppen ville invänta WHO 2016, dels för att vi trodde att en uppdatering av ELN:s rekommendationer var på gång vilket dock fn inte verkar aktuellt. Det nordiska vårdprogrammet finns tillgängligt på www.nmpn.org och www.sfhem.se/riktlinjer. Alla regionala svenska representanter har medverkat aktivt i arbetet, programmet är ej skrivet enligt RCC modell eftersom det är ett nordiskt program. Detta avspeglar sig i vissa rekommendationer och godkännanden som skiljer sig i åt vad gäller behandlingstradition mellan de nordiska länderna.

Utredning

Huvudnyheter i uppdateringen när det gäller utredning är den nya WHO definitionen av PCV samt rekommendationer för när gensekvensering av mutationer för enade med dålig prognos skall utföras vid myelofibros. En PCV diagnos kan nu ställas för män med Hb 165 och kvinnor 160, eller EVF 0,49 respektive 0,48. Anledningen att gränserna har sänkts är upptäckten av sk "maskerad" PCV för några år sedan, patienter med lägre Hb som oftare drabbas av trombos. Det bör dock påpekas att en mycket stor del av den manliga befolkningen skulle behöva undersökas om alla med Hb 165 skulle utredas, varför något annat tecken på sjukdom behövs för att starta en utredning vid denna Hb nivå. Viktigt är också att WHO nu helt korrekt kräver benmärgsbiopsi för diagnosen för att kunna skilja ut PCV från andra MPN, fr a för fibrosbedömning.

Diagnostiken av ET har underlättats på senare år i fall med diskreta morfologiska avvikelser genom analys av calretikulin och mpl mutation som rekommenderas hos JAK2 negativa patienter. Vid ET diagnostik påpekas igen den mycket viktiga distinktionen mellan äkta ET och prefibrotisk myelofibros, där den sistnämnda sjukdomen har klart försämrade överlevnad jämfört med ET.

Vid JAK-2 negativ myelofibros genomförs också analyser av calretikulin (CALR) respektive mpl mutationer. Det är här mycket viktigt att det laboratorium man anlitar svarar ut om det rör sig om en CALR typ 1 mutation (insertion) eller en ovanligare typ 2 mutation (deletion). Detta då det endast är patienter med typ 1 mutation som har avsevärt bättre prognos än JAK2 muterade patienter, med-

an patienter med typ 2 mutation har samma prognos som de med JAK2 mutation. Vidare har de senaste åren ett antal nya mutationer beskrivits vid PMF som samtliga är förenade med klart sämre överlevnad. De viktigaste bland dessa är ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1, TET2, TP53. Analys av dessa är utomordentligt viktigt vid diskussion om allogen transplantation, och internationellt och i vårt program rekommenderas detta även för patienter i riskgrupp intermediär-1. Fynd av en prognostiskt ogynnsam mutation stärker påtagligt ett beslut att gå vidare till transplantation även i denna riskgrupp.

Behandling

Vid lågrisk ET poängteras att retrospektiva studier visar en positiv effekt av ASA profylax om patienten är JAK2 positiv eller har andra riskfaktorer för trombos (diabetes, rökning, hypertoni etc). Däremot har en stor europeisk retrospektiv studie med svensk medverkan inte kunnat visa någon positiv effekt vid lågrisk ET om patienten har en calretikulinmutation, och patienterna hade dessutom en ökad risk för blödning. Således rekommenderas inte generellt ASA vid denna typ av ET.

Vi har i den första pågående genomgången av MPN delen av Blodcancerregistret noterat att en mindre andel patienter med PCV fortfarande har en för hög EVF gräns för venesection. Vi vill betona att det finns en stor randomiserad italiensk studie som visar att venesection för att hålla EVF < 0,45 är förenat med en mycket påtaglig reduktion av risken för trombos. Behandlingsrekommendationer för högrisk ET och PCV har inte ändrats sedan tidigare versioner utan baseras fortfarande på interferon och hydroxyurea, vid ET även anagrelid. Baserat på de två RESPONSE studierna vid mycket avancerad PCV förutser vi att ruxolitinib kommer att bli ett behandlingsalternativ för de ytterst enstaka PCV patienter som är refraktära både mot interferon och hydroxyurea. I Danmark är detta redan godkänt medan ruxolitinib i dagsläget ej kan rekommenderas i Sverige då förhandlingar med TLV pågår när detta skrivs i maj 2017. Det bör observeras att ruxolitinib inte är studerat och utvecklat för användning vid ET.

För den nordiska MPN gruppen
Jan Samuelsson

OPDIVO® (nivolumab)

Behandling av vuxna med klassiskt Hodgkins lymfom¹



OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin

66 % UPPNÅR OBJEKTIV RESPONS

■ 6 % CR och 60 % PR

13,1 MÅNADERS VARAKTIGHET AV RESPONS

FÖRBÄTTRAD LIVSKVALITET UNDER BEHANDLINGEN²

CR=Komplett respons; PR=partiell respons.

¹ OPDIVO produktresumé 2016.

² Younes *et al.* Lancet Oncol 2016; 17: 1283-94.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab ad-

ministrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO. **Klassiskt Hodgkins lymfom:** Det finns en eventuellt ökad risk för akut graftversushost disease (aGVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Nyttan med stamcellstransplantation bör övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 21 november 2016.

Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE

JAN 2017 1506SE17PR00485

OPDIVO®
(nivolumab)

Rapport från svenska MDS-registret

Bakgrund

Svenska MDS-registret startade 1 januari 2009 och omfattar såväl patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) och patienter med båda drag av MDS och myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN). Initialt fanns endast anmälningsformulär men för patienter diagnostiserade och anmälda till registret fr.o.m. 1 januari 2012 finns även uppföljningsformulär ett år och tre år efter diagnos, därefter sker uppföljning vart tredje år.

Den nu aktuella rapporten är den tredje från MDS-registret och omfattar de 2089 patienter som diagnostiserats med MDS eller MDS/MPN under åren 2009-2014 och som anmälts till registret. Rapporten är skriven av registerhållare Elisabeth Ejerblad och statistikbearbetning är utförd av RCC statistiker Marit Holmqvist (Uppsala-Örebro regionen). Den nya rapporten från MDS-registret finns tillgänglig t.ex. på hemsidan för SFH (www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret), här nedan följer en sammanfattning.

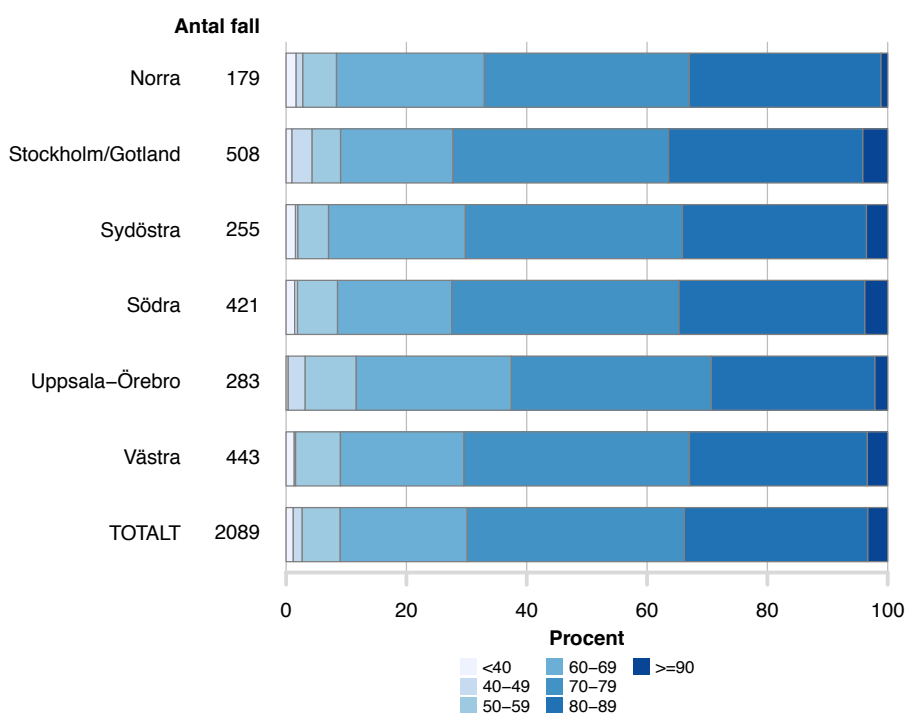
Incidens och täckningsgrad

Av de 2089 patienter som ingår i rapporten diagnostiserades 1686 (81 %) med MDS och 403 (19 %) med MDS/MPN. Den årliga incidensen i Sverige av MDS och MDS/MPN tillsammans blir cirka 4/100.000. Att så många sjukhus som 67 stycken anmält patienter tyder på att diagnostik och omhändertagande av patienter med MDS är decentraliserat i Sverige.

Täckningsgraden i förhållande till Cancerregistret för hela perioden var 95 % med en högre täckningsgrad för åren 2009-2011 jämfört med 2012-2014, vilket tyder på eftersläpning av anmälan.

Ålders-och könsfördelning

Andelen män i registret är 59 % och kvinnor 41 %, en könsfördelning som överensstämmer väl med vad som brukar rapporteras internationellt för MDS. Medianåldern för kvinnor och män var 77 respektive 75 år, andel patienter under 70 år i registret är 29 %.



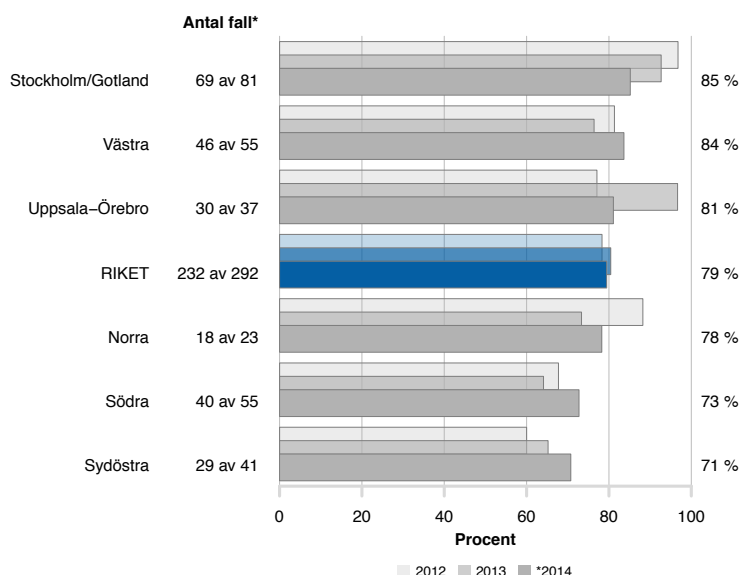
Andel (%) av MDS och MDS/MPN per åldersgrupp och region, diagnosår 2009-2014.

Diagnostik

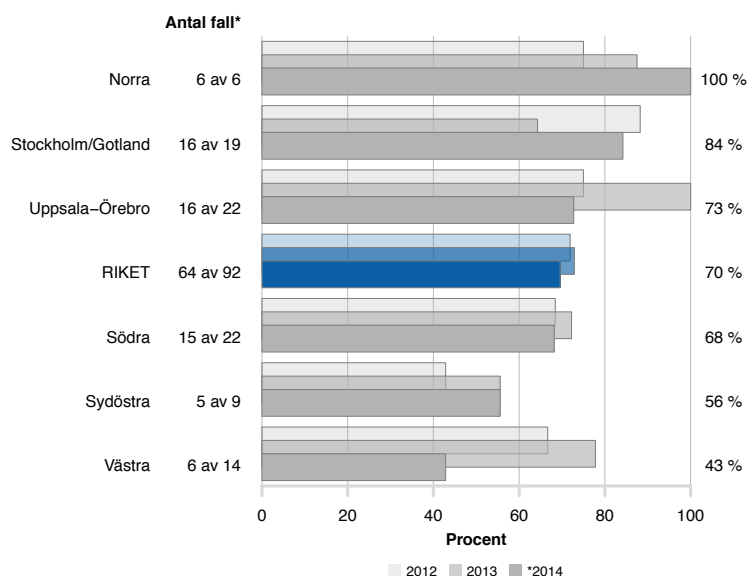
Tillräckligt uttalade morfologiska förändringar i benmärgsprov för att kunna ställa diagnos MDS rapporterades för 96 % av patienterna, för resterande grundades diagnos främst på cytogenetiska avvikelser och blodprover. Andel patienter som hade blaster överstigande 10 % var för MDS 16 % och för MDS/MPN 11 %. Fibros i benmärg $\geq$ grad 2, vilket har rapporterats vara en negativ prognosmarkör vid MDS, fanns rapporterat för 5 % av patienterna.

Anemi är mycket vanligt förekommande och transfusionsbehov av erythrocyter vid diagnos förelåg hos 49 % respektive 35 % av patienterna med MDS och MDS/MPN. Andel patienter i registret i behov av trombocytttransfusioner vid diagnos var 6 %.

Enligt behandlingsriktlinjer ingår cytogenetisk undersökning i utredning av patienter med MDS och ger viktig information både vad gäller diagnostik och prognos. Andel patienter med utförd kromosomanalys för åren 2012-2014 visas i figuren nedan. I hela materialet fanns svar på kromosomanalys för 79 % av patienterna med MDS och 74 % för gruppen med MDS/MPN, det förelåg en viss regional variation. Andel patienter som hade avvikande cytogenetik var för MDS och MDS/MPN 47 % respektive 29 %. En mer detaljerad cytogenetisk indelning är inte med i denna rapport då cytogenetisk data behöver kompletteras, men planeras i nästkommande rapport.



Andel (%) av MDS där kromosomanalys utförts uppdelat på region, diagnosår 2012-2014.



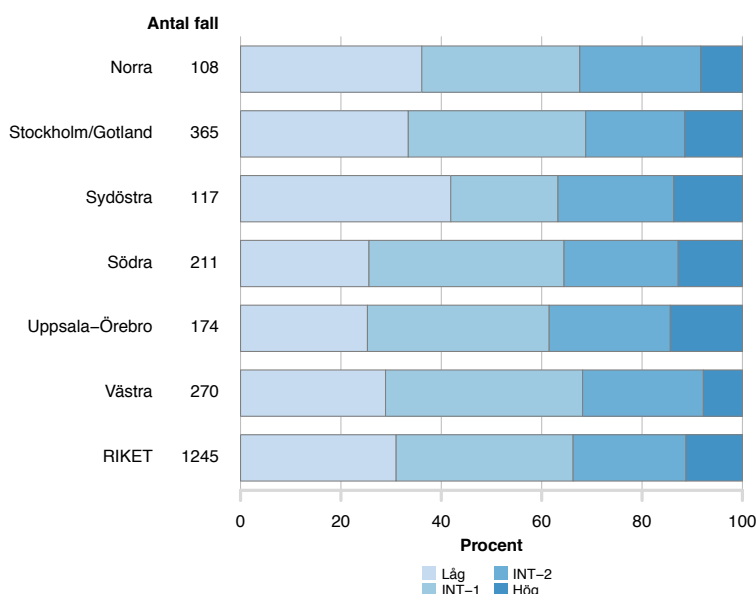
Andel (%) av MDS/MPN där kromosomanalys utförts uppdelat på region, diagnosår 2012-2014.

Av de 1696 patienterna med MDS var RCMD den vanligaste WHO- subgruppen (28 %) följt av RAEB-2. I gruppen MDS/MPN dominerade kronisk myelomonocytleukemi (KMML) som utgjorde 75 % av gruppen.

IPSS

För 76 % av patienterna finns International prognostic scoring system (IPSS) inrapporterat, avsaknad av IPSS

riskgrupp förklaras främst av att cytogenetik inte utfördes på 22 % av fallen och därmed inte kunde beräknas. Av patienterna med MDS och rapporterad IPSS hade 66 % "Lågrisk-MDS" och 34 % "Högrisk-MDS". I det reviderade anmälningsformuläret från 2015 beräknas numera IPSS och IPSS-R ut automatiskt om samtliga ingående variabler rapporteras till registret.



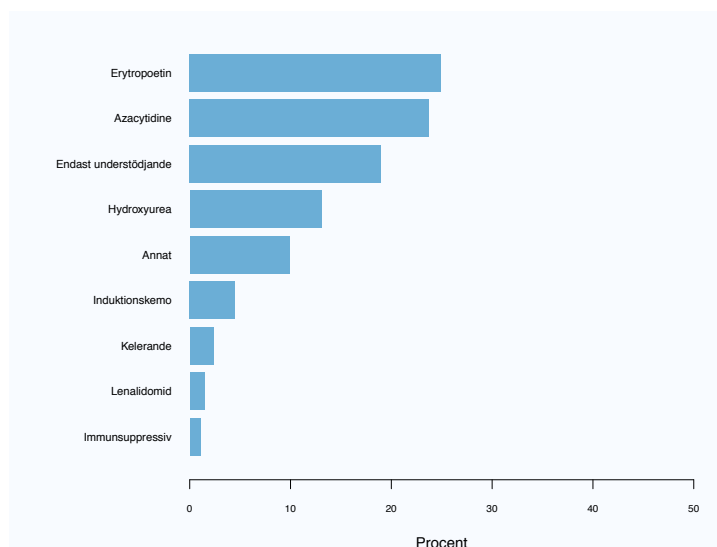
Fördelning av IPSS score för MDS - andel (%), uppdelat på region, diagnoser 2009-2014.

Tidigare hematologisk sjukdom, cytostatika-och strålbehandling

Innan MDS-diagnos rapporterades 10 % av patienterna ha haft föregående hematologisk sjukdom, vanligaste diagnoserna var lymfom och myeloproliferativ neoplasier. Tidigare behandling med cytostatika och/eller strålning fanns rapporterat hos 14 % av patienterna och dessa patienter betraktas därmed ha terapi-relaterad MDS.

Behandling

Uppföljningsblanketter där bland annat given behandling rapporteras finns endast för patienter med diagnosår 2012 och senare. I denna rapport analyserades 1-års-uppföljning för patienter med diagnosår 2012-2014. Eftersom andel inkommande uppföljningar dock hittills varit låg (cirka 40 % för levande patienter) kan inte några större slutsatser dras från aktuell data. I figuren nedan visas vilka behandlingar som använts från diagnos till 1-års-uppföljning för patienter med inskickat uppföljningsformulär.

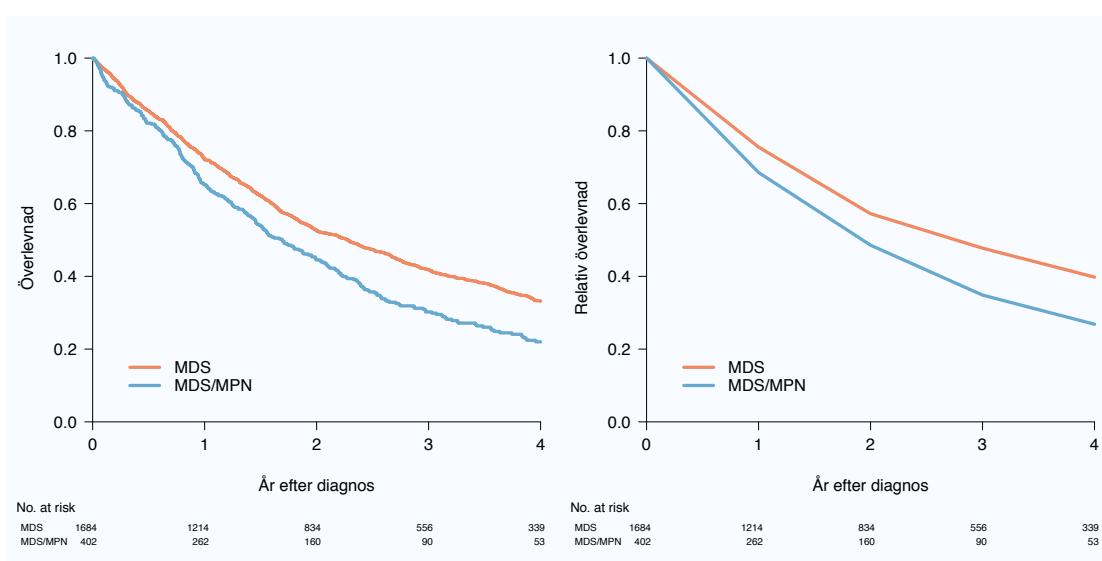


Givna behandlingar enligt uppföljningen - andel (%) en patient kan förekomma flera gånger.

Vanligast förekommande behandling var erythropoetin som 25 % av patienterna använt under någon period sedan diagnos, andel patienter som behandlats med Vidaza var 24 % medan 13 % hade fått hydroxyurea. Allogen stamcellstransplantation hade utförts på 37 av de 384 patienterna med uppföljningsformulär 1 år efter diagnos (10 %).

Överlevnad

Vid avstämning mot Folkbokföringsregistret 18 november 2016 var 631/2089 patienter (30 %) i livet, uppföljningstiden var 24 månader i median. Överlevnaden var bättre för gruppen MDS jämfört med MDS/MPN, relativa 2-årsöverlevanden var 57 respektive 49 %. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan män och kvinnor. Relativa överlevnaden skiljer sig mycket beroende på ålder, för patienter med MDS var 2-års överlevnaden 63 % för de < 70 år och 46 % för patienter ≥70 år.

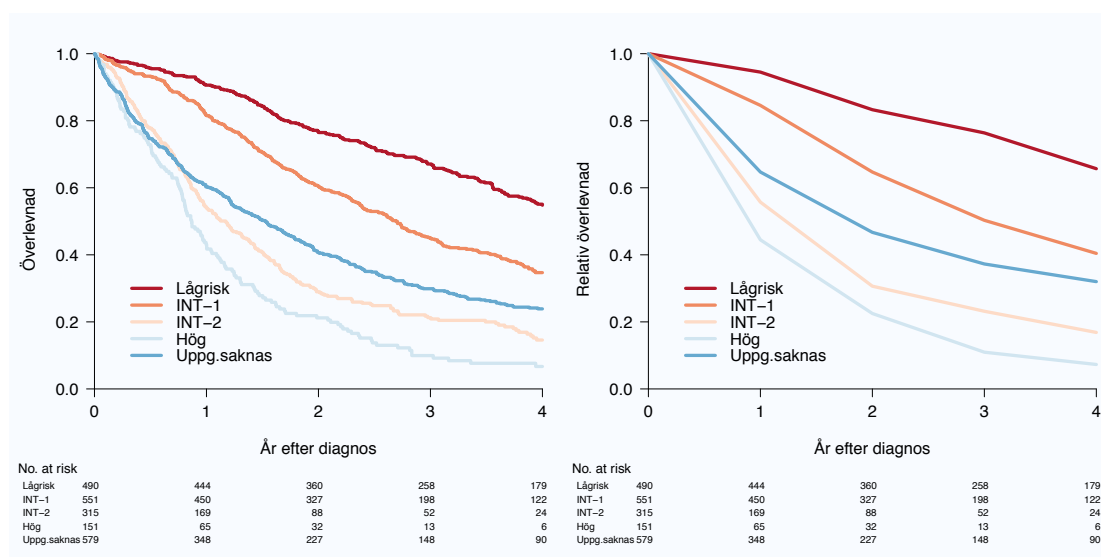


Absolut/relativ överlevnad uppdelad på diagnosår; diagnosår 2009-2014.

	2-års absolut överlevnad (95% CI)		2-års relativ överlevnad (95% CI)	
MDS	52.6	(50.2-55.0)	57.2	(54.6-59.8)
MDS/MPN	44.5	(39.6-49.3)	48.6	(43.1-53.9)

Överlevnad är starkt korrelerad till vilken IPSS-grupp patienten tillhör. För patienter med MDS tillhörande högst

risk-gruppen är prognosen dyster och endast 43 % av patienterna lever efter 1 år.



Absolut/relativ överlevnad för MDS och MDS/MPN, per riskgrupp.

	1-års absolut överlevnad (95% CI)		1-års relativ överlevnad (95% CI)	
Lågrisk	90.6	(87.7-92.9)	94.5	(91.4-96.9)
INT-1	81.7	(78.2-84.7)	84.6	(81.0-87.7)
INT-2	53.9	(48.2-59.2)	55.7	(49.9-61.2)
Hög	43.0	(35.1-50.8)	44.5	(36.2-52.5)
Uppg.saknas	60.3	(56.2-64.1)	64.7	(60.3-68.8)

Patienter med transfusionsbehov av erytrocyter vid diagnos har betydligt sämre relativ överlevnad än de utan transfusionsbehov (35 % respektive 65 % 2-års-överlevnad). Prognosen för MDS-patienter med transfusionsbehov av trombocyter vid diagnos är pessima där relativa 2-års överlevnaden endast är 19 % jämfört med 53 % för de utan transfusionsbehov av trombocyter.

Sammanfattande kommentarer och fortsatt utveckling

I slutändan blir täckningsgraden för anmälan av patienter med MDS och MDS/MPN god. Däremot har andel inskickade uppföljningsformulär ett år efter diagnos hittills varit lågt. I uppföljnings-formulären finns data som rör given behandling inklusive hypometylerande terapi och allogen transplantation. Vår förhoppning är att täckningsgrad för uppföljningsformulären ökar då det är angeläget att i kommande rapporter från MDS-registret kunna analysera t.ex. om skilda behandlingsstrategier i

olika regioner påverkar överlevnad och om förändrad behandling över tid påverkar överlevnad totalt sett.

Cytogenetisk data för att kategorisera karyotyp enligt IPSS-R finns nu tillgänglig i registret för patienter med diagnos 2009-2013 efter att data inhämtats från kliniska genetiska laboratorier och laddats ner i registret. Under 2017 planeras att inhämta cytogenetisk data för patienter som anmälts till registret jan 2014-augusti 2015. Från och med september 2015 då anmälningsformuläret uppdaterades rapporteras mer detaljerad cytogenetisk data direkt till registret via anmälnings- och uppföljningsblanketterna.

Trots ökad användning av allogen stamcellstransplantation och hypometylerande behandling under senare år visar data från MDS-registret att prognosen för "Hög-risk-MDS" fortfarande är mycket allvarlig där endast drygt 50 % av patienterna lever 1 år efter diagnos. Det är angeläget att nya typer av behandlingar för denna pa-

tientgrupp kommer fram samt att patienter som inte är aktuella för eller inte svarar på gängse behandlingar om möjligt deltar i kliniska studier.

Anmälnings- och uppföljningsformulär uppdaterades senast 2015. Under 2017 utförs vissa justeringar av formulären med t.ex. tillägg av några enkla variabler som rör comorbiditet. Nästkommande år kommer nya WHO-klassifikationen att implementeras, vi kommer också att diskutera om ny diagnostik skall inkorporeras i registret som t.ex. mutationsanalyser.

Pågående och planerad forskning utgående från registret är bl.a epidemiologiska studier med validering av olika prognostiska scores vid MDS och KMML samt korrelation av cytogenetiska avvikelser till överlevnad. Framöver planeras länkning av MDS-registret till en rad olika nationella register för att bl.a. undersöka korrelation mellan MDS och ärftlighet, socioekonomiska faktorer, annan cancersjukdom.m.

År 2013 startade en nationell blodbiobank för MDS. Målet är att blodprover skickas på alla patienter med diagnos MDS eller MDS/MPN. Ett nu pågående forskningsprojekt är analyser med Next generation sequencing (NGS) på prover från MDS-biobanken för påvisande av mutationer. Klinisk data från MDS-registret kommer där efter kopplas till mutationsdata.

Liksom för övriga blodcancer-register har det för MDS-registret arbetats fram förbättrade rapportmallar som ger online-rapportering så att varje enskild klinik på ett enklare sätt kan få fram aktuell data från registret och t.ex. jämföra klinikkens eller regionens data med hela landets. När mer data inkommit vad gäller uppföljning kommer fler rapportmallar att konstrueras med bl.a. mallar som rör behandling och transplantation. Vi hoppas att detta stimulerar till fortsatt inrapportering till MDS-registret.

Elisabeth Ejerblad, överläkare Akademiska sjukhuset
Registerhållare MDS-registret

Nationella akut leukemi biobanken öppnar för uttag av prover

Efter en uppstartsperiod under 2011 och 2012 med regional insamling av akut leukemiprover startade den centraliserade nationella biobanken för akut leukemi 2013. Antalet prover börjar närma sig 1000 och vi öppnar nu för ansökningar om uttag ur biobanken. Proverna omfattar diagnosprover vid misstänkt akut leukemi och majoriteten är AML-prover medan en minoritet är ALL-prover samt andra hematologiska sjukdomar där det fanns misstanke om akut leukemi men där diagnosen visade sig vara en annan. Endast prover vid diagnos finns för närvarande i biobanken.

Den första juni 2017 kommer ett dokument läggas ut på biobankens sida på SFHs hemsida där det ges detaljerade instruktioner om hur man ansöker om uttag, vad som krävs, hur ansökningarna bedöms och övrig information. Deadline för en första utlämningsomgång är den 15:e september så de som önskar få ut prover i denna omgång måste sända in sin ansökan före detta datum. Vi vill redan nu flagga för att utlämningsprocessen delvis kommer att vara resurskrävande och vissa logistiska frågor är ännu inte lösta så vi ber om överseende med dessa potentiella problem, också med tanke på de begränsade resurserna som finns tillgängliga.

Ansökningarna bedöms i ett första steg av biobanksgruppen som består av följande personer:

Martin Höglund, Uppsala (ordförande)

Sören Lehmann, Uppsala (operationellt ansvarig för biobanken)

Karin Carlsson, Lund (ALL-representant)

Gunnar Juliusson, Lund

Lars Palmkvist, Göteborg

Fryderyk Lorenz, Umeå

Kerstin Holmgren, representant från Blodcancerförbundet

Vid behov kan extra personer med efterfrågad kompetens adjungeras för bedömningarna.

Biobanksgruppen gör en bedömning och rangordnar ansökningarna men beslutet om utlämning av prover till enskilda grupper tas av respektive styrgrupper för nationella ALL- och AML-grupperna vilka har representation från alla landets regioner.

Sören Lehmann

Önskar du mer information?

Välkommen att kontakta Medicinsk Information

☎ 08-626 50 00 ✉ jacse@its.jnj.com 📧 730 120 847

DARZALEX®
daratumumab
koncentrat till infusionsvätska, lösning

Darzalex® (daratumumab)

Responsfrekvens

93% | 83%
ORR for DRd^{1,3*} | ORR for DVd^{†1,2}

Andel patienter
med CR eller sCR:¹⁻³

43% vs 19%

DRd vs Rd^{1,3}

19% vs 9%

DVd vs Vd^{1,2}

Reduktion i risk för sjukdoms-
progression eller död¹⁻³

63% | 61%
DRd vs Rd | DVd vs Vd

PFS HR: 0.37 för DRd vs. endast Rd
PFS HR: 0.39 för DVd vs. endast Vd

Nivå av
MRD-negativitet^{1,3}

22.4%

vs

4.6%

DRd vs Rd¹⁰⁻⁵

DARZALEX® (daratumumab) är godkänt i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandling.¹

▽ 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.

DARZALEX® (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt.
Beredningsform och styrka: Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).
Indikationer: DARZALEX® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling, samt i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
Varningar och försiktighet: För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering i form av intravenös kortikosteroid, oralt antipyretikum samt oralt eller intravenöst antihistamin, ges till alla patienter cirka 1 timme

före varje infusion av DARZALEX®. DARZALEX® binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). DARZALEX®-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista infusionen. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte. DARZALEX® har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som tar daratumumab och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller vid användning av maskiner.
Pris: Det är ännu ej beslutat om DARZALEX® kommer att ingå i läkemedelsförmånen. Datum för senaste godkända produktresumé: 05/2017. För pris och fullständig produktresumé kontakta Janssen-Cilag AB, Box 4042, 169 04 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden eller se www.fass.se.

References

1. DARZALEX® Summary of Product Characteristics 2017.
2. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. New Eng J Med. 2016; 375:754-766.
3. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1319-1331.

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden

janssen  **Oncology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Ny nordisk APL-grupp bildad

I samband med leukemimötet i München i februari i år samlades för första gången en nybildad nordisk grupp med avsikt att driva nordiska samarbeten om akut promyelocytleukemi. I mars ordnades också för första gången en uppskattad gemensam nordisk utbildningsaktivitet, "First Nordic APL Symposium" på Arlanda den 23:e mars med Alan Burnett och Larua Cicconi som internationella gästföreläsare.

Gruppens bildande kan delvis ses mot bakgrund av introduktionen av arsenik som första linjens behandling vid APL. Andra faktorer som stärker anledningen till ett utökat nordiskt samarbete inkluderar sjukdomens låga incidens med få patienter i varje enskilt land samt APL-specifika utmaningar som tidig dödlighet och koagulopati. Gruppen avser att jobba med utbildningsinsatser, framtida gemensamma nordiska riktlinjer, samarbeten runt APL-register och kliniska studier samt att i övrigt främja informations- och erfarenhetsutbyte om APL mellan länderna. Gruppen har ett stöd från TEVA. Det pla-

neras för ett nytt nordiskt APL-möte under våren 2018 där vi förutom att belysa de kliniska aspekterna även önskar att basalforskare som studerar olika aspekter av APL, PML-RARA eller andra molekyllära förändringar ska presentera sin forskning. Om ni känner till grupper som bedriver forskning som på något sätt är relaterad till APL, kontakta gärna någon representant i den nordiska gruppen så att vi också får kännedom om detta och kan bjuda in dem till nästa möte.

Nordiska APL Gruppen (NAPLG) består för närvarande av följande 2 personer från varje nordiskt land:

Danmark: Jan Maxwell Nørgaard, Ulrik Overgaard

Finland: Maija Itälä-Remes, Riikka Rätty

Norge: Björn Tore Gjertsen, Yngvar Fløisand

Sverige: Sören Lehmann (sammankallande), Vladimir Lazarevic

Sören Lehmann



Ecalta – det enkla valet

- **ingen** levermetabolism¹
- **ingen** dosanpassning¹
- **inga** kända interaktioner¹
- Sveriges mest använda echinocandin²

Ecalta är det enkla valet vid behandling invasiv candidiasis

Referenser: 1: Ecalta produktresumé. 2: IMS data MAT Dec 2016.
Ecalta® (anidulafungin). ATC-kod: J02AX06 antimykotika för systemiskt bruk Rx. Ingår inte i läkemedelsförmånen.
Indikation: Behandling av invasiv candidiasis hos vuxna patienter. Förpackningar: pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg vitt till benvitt frystorkat pulver, 1x100 mg injektionsflaska.
För kontraindikationer, varningstext och fullständig förskrivningsinformation se: www.fass.se.
Datum för senaste översynen av produktresumé: juni 2016, Pfizer AB 191 90 Sollentuna.
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se



PP-ERA-SWE-0015 Nov-2016

NT-rådet rekommenderar landstingen
att använda Kyprolis i kombination med dexametason³

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

**KYPROLIS® + DEXAMETASON
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN
BORTEZOMIB +
DEXAMETASON GÄLLANDE
PFS* OCH RESPONSFREKVEN
I DIREKT JÄMFÖRANDE
STUDIE (ENDEAVOR)¹**

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{1,2}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades.

- **Djupet av respons** Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons, CR
12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd ($p < 0,0005$), $\geq$ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd ($p < 0,0001$)²
- **Varaktig effekt** Fördubblad progressionsfri överlevnad
I median 18,7 mån med Kd jämfört med 9,4 mån med Vd ($p < 0,0001$)²

- NT-rådet har publicerat positiv rekommendation gällande Kyprolis® i kombination med dexametason.
- TLV har på uppdrag av NT-rådet gjort en bedömning av kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med dexametason som ges i doseringen (56 mg/m², maxdos 123 mg) vilken ligger till grund för uppdateringen av denna rekommendation.
- NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett avtal innebärande en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m², maxdos 123 mg.
- NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason.
- Läs mer på [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se

Kyprolis®
(carfilzomib)

Kyprolis® (carfilzomib) R, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen dec 2016, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen december 2016, www.fass.se.

3) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib-(Kyprolis)-170320.pdf)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0417-047885

En hematolog i Barcelona

En rapport om en månads auskultation på en transplantationsenhet i Barcelona kan egentligen inte bara bli en rapport. Först måste den bli en kärleksförklaring till Spanien och Katalonien. Spanien som med uppgång och fall fortfarande kämpar med en för liten kostym och en dålig självbild. Och som samtidigt är dörren till en hel kontinent på andra sidan Atlanten. Sådant som jag som inbiten frankofil varit alltför ignorant att reflektera över. Spanien som efter Francos död 1975 lyckades öppna och modernisera landet i sällan skådad takt för att sedan fullständigt krascha i och med den ekonomiska krisen 2008. Spanien som nu fortfarande hukar under hög arbetslöshet (20 %) men enträget stretar framåt med oändliga arbets- och skoldagar för att bli något vid sidan om ett ovärderligt arv av kultur och historia.

Katalonien med Barcelona – staden som rimligen måste vara en av världens i kombination vänligaste och vackraste storstäder. Barcelona som tar emot lika många turister årligen som vi är svenskar och därmed drar in mest pengar till Madrid men tycker sig få för lite tillbaka. Barcelona med sitt tillåtande klimat och sinnelag men också med en stark önskan om självständighet där det egna språket och kulturen utövas som manifestation mot Madrid. Min vän Rosa, anatomiprofessorn, gjorde det klart för mig häromsistens när jag berättade om våra planer att besöka Madrid. 'Vad ska Ni där och göra? Det finns inget att se i Madrid. Det är bättre att Ni stannar och turistar i Katalonien.' Punkt.

Vidare måste denna rapport snudda vid vad ett sabbatsår gör gott för en sliten hematolog och för en barnfamilj i stort. Att få chansen att stanna upp om än bara för en liten stund. Att få 'hämta hem' barnen som hunnit bli ganska självständiga – att åter göra dem lite beroende igen och få göra roliga saker tillsammans – på helger och kvällar, när ingen måste vara jour. Att få ge dem livet i en storstad och ett språk alldeles gratis.

För mig personligen; att bo i södra Europa är att bli 22 år igen genom att färdas åter till 90-talet och all den tid jag tillbringade i Frankrike. Jag har hunnit tänka tankar från början till slut, lära mig ett nytt språk (näja) och träna. Bland mycket annat förstås.



Min nyvunne colombianske transplantationskollega menar att sydeuropeerna (Frankrike undantaget) har lite dåligt självförtroende i förhållande till oss välorganiserade nord-europeer. Så när jag säger att jag tycker att deras transplan-

tationsverksamhet är mycket snarlik vår och synnerligen välfungerande, då väger det tungt och möts av 'verdad?' som i 'verkligt?'. Och det är sanning. Visst är det mycket som skiljer sig åt men annorlunda är ju sällan sämre utan bara helt utan värdering annorlunda.

Hematologiska kliniken på Hospital Clinic (HC) är stor och består av tydliga sektioner; akut leukemi, lymfoproliferativa sjukdomar, plasmacellssjukdomar inklusive amyloidosis och transplantationssektionen.

Transplantationssektionen är den äldsta och största av fem i Barcelona och man utför ca 150 transplantationer per år – varav 100 autologa och resten allogena. Man är referenscentrum för patienter med AL amyloidosis och Mb Hodgkin, liksom för patienter från Kanarieöarna och Balearerna. Det finns också ett mångårigt samarbete med Venezuela där en fond tillhandahåller pengar till patienter som behöver transplanteras. Med de oroligheter som nu är i Venezuela vet man dock inte hur länge detta kommer finnas kvar.

Kliniken förfogar över 24 vårdplatser varav 12 för transplantationspatienter (8 isoleringsrum). Dessa tolv patienter sköts av två team läkare och rondens börjar utan sjuksköterskor kl 09. Klockan 11 är det rapport och då samlas hela avdelningens läkare och sköterskor på avdelningsexpeditionen och underläkarna drar på rasande

snabb spanska eller katalanska alla patienters sjukhistoria liksom dagens status och åtgärder. Vid rapporten närvarar även apoteksrepresentanter liksom SCT koordinator. Varje dag rondar infektionsläkare alla patienter. Provsvar från morgonen kommer först efter lunch och åtgärdas antingen på eftermiddagen eller först dagen efter. Röntgensvar kan dröja en vecka men bilderna finns tillgängliga för egen tolkning.

ST i hematologi görs på 4 år. På vilket sjukhus man gör sin ST-tjänst avgörs av resultat på stor slutexamen på läkarprogrammet och bäst väljer först. Första året är vikt åt internmedicin sedan akut leukemi 9 mån, patologi 9 mån, koagulation 9 mån, lymfoproliferativa sjukdomar 3 mån, transplantation 4-5 mån, dagvård 4-5 mån, och utöver detta tid att själv disponera 2 mån. När man är färdig väljer man inriktning enligt de sektioner som finns på kliniken. Med studentexamen som 18-åring är du legitimerad läkare vid 24-års ålder och specialist vid 28. Ingen får barn under ST, alla väntar till senare, då det är mycket svårt att få fast anställning. Att disputera är ett sätt att öka chansen till anställning; att disputera tar ca ett år – en artikel ska publiceras med förstanamn. En artikel ska vara i pipeline men här kan man vara medförfattare. Inga obligatoriska kurser. Hur kan det vara så olika? Hur kan en PhD titel vara så olika värd? Därefter väljer man inriktning; transplantation, akut leukemi eller lymfoproliferativa sjd.

Om detta ska jämföras med svenska förhållanden – tror inte att jag sticker ut hakan om jag säger att få är färdiga hematologer (inklusive ett år innan läkarprogrammet, ett sabbatsår under studierna, vik före AT, specialistexamen i internmedicin + två barn?) före 35? Det är många år som skiljer! Men osagt om bättre eller sämre.

Precis som i Sverige är nästan alla transplantationspatienter CMV+ och reaktivering sker i samma utsträckning och med samma bekymmer som hemma. Herpes zoster upplevs däremot inte som något stort problem och transplantationspatienterna har bara Aciklovir en månad (!) efter transplantationen och avslutar profylaxbehandlingen utan hänsyn till CD4-tal. Flukonazolbehandling pågår i två månader efter transplantationen men under neutropeniperioden inhaleras Ambisome och alla pat får Noxafil som Aspergillus profylax vid kronisk GVH och eller pågående kortisonbehandling. Även pentamidin inhaleras under vårdtiden till dess att Bactrim kan sättas in som Pneumocystis profylax. Man har på mottagningen ett rum för pentamidininhalationer vilket gör det lätt för alla patienter som av olika anledningar inte lämpar sig för Bactrim-behandling att få pentamidin istället.

På HC finns en tydligt utarbetad rutin att följa protokoll. Man är JACIE ackrediterade sedan många år, reackre-

diterade flera gånger och arbetar kontinuerligt med uppdatering av SOPAR och dokument. Alla vet precis vad man ska göra, hur och varför. Och alla rutiner finns dokumenterade, lättillgängliga på intranätet.

Det finns en välfungerande poliklinisk vård med dagvårdsavdelning och transplantationsmottagning. Den senare gör att patienter kan vårdas i hemmet efter både autologa och allogena stamcellstransplantationer. Vilket i sin tur genomförs i stor utsträckning pga vårdplatsbrist. För att lösa detta problem cryopreserveras också alla syskondonationer, så att patienter som allogentransplanteras med syskondonatorer får frysta celler.

För hemsjukvården används mer våra mått mätt mycket antibiotikapofylax – Rocephalin för patienter med MM. Piptazo till pat med myelom som erhållit BEAM. Levoflox till alla?

Och här framstår den största skillnaden mellan svensk och spansk sjukvård idag, möjligen den enda skillnaden som också kan värderas; avsaknaden av hygienregler avseende arbetskläder. Alla läkare rondar och har mottagning som vi i början av 2000-talet – privata kläder under kort bussarong eller rock. Långärmat, utsläppt långt hår, uteskor som trampar på smutsiga trottoarer, smycken och klockor. Däremot används munskydd hos neutropena transplantpatienter. Även IVA-läkare står vid sängkanten med privata kläder under fladdrande rock.

Influensapatienter och pat med disseminerad zoster ligger på avdelningen, visserligen i enkelrum men mitt över korridoren mot transplantationsrummen. De senare lämnar mycket övrigt att önska. De är inte större än en tågkupé, utan fönster och med dusch liksom över toaletten som det ibland kan vara på mycket små och enkla hotell. Men de har slussar, övertryck och HEPA-filtrer. Förekomsten av disseminerad Aspergillus är stor och här kan jag undra om hygienregler, uteskor och mycket små och svårstädade patientrum gör skillnad.

På HC har man i princip övergett ATG helt för postCy. ATG används nu bara vid autoimmuna sjukdomar och transplantationer eller behandling av SAA. Man har god tillgång till MSC och välarbetad rutin med ett lab som framställer dessa celler varför de används som andra linjens beh vid aGVHD. Ciklosporin används ytterst sällan, istället använder man takrolimus och kommer under ordnade protokollformer att övergå till Advagraf® (endosförfarande) då man upplevt att de generiska preparat av takrolimus som man tvingats använda efter upphandling inte kunnat hålla jämn koncentration i blodet. Patienter som behöver transplanteras pga HL transplanteras uteslutande med haploidentiska givare enligt Bacigalupos protokoll med TBF och postCy. Resultaten förefaller goda.

Amyloidos – 10 pat/år – tydligt omhändertagande med albuminsubstitution, försiktighet med blödningsbekymmer, TPN om GI engagemang, återgivning i perifer ven om hjärtengagemang (DMSO hjärttox).

MF slutar med ruxo 2 v innan tx, mel200 på 2 dagar + 1 vilodag,

Patienter i Spanien tar stort ansvar för sin hälsa, sjukdom, medicinering men även journal. Det finns många privata vårdgivare, flera sjukhus med olika inriktning. Många har privata sjukförsäkringar och dessa hanteras av ytterligare vårdgivare. Datajournalssystemen kommunicerar inte med varandra och man litar inte på att den som ringer i sanning är en kollega. Det förekommer inte heller att man skickar remissvar, labsvar eller journalkopior mellan instanser, sjukhus eller vårdgivare. Alltså är det upp till patienten att medföra en mapp med alla papper och vidareförmedla remissvar till inremitterande läkare. Detta kan tyckas tidskrävande och krångligt och är nog så, i synnerhet som man heller inte har telefontider utan måste träffa sin läkare personligen. Det blir många mottagningsbesök för att bara förmedla information och papper. Men samtidigt blir patienterna involverade och tack vare att spanskan = det medicinska språket som läkarkåren använder behövs inga omskrivningar. När patienten läser sin journal är det som att få ett utskrivningsmeddelande. Det finns heller inga läkemedelslistor i datajournalssystemen utan patienten själv ansvarar för att hålla reda på sina mediciner och ofta kan de hela listan utantill. Recept finns i 4 olika varianter beroende på var läkemedlet ska hämtas ut (vanligt apotek eller sjukhusapotek) och om man har privat försäkring eller inte. Recept har inte alltid patientens namn och kan av läkare skrivas på in blanco och skickas med patienten hem.

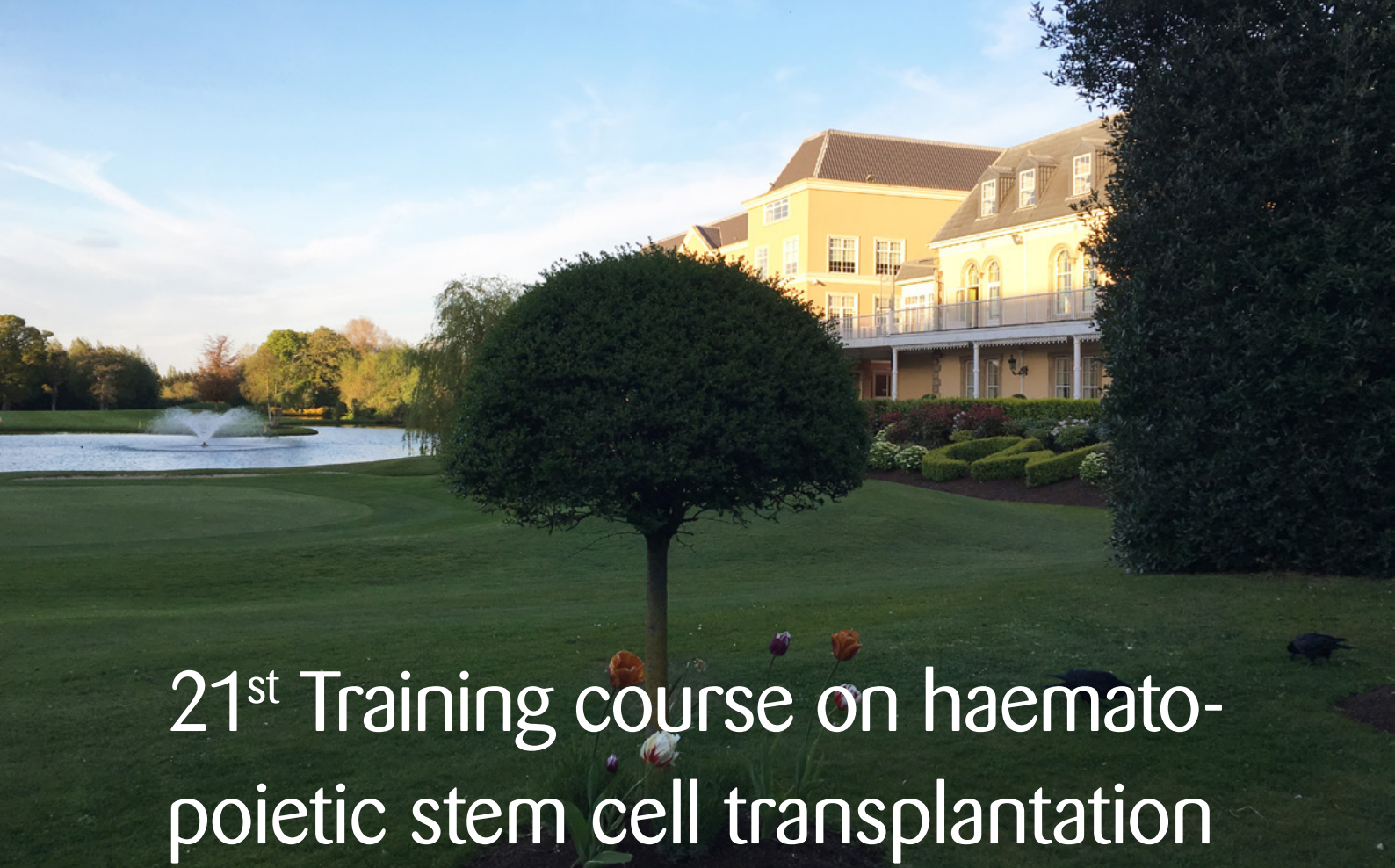
Läkarna på HC har maratonmottagningar. Varje patient får avsatt 15 minuter men det vet vi ju alla att kroniskt sjuka patienter oavsett diagnos behöver mer tid än så. Läkarna kan ha patienter uppsatta från kl 09 till kl 14 utan rast – 4 patienter per timme. Då blir det sällan lunch före kl 14 och heller inte tid för en kopp kaffe. Patienterna å andra sidan kan hamna i väntrummet för att vänta i 2 timmar på att få träffa läkare. Läkarna dokumenterar själva och lägger in prover för nästa besök. Då telefontider inte tillämpas hanteras pat med stabila M-komponenter på försvinnande låga nivåer per tfn, till exempel. Lymfompatienter kontrolleras livet ut...

Spansk sjukvård är för mitt öga mycket välfungerande med hög standard avseende det mesta. Det som skiljer markant är lokalerna som i alla fall på HC är gamla och slitna. Hygienreglerna är obefintliga och antibiotiketrycket högt. Annars är patienterna desamma med samma umbäran-

den, sorger och bekymmer. De har samma frågor, gråter när livet går dem emot. Anhöriga vill skydda och hjälpa och gör så gott de kan. Mammor till vuxna söner för deras tålan, lagar mat, sköter mediciner och recept. Patienter med kronisk GVH och kortisonbehandling ser likadana ut och är lika lättirriterade när något går dem emot. De är frustrerade och arga på situationen och undrar vad som gick fel.

Men det som förvånade mig mest och samtidigt gjorde mig glad var att jag trots min krokiga spanska kunde förstå att de förklaringar som gavs, de ord som mina spanska kollegor använde för att trösta, förklara, ge hopp och mod, var exakt desamma som även jag hade använt.





21st Training course on haematopoietic stem cell transplantation

Detta års upplaga av ESH-EBMT "Training course on haematopoietic stem cell transplantation" ägde rum den 4-7 maj på konferens-/golfhotellet Citywest Hotel i Saggart, Dublin. Mötet hade omkring 150 deltagare från många olika delar av världen så som Indien, Kina, Sydafrika, USA, Brasilien och Europa. Kursen var uppdelad i åtta utbildningssessioner med vardera 4-5 stycken 20 minuter långa föreläsningar av välrenommerade forskare och kliniker inom respektive område. Dessutom gavs tillfälle att delta i "Meet the expert"-frukostsessioner och middagar på kvällarna tillsammans med några av kursens föreläsare. Några deltagare hade också skickat in abstracts som presenterades i posterformat.

Utbildningssession 1 leddes av Dr Robert Zeiser och handlade om stamceller med fokus på biologi, HLA-typning och mobilisering. En ny modell för blodbildning från hematopoetiska stamceller presenterades där individuella stamceller gradvis tillägnar sig linje-tillhörighet utan att passera genom tydliga hierarkier av förstadier som tidigare modeller beskrivit. Vad gällde stamcellsmobilisering presenterades inga stora nyheter men det visades uppmuntrande långtidsdata gällande säkerhet för donatorer och det diskuterades att man kanske borde överväga att oftare använda benmärg som stamcellskälla vid transplantationer med låg risk för relaps pga lägre risk för kronisk GvHD och bättre livskvalitet för recipienten. Det resonerades också kring maximal given stamcellsdos ($>8 \times 10^6$ CD34+ celler/kg kan ha skadliga effekter).

Utbildningssession 2, som leddes av Per Ljungman, hade fokus på den tidiga transplantationsfasen med föreläsningar om principer för konditionering, akut GvHD, icke-infektiösa och infektiösa komplikationer. Konditioneringsföreläsningen handlade mycket om olika RIC (reduced intensity conditioning)-regimer och framtiden verkar ligga i så kallade MA-RTC (myeloablative – reduced toxicity conditioning) regimer där man för närvarande bl a driver studier med olika doser av Busulfan. Nya rön om patogenesen bakom akut GvHD presenterades och gör gällande att regulatoriska T-celler under influens av den naturliga bakteriefloran spelar en viktig roll. Förlust av diversitet i bakteriefloran är prediktivt för hög "non-relapse mortality" (NRM) och tidig användning av intravenös antibiotika är en riskfaktor för NRM. Mer allmän användning av GvHD-profylax med cyklofosfamid post transplantation ("post-tx Cy") som används i många haplo-protokoll diskuterades då detta ger låg frekvens av GvHD. För behandling av akut GvHD presenterades inga nya data men fas II-prövning med cellterapi med regulatoriska T-celler pågår. Per Ljungman höll kursens enda 40-minuters föreläsning och gav en fin översikt över infektiösa komplikationer. Den mest lovande nyheten som presenterades var Letermovir-profylax mot CMV-infektioner som prövats med milda biverkningar och lägre "all cause mortality".

Utbildningssession 3 var av det mer experimentellt inriktade slaget och leddes av Dr Mohamad Mohty. Här presenterades data (till stor del från musmodeller) gällande det medfödda immunförsvarets celler och deras roll i GvHD. Skyddande effekter av "innate lymphoid cells" (ILC) och "invariant NKT-cells" (iNKT) vad gäller utveckling av GvHD beskrevs genom ökad bildning av IL22 som stimulerar vävnadsreparation respektive expansion av regulatoriska T-celler. Även så kallade micro-RNA (miRNAs) verkar ha betydelse för utveckling av GvHD genom reglering av gentranskription.

Under utbildningssession 4, ledd av Dr Arnon Nagler, avhandlades den sena transplantationsfasen med fokus på kronisk GvHD och sena effekter hos barn. Nya preparat för steroidrefraktär kronisk hud-GvHD som testas för närvarande är Pomalidomid (dos 0,5 mg/dag; preliminära data med ORR 47 %) och JAK-hämmaren baricitinib (fas I/II doseskaleringsstudie). Man tryckte på att ECP (extracorporeal photoferes) faktiskt har visat god effekt både vid skleroderm hud-GvHD och vid bronkiolit obliterans och att man måste vara inställd på och förvarna patienterna om att det är en lång behandlingstid som krävs. Pirfenidon (registrerat för idiopatisk lungfibros) har visat intressanta data i musmodeller av lung-GvHD. Hos barn är kronisk GvHD inte lika vanligt som hos vuxna utan långtidseffekterna beror främst på konditioneringen och behandling given innan transplantationen.

Utbildningssession 5 handlade om behandling av leukemirelaps efter allogen transplantation och leddes av Dr Robert Zeiser. Under föreläsningen om DLI diskuterades både principer för optimering av själva graftet vid transplantationen och olika principer för DLI. Lovande resultat har setts för graftmanipulation med depletion av dels $\alpha\beta$ -T-celler, dels naiva T-celler, gällande förekomst av GvHD och överlevnad. Ett intressant fenomen som man sett vid relaps efter haplo-transplantationer är så kallad "HLA-loss". Detta innebär att recipienten förlorar den HLA-haplotyp som skiljer sig från donatorn och istället duplicerar den delade haplotypen. Cirka 30 % av relapserna efter haplo-transplantation utgörs av HLA-loss medan det endast förekommer enstaka fallrapporter om HLA-loss efter transplantation med HLA-matchad obesläktad givare. Ett viktigt observandum är att DLI ej har effekt vid HLA-loss relaps!

Utbildningssession 6 tog upp transplantation vid specifika sjukdomar (AML/MDS, ALL, MPN) och leddes av Dr Roland Walter. Fokus här låg på det snabbt utvecklande genomiska landskapet vid AML/MDS och ALL och betydelsen av MRD för relapsrisk och överlevnad efter transplantation för AML. MRD-positiva högriskpatienter har en mycket dålig överlevnad trots transplantation.

Utbildningssession 7, under ledning av Carlo Dufour och Christina Peters, behandlade aplastisk anemi (AA) och pediatrika frågor som transplantation vid pediatrik ALL och hemoglobinopatier. Uppkomsten av AA sammanfattades som en samverkan mellan genetiska och immunologiska faktorer där man kan dela in fallen efter förekomst av somatiska mutationer. De som har mutationer är mer "MDS-lik" och sannolikt därmed mer betjänta av transplantation medan de som saknar mutationer är mer renodlat immunmedierade AA-fall som svarar på immunsuppressiv behandling. För behandling av AA-patienter ej aktuella för transplantation har TPO-agonister visat lovande resultat med bestående multilinjära responser. En fas III-studie (RACE) pågår nu med ATG + CSA +/- eltrombopag. Vad gäller transplantation vid AA visades data på att transplantation med matchad obesläktad donator inte ger sämre resultat än syskon-donator hos yngre patienter (0-18 år), varför detta kan betraktas som ett första linjens alternativ till patienter som saknar syskon-donator om transplantation kan komma till stånd inom 2-3 månader. Vidare har man sett att den negativa effekten av ålder på överlevnad efter syskon-transplantation verkar förklaras till stor del av comorbiditet och i övrigt friska patienter upp till ca 60 års ålder har ingen uppenbart sämre överlevnad än yngre patienter.

Den avslutande utbildningssessionen handlade om MRD och stamcellstransplantation och ordförande var Dr Gert Ossenkoppele. Här presenterades en ny betydelse av MRD: measurable residual disease (istället för minimal) och betydelsen av MRD för överlevnad efter transplantation presenterades för ett antal diagnoser (AML, ALL, MCL). Framtidens tekniker för MRD-bestämning verkar vara CytoF (monoklonala antikroppar märkta med ovanliga metaller; upp till 45 markörer per kärning, möjliggör upptäckt av små subkloner) och Next generation sequencing (NGS; sensitiviteten nu <1 %).

Sammanfattningsvis var det således tre intensiva och fullmatade dagar med många kunniga föreläsare. Efter tidigare kursers utvärderingar hade de ett större fokus på nya data och studier i år, vilket ibland upplevdes som lite väl experimentellt för en kliniker. Annars funderade jag och min kollega Emma Lennmyr som också deltog i kursen mest på hur vi skulle kunna klä ut oss till golfare. Hotellet var beläget i natursköna omgivningar, men omgivet av skyltar med budskapet "Only golfers allowed beyond this point"...

Stina Söderlund
ST-läkare i hematologi, Akademiska Sjukhuset i Uppsala

Forskningslivet på landet

– é det nåt att ha?

Att bedriva klinisk forskning på ett universitetssjukhus kan, även för den flitigaste, vara en prövning. Trots en utåt sett forskningsvänlig infrastruktur med närhet till labben, stimulerande akademiska diskussioner, god tillgång till doktorander och post-docs, en förmodlig förståelse från arbetsgivaren att forskning är en naturlig del av jobbet samt sannolikt bättre möjligheter till finansiering, så upplever nog många att det ändå kan vara svårt att få ihop. Men hur går det då att bedriva forskning på ett sjukhus primärt inriktad på sjukvårdsproduktion och utan akademiska traditioner, eller kortare formulerat: går det att forska ute på landet? Här kommer en kort skildring hur det kan te sig för en klinisk forskare "po lanned".

Jag heter Per-Ola Andersson och är överläkare på hematologen på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås (SÄS). Ursprungligen kommer jag från Stockholm, läste på KI men ganska snart efter examen 1994 flyttade jag till västkusten och påbörjade 1997 ST på hematologen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Parallellt forskade jag och disputerade 2003 på cellulära immunologiska mekanismer vid immun trombocytopeni. Därefter bytte jag fokus, dels mot tumörimmunologi vid KLL och dels mot prognostiska faktorer vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Det rullade på, både projekt och finansieringen utvecklades hyggligt, doktorander rekryterades och jag blev docent 2008. Under åren 2009-2013 var jag sektionschef, ett uppdrag som påverkade forskningstakten och under den perioden gick det en smula trögt. När jag avslutade uppdraget bestämde jag mig för att försöka satsa ordentligt på forskningen igen och då med sikte mer inriktat på prognostiska biomarkörer vid DLBCL. I efterdyningarna av chefskapet dök det upp ett erbjudande från medicinkliniken på SÄS: en tjänst som hematolog där det ingick 30 % forskningstid. Jag hade då 3 forskningsmånader per år från Cancerfonden och möjligheten att kombinera halvtid forskning med halvtid klinik var svår att motstå, så 1:a maj 2014 började jag på SÄS!

DLBCL är som bekant den vanligaste lymfomtypen och med immunkemoterapi botas idag ca 50-60 % men av de som återfaller tidigt eller är refraktära mot primärbehandling överlever endast ett fåtal. Det saknas pålitliga biomarkörer för att i kliniken kunna identifiera dessa högriskpatienter och samtidigt är bakomliggande mekanismer till



behandlingsresistens otillräckligt kartlagda. Syftet med min forskning är att försöka hitta biologiska markörer som på ett bättre sätt kan förutsäga behandlingssvar och studera orsaker till behandlingsresistens. Vi har hittills använt oss av två olika "-omik"-tekniker: proteomik och metabolomik. I en inledande pilotstudie (Rüetschi et al, Int J Proteomics 2015;841769) har vi jämfört, med kvantitativ proteomik på färskfrusen DLBCL-tumörvävnad, det globala proteinuttrycket från patienter med refraktär sjukdom/tidig relaps (REF/REL) med patienter utan återfall efter minst 5 års uppföljning (BOTADE) efter immunkemoterapi. Vi kunde identifiera och kvantifiera mer än 1300 proteiner varav 87 var signifikant differentiellt uttryckta. Av proteiner som var överuttryckta i BOTADE-gruppen, sågs en anrikning av proteiner involverade i reglering och organisation av actin-cytoskelettet. Dessa data indikerade att globalt proteinuttryck kan ha potentiellt prognostisk betydelse och att proteiner tillhörande actin-cytoskelettnätverket skulle kunna ha en funktionell roll vid behandling med immunkemoterapi.

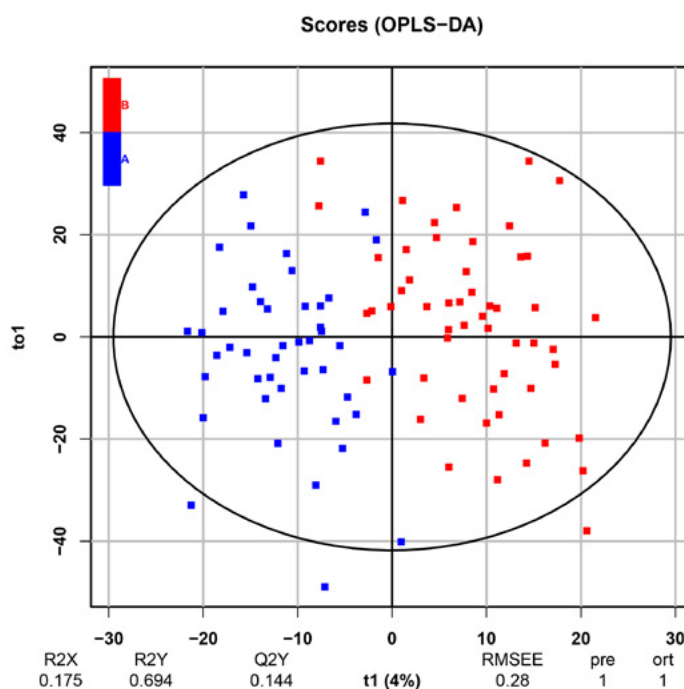
För att utveckla fynden från pilotstudien har vi precis genomfört ytterligare proteomikanalyser, med en så kallad TMT-baserad masspektrometrisk metod, på sparad paraffin-inbäddad tumörvävnad. Vi har inkluderat betydligt fler patienter (44 REF/REL och 53 BOTADE). Sammanlagt identifierades ca 2100 proteiner varav 442 proteiner återfanns hos samtliga patienter.

Av dessa 442, fann vi att 102 proteiner var differentiellt skilda. I REF/REL-gruppen återfanns ett stort antal ribosomala proteiner. Mycket intressant och till stöd för våra data från pilotstudien, såg vi också en klar överrepresentation av proteiner associerade med actin-organisation och reglering i BOTADE-gruppen. Vi fann också en separation mellan patientgrupperna (se Figur), vilket också indikerar en möjlig prediktiv roll för global proteomikanalys vid R-CHOP-behandling. Sammantaget tyder våra preliminära data på att ribosomala proteiner är associerade med resistens mot immunkemoterapi, en tidigare okänd mekanism vid DLBCL. Dessutom verkar reglering av actin-cytoskelett ha en betydelse för adekvat behandlings-svar. Delresultat från studien presenterades på senaste ASH-mötet (Stenson et al, Blood 2016;128:4121).

Vi har också undersökt det globala uttrycket av metaboliter (metabolomik) via nukleär magnetresonans (NMR)-spektrometri i serum från 87 DLBCL patienter uppdelade i samma grupper som i proteomikstudierna (Stenson et al, Leukemia & Lymphoma 2016;57(8):1814-22). Ett antal metaboliter skilde mellan grupperna och efter multivariatanalys kunde vi även se en separation mellan grupperna vilket tyder på att bestämning av metaboliter i serum skulle kunna vara av potentiellt prognostiskt/prediktivt värde för riskbedömning av DLBCL-patienter. Men, eftersom koncentration och typ av metaboliter i serum kan påverkas av faktorer både före och efter provtagning planerar vi nu en prospektiv studie där patienter kommer att inkluderas från hela Västra Götalandsregionen samt Region Halland. Under en treårsperiod beräknas sammanlagt ca 300 patienter att ingå i studien.

Vi vill nu börja studera den funktionella betydelsen av ribosomala och actin-relaterade proteiner vid behandlingsresistens. Dessutom vill vi utveckla våra data genom att dels analysera transkriptomet (via RNA-sekvensering) och dels kombinera våra proteomikdata med RNA-data (s.k. proteogenomik), vilket påbörjats i samarbete med docent Larry Mansouri, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet.

Men hur går det nu att bedriva den här typen av forskning på ett sjukhus som SÄS? Och hur kan den finansieras? I gruppen ingår numera 3 doktorander (varav en nyligen är rekryterad lokalt), vi har ett tätt samarbete med flera av kärnfaciliteterna vid Göteborgs Universitet (Proteomics Core Facility, Bioinformatics Core Facility och Svenskt NMR-centrum) och vi har god tillgång till regionalt biobankat material. Forskningen finansieras,



Figur. Blå = REF/REL; Röda = BOTADE.

förutom av regionala ALF- och FoU-medel, i stor utsträckning av "Stiftelsen Borås Forsknings- och utvecklingsfond mot cancer" vars huvudändamål är att stödja tumörrelaterad forskning för personer verksamma inom sjukvården i södra Älvsborg. Stiftelsen bidrar både med bidrag till våra projekt och med löne-medel till sjukhuset som medfinansiering till en adjungerad professor i hematologi på SÄS. Dessutom har andra lokala SÄS-baserade fonder också stöttat med medel. Det betyder, något otippat, att sedan flytten från universitetssjukhuset så har min forskningsbudget förstärkts högst avsevärt! Sjukhuset har också en tydlig satsning på att bygga upp en infrastruktur för klinisk forskning och utlyser årligen ett flertal seniora forskningstjänster och numera också doktorandtjänster som innebär löne-medel för 20 % av en heltid i 2+2 år. I takt med ökande regionalisering av läkarutbildningen, där vi handleder studenter i deras projektarbete under termin 10, så har rekryteringsbasen för blivande forskare ökat: de ser att det går att kombinera kul forskning med spännande och brett kliniskt arbete hos oss. Så, att bedriva klinisk avancerad forskning ute på landet går alldeles utmärkt!

Per-Ola Andersson, överläkare

Sektionen för hematologi, onkologi och lungmedicin, SÄS Borås

Adjungerad professor i hematologi vid Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet

NYHET

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex.^{1*}
 - ~6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
 - ~12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{1**}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{2***}
- En kapsel en gång i veckan.^{1****}



*len = lenalidomid, dex = dexametason **1,9 mån för placebo+len+dex.¹ *** 47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.² **** Doseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se. 2. Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ 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.

NINLARO® (ixazomib) Hård kapsel, L01XX50, R_x, EF. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocyttal har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttal bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 21 november 2016.



Avhandlingar



Ebba Lindqvist (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history and comorbidities. Huvudhandledare var Professor Sigurður Yngvi Kristinsson (Karolinska Institutet och Reykjavik) och opponent Professor Pieter Sonneveld, Erasmus University Rotterdam.

Avhandlingen består av 5 delarbeten. MGUS är kliniskt relevant då årligen 0,5-1,5 % av personer med MGUS kommer att utveckla multipelt myelom (MM) eller annan malign lymfoproliferativ sjukdom. Resultat från tidigare studier har visat att personer med MGUS har sämre överlevnad och ökad risk för trombos jämfört med personer utan MGUS, men alla studier som hittills har utförts på kliniskt etablerade kohorter av MGUS patienter, vilket kan medföra en hög risk för selektionsbias. Nyligen har en ny klinisk entitet identifierats som kallas light-chain MGUS (LC-MGUS). Mycket lite är känt om epidemiologi och det kliniska förloppet av LC-MGUS.

För att fastställa en kliniskt informativ, korrekt och lätt tillämpbar definition av LC-MGUS och beskriva förekomsten av MGUS och LC-MGUS i befolkningen, utfördes en stor populationsbaserad screening-undersökning. Gruppen screenade mer än 11.000 personer från den isländska "AGES-Reykjavik Study cohort" och den amerikanska "PLCO Study cohort". Förekomsten av MGUS var 4,8-5,2 %. Baserat på resultaten från de två kohorterna föreslås en reviderad definition av LC-MGUS; (1) en onormal FLC-kvot (1,65), (2) en förhöjd koncentration av involverad lätt kedja (40 mg / L eller högre), (3) inget M-protein på serumproteinelektrofores eller im-

munofixering, och (4) inga tecken på organskador som kan tillskrivas en lymfoproliferativ sjukdom. Förekomsten av LC-MGUS i studien när denna definition användes var 0,9-1,0 %. Prevalensen av LC-MGUS ökade med åldern ($p < 0,001$), var högre hos män ($p < 0,001$), och mer vanlig bland afroamerikaner (2,9 %) än vita (0,7 %) eller asiater/ öbor i Stilla havet (0,2 %).

Ebba har utfört tre populationsbaserade studier i syfte att studera naturalförlopp och överlevnad av individer med MGUS och LC-MGUS. Hon använde AGES-Reykjavik Study kohorten av 5764 individer, inklusive 300 personer med MGUS och 52 individer med LC-MGUS, samt en svenskt kohort av 18,768 MGUS patienter. Genom svenska cancerregistret identifierades alla patienter med MM diagnos mellan 1976 och 2013, liksom populationsbaserade kontroller. Personer med MGUS hade en 1,2-faldig (95 % konfidensintervall (CI) 1,04-1,4) och individer med LC-MGUS hade en 1,6-faldig (1,2-2,3) ökad risk för dödsfall jämfört med personer utan MGUS under en median uppföljningstid på nästan tio år. Risken förblev ökade efter progression att lymfoproliferativ sjukdom beaktats. Vidare visades att en personlig historia av autoimmun sjukdom avsevärt ökade risken för död hos både individer med MM (hazard ratio (HR) = 1,2, 1,2-1,3) och individer med MGUS (HR = 1,4, 1,3-1,4). Dessa resultat skulle kunna bero på en underliggande genetisk mottaglighet för både plasmacellssjukdomar och andra tillstånd, såsom autoimmun sjukdom, eller att överproduktion av lätta kedjor orsakar organskada. Gruppen fann att MM-patienter med känd MGUS hade en bättre total överlevnad (medianöverlevnad 2,8 år) än MM patienter utan tidigare kunskap om MGUS (medianöverlevnad 2,1 år). Bland MM patienter med tidigare känd MGUS var en låg M-proteinkoncentrationen vid MGUS diagnos var prediktiva för sämre överlevnad i MM (HR = 1,9, 1,1-3,0), möjligen på grund av att patienter med låg M-proteinkoncentration följs mindre ofta.

I ytterligare analyser av AGES-Reykjavik kohorten bedömdes dödsorsaker och risken för trombos bland personer med MGUS och LC-MGUS och man fann en ökad risk för död i cancer (HR = 1,8, 1,6-2,3) och i hjärtsjukdom (HR = 1,4, 1,1-1,8), justerat för ålder och kön. Vidare sågs att en tidigare trombos var vanligare hos individer med LC-MGUS (25 %) än hos individer med MGUS (10 %) eller utan MGUS (12 %). Individer med LC-MGUS hade en ökad risk för fr. a tidigare arteriell trombos (oddskvot (OR) = 2,5, 95 % CI 1,3-4,9), jämfört med

individer utan MGUS. Under en median uppföljningstid på nästan nio år upptäcktes en nästan dubblerad risk för arteriell trombos bland individer med LC-MGUS jämfört med individer utan MGUS (HR = 1,9, 1,1-3,2). Däremot noterades ingen ökad risk för venös trombos vid MGUS eller LC-MGUS. Den påvisade ökade risken för trombos vid MGUS torde ha berott på andra interagerande faktorer. Slutligen föreslås att framtida undersökningar fokuserar på att karakterisera kliniska, genetiska och biokemiska profiler av LC-MGUS, i syfte att bättre förstå kopplingen till cancer, hjärtsjukdomar, och trombos.



Tobias Svensson (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Infectious and bleeding complications in patients with hematological malignancies: Studies on diagnosis and prevention". Huvudhandledare var docent Honar Cherif, opponent Professor Christine Wennerås, Göteborg.

Det övergripande syftet med denna avhandling var att öka kunskapen om förebyggande av smittsamma och blödningskomplikationer hos patienter med hematologiska maligniteter, framförallt hos patienter KLL och MDS. Hypogammaglobulinemi är en etablerad riskfaktor för infektion vid KLL, men eventuella risker orsakade av IgG subklass-brist (IgG-subklass-brist med adekvat produktion av IgG, IgA och IgM) har debatterats. I en retrospektiv studie kunde Tobias visa att IgG-subklass brist hos KLL-patienter är sällsynt och inte är förknippad med en statistiskt ökad risk för infektion, även om en trend till fler septikemier sågs. Därför är rutinanalys av IgG-subklasser hos alla patienter med KLL inte motiverad.

Det finns ingen konsensus om hur man skall rekommendera vaccination mot *Streptococcus pneumoniae* hos KLL-patienter främst på grund jämförande studier saknats. Tobias har därför genomfört en randomiserad studie inom svenska KLL gruppen där effekten av ett konjugerat pneumokockvaccin jämförts med ett polysackaridvaccin. Effekten på immunsvaret var överlägsen eller lika med efter vaccination med ett konjugat pneumokockvaccin för alla pneumokockserotyper gemensamma för de två vaccinerna. Ett konjugat pneumokockvaccin bör därför ingå i vaccinationsprogrammen för patienter med KLL. Under disputationen påpekade professor Wennerås att det i Sverige i befolkningen ses många pneumokockinfektioner med subtyper som ej

täcks av konjugatvaccin. Därför bör ett vaccinationsprogram med båda typerna inlett med konjugatvaccin rekommenderas till KLL patienter. Hur länge vaccinationssvaret kvarstår och hur behovet av revaccination ser ut behöver studeras framöver.

Bronkoalveolärt lavage (BAL) är en väletablerad invasiv metod för att identifiera orsaken till lunginfiltrat hos patienter med nedsatt immunförsvar. I en retrospektiv studie har Tobias studerat det diagnostiska utbytet av BAL hos patienter med hematologiska maligniteter. Han kom fram till att BAL är mycket användbar för att antingen verifiera eller utesluta några av de viktiga luftvägsinfektioner som påverkar dessa patienter, särskilt invasiv pulmonell aspergillos och *Pneumocystis jirovecii* lunginflammation. Dock bör standardiserade procedurer för BAL provtagning kontinuerligt revideras för att undvika onödiga mikrobiologiska tester då många utförda tester aldrig gav något utbyte.

Trombocytopeni som är en negativ prognostisk faktor för patienter med MDS förvärras ofta av azacitidinbehandling, Eltrombopag är en trombopoietin-receptoragonist som är effektiv vid behandling av ITP. Tobias var huvudansvarig för genomförandet av den första kliniska fas I studien av kombinationen av eltrombopag och azacitidin till högrisk MDS-patienter med trombocytopeni. Studien visade att kombinationsbehandlingen är genomförbar och tolereras väl i doser upp till 200 mg eltrombopag dagligen. Vid högre doser sågs en DVT och en patient med uttalade utslag. Trombocyter visade en trend till högre värden efter behandling än innan trots att azacytidin hade givits. Tobias berättade under disputationen att baserat på denna studie genomfördes en stor multinationell Fas 3 studie. Resultat presenterades på ASH mötet 2016 och tyvärr kunde man i denna studie inte upprepa de positiva resultat som sågs i Fas 1 studien.

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP**



Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se

Instruktionsfilmer inom mer än 40 terapiområden
BLODSJUKDOMAR: blodpropp, blödarsjuka och cancer

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt

Medicininstruktioner Sverige AB

031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se



medicin
instruktioner.se



SWE PLE 16.02.0034

Mozobil® (plerixafor) – frigör den fulla potentialen vid mobilisering

Referens: Mozobil SPC. **Mozobil®** (plerixafor), L03AX16, Rx, EF. **Indikationer:** Mozobil är indicerat för att i kombination med G-CSF förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos patienter med lymfom och multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera. **Dosering:** 0,24 mg/kg kroppsvikt/dag. Den ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. **Dosering och förpackning:** Mozobil 1,2 ml injektionsvätska, lösning 20mg/ml. **Varnings- och försiktighetsföreskrifter:** Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. För fullständiga varningsförsiktighetsföreskrifter, samt ytterligare information: www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, www.sanofi.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.se. Datum för senaste översyn av produktresumén: 03/2015.



SANOFI GENZYME
Sanofi AB | Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare



Nikolas Herold och **Jan-Inge Hentzer** (Stockholm) har publicerat en mycket intressant studie om cytarabin (ara-C). Vid AML är både cytotoxicitet av ara-C in vitro och det kliniska svaret på ara-C-terapi korrelerat med förmågan hos AML-blastar att ackumulera den aktiva metaboliten Ara-C trifosfat (ara-CTP) som orsakar DNA-skada. Skillnader i uttrycksnivåer av kända transportörer eller metaboliska enzymer som är relevanta för ara-C svarar endast partiellt för patientspecifik ara-CTP

ackumulering i AML-blastar och svar på ara-C-behandling. I denna studie visas att enzymet "deoxynucleoside triphosphate (dNTP) triphosphohydrolase SAM domain and HD domain 1" (SAMHD1) hydrolyserar ara-CTP

och minskar mängden ara-C i leukemier. Cellerna i vilka SAMHD1 expression övergående reducerades genom behandling med "simian immunodeficiency virus (SIV) protein Vpx" var dramatiskt mer känsliga för ara-C-inducerad cytotoxicitet. När gruppen avlägsnade SAMHD1 från AML-celler med hjälp av CRISPR-Cas9-teknologi ökade också intracellulära koncentrationer av ara-C, och mer ara-C inkorporerades i cellernas DNA. Cellerna uppvisade

cirka 130 gånger högre känslighet för ara-C. Musmodeller av AML som saknar SAMHD1 var överkänsliga för ara-C, och deras överlevnad var mer än fördubblad jämfört med möss vars leukemier hade SAMHD1. Slutligen kunde man identifiera SAMHD1 som en riskfaktor i kohorter av både barn och vuxna patienter med de novo AML som fick ara-C-behandling. Hazardkvoter för överlevnad efter 18 månader var 1,23 för vuxna och 1,49 för barn. Dosen av ara-C skulle således teoretiskt kunna sänkas hos patienter med lågt SAMHD1 uttryck och hämmare av SAMHD1 skulle kunna vara värdefulla hos patienter med högt uttryck (Targeting SAMHD1 with the Vpx protein to improve cytarabine therapy for hematological malignancies, Nat Med. 2017;23:256-263).

Martin Wahlestedt (Lund) har undersökt åldrande som är associerat med betydande förändringar i somatiska/vuxna stamceller. Behandlingar för att motverka dessa kan ju teoretiskt få långtgående fördelar för hälsan. I blodet är hematopoietisk stamcellsåldrande (HSC) kopplat till flera funktionella brister. Nya data visar att enskilda HSCs kan vara förinställda differentiellt redan från ung ålder. Förutom detta kan HSCs ock-

så åldras asynkront. För att kunna utvärdera utsikterna för HSC förnyring krävs därför att man närmar sig de HSCs som funktionellt påverkas av ålder. I denna studie kombineras genetisk "bar coding" av åldrade murina HSCs med bildningen av inducerade pluripotenta stamceller (iPS celler). Detta tillåter gruppen att specifikt fokusera på åldrade HSCs som uppvisar en uttalad "lineage skewing", ett kännetecken för HSC

åldrande. Funktionella och molekylära studier avslöjar att hematopoies från dessa iPS kloner är omöjliga att skilja från den som associeras med unga möss. Dessa data ge därmed stöd för uppfattningen att flera viktiga funktionella egenskaper associerade med HSC åldrande kan reverseras (Clonal reversal of ageing-associated stem cell lineage bias via a pluripotent intermediate, Nat Commun. 2017 Feb 22;8:14533).

Bianca Tesi (Stockholm) har studerat två familjer med cytopeni, anlag för MDS med kromosom 7 avvikelser,

immunbrist och progressiv cerebellär dysfunktion. Genetiska studier avslöjade heterozygota missense-

mutationer i SAMD9L, en tumorsuppressorgen lokaliserad på kromosom 7q. Överensstämmande med en

”gain-of-function” effekt noterades att ektopiskt uttryck av två identifierade SAMD9L mutanter minskade cellproliferation i förhållande till normalt protein. Av de tio individer som var heterozygota för någon av dessa två SAMD9L mutationer utvecklade tre MDS genom förlust av den muterade SAMD9L allelen efter infektioner associerade med myeloid-, B och NK-cellsdefekt. Fem andra personer, varav tre hade haft spontant övergående cytopeniepisoder i barndomen,

uppvisade hematopoetisk mosaicism genom uniparental disomi av 7q med förlust av den muterade allelen eller ytterligare ”in cis” SAMD9L trunke-rande mutationer. Undersökningar av en person indikerade att somatiska förändringar hade selekterats post-natalt. Somatiska mutationer kunde påvisas i CD34 + hematopoetiska progenitorcellpopulationer, och anrikades ytterligare i B- och NK-celler. Stimulering av dessa celltyper med interferon (IFN) - α eller - γ induce-

rade SAMD9L uttryck. Kliniskt hade mosaicism samband med mildare sjukdom, men neurologiska manifestationer kvarstod hos tre personer. Två bärare hyste också en sällsynt ”in trans” nedärvd SAMD9L missense ”loss-of-function” variant som potentiellt motverkar SAMD9L mutationen (Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS and neurological symptoms, Blood. 2017 Feb 15 Epub ahead of print).

Marios Dimitriou (Stockholm) har utfört immunofenotypiska analyser av omogna stam- och progenitor-cell ”compartment” från patienter med en isolerad förlust av hela kromosom 7 hos MDS patienter, och påvisat expansion och dominans av maligna -7 klonen i granulocyt- och makrofagprogenitorer (GMP), och andra CD45RA + progenitorceller. Vidare sågs en betydande minskning av LIN-CD34 + CD38low / -CD90 + CD45RA- hematopoietiska stamceller

(HSC), vilket påminner om vad som typiskt ses i AML, och distinkt från låg risk MDS. Funktionella in vitro och in vivo stamcellsanalyser visade en försämrad funktion för -7 MDS-patienter oberoende av antal mörgerblaster. Medan -7 klonen dominerade i alla skeden av GM differentiering hade -7 klonen en konkurrensnackdel i erytroid differentiering. Bland azacytidinbehandlade -7 MDS-patienter med ett kliniskt svar noterades att den minskade klonaliteten i mono-

nukleära benmärgsceller inte åtföljdes av en parallell reducerad klonal inblandning i dominerande CD45RA + progenitorpopulationer. Dessa data visar att stam- och progenitor-compartment vid hög risk MDS med monosomi 7 liknar mer den hos AML än lågrisk MDS (Perturbed hematopoietic stem and progenitor cell hierarchy in myelodysplastic syndromes patients with monosomy 7 as the sole cytogenetic abnormality, Oncotarget. 2016;7:72685-72698).

Mei Wang (Stockholm) har utfört heltranskriptom RNA-sekvensering och panelbaserad djup DNA-sekvensering av 23 gener från 274 intensivt behandlade AML-patienter (Clinseq-AML). Gruppen utnyttjade också Cancer Genome Atlas (TCGA) -AML studien (N = 142) som en andra valideringskohort. Man utvärderade sex tidigare föreslagna

molekylära baserade modeller för AML riskbedömning och två reviderade riskklassificeringssystem som kombinerar molekylära och kliniska data. Riskgrupper stratifierade i fem av sex modeller uppvisade skild total överlevnad bland AML-patienter med normal cytogenetik i Clinseq-AML kohorten (p-värde <0,05; konkordans index > 0,5). Riskklas-

sificeringssystem som integrerande mutations- eller genexpressionsdata befanns ge ytterligare prognostiskt värde jämfört med den nuvarande ELN riskklassificeringen (Validation of risk stratification models in acute myeloid leukemia using sequencing-based molecular profiling, Leukemia. 2017 Mar 10, Epub ahead of print).

Sara Strese (Uppsala) har evaluerat alkyleraren melflufen med avseende på aktivitet vid AML i ett antal in vitro-modeller, samt i en patienthärledd xenograft studie. Alla testade

AML cellinjer var mycket känsliga för melflufen, medan melfalan var avsevärt mindre potent. I HL-60-cellinjen påvisades synergi för kombinationen av melflufen och cytarabin, en inter-

aktion som visades sekvensberoende med ökad synergi när melflufen tillsattes före cytarabin. Även i primära kulturer av AML-celler från patienter var melflufen högaktivt, med-

an normala PBMC kulturer tycktes vara mindre känsliga, med ett 7-faldigt in vitro terapeutiskt index. Melflufen var lika aktivt mot icke-maligna, omogna CD34 + progenitorceller och en mer differentierad CD34 här-

ledd cellpopulation (GM14). Slutligen visades att melflufenbehandling hade signifikant anti-leukemi-aktivitet och ökad överlevnad i en patient härledd xenotransplantationsmodell av AML hos möss. Ytterligare klinisk

utvärdering av melflufen verkar motiverat vid AML (In vitro and in vivo anti-leukemic activity of the peptidase-potentiator melflufen in acute myeloid leukemia, *Oncotarget*. 2017;8:6341-6352).

Anna Rydström (Göteborg) har fortsatt analyser av en internationell fas IV prövning rörande 84 patienter med AML i CR som inte hade genomgått transplantation där immunterapi med histamindihydroklorid (HDC) och låg dos IL-2 gavs i syfte att förhindra återfall. Dynamiken hos myeloida celler och uttryck av aktiveringsmarkörer bedömdes före och efter cykler av immunterapi och korrelerade med kliniskt utfall i form av återfallsrisk och överlevnad. Under cykler observera-

des en markant ökning av eosinofiler tillsammans med en minskning av monocyter och neutrofila granulocyter. En stark reduktion av blodmonocyter under den första HDC / IL-2 behandlingscykeln predikterade leukemifri överlevnad. HDC komponenten i immunterapi utövar agonistaktivitet genom histamin typ 2 receptorer (H2Rs) som uttrycks av myeloida celler. Det observerades att densiteten av H2 R expression på blodmonocyter ökade under cykler av immunterapi och att

högt monocytt H2R uttryck predikterade minskad återfallsrisk och förbättrad total överlevnad. Ett lågt uttryck av HLA-ABC var associerat med minskad återfallsrisk. Dessa resultat tyder på att delar av den myeloida cellbiologin kan påverka den kliniska nyttan av relapsförebyggande immunterapi vid AML (Dynamics of myeloid cell populations during relapse-preventive immunotherapy in acute myeloid leukemia, *J Leukoc Biol*. 2017 Feb 24, Epub ahead of print).

Khadija Abdulkarim (Kungälv) har publicerat den första studien från MPN delen av Blodcancerregistret. Studien syftade till att undersöka möjliga korrelationer mellan blodstatus, erytropoietin (EPO) nivå och JAK2 V617F mutation, och vaskulära komplikationer före diagnos av en populationsbaserad kohort av nydiagnostiserade patienter med myeloproliferativa neoplasmer (MPN). Studien omfattar 1105 patienter med polycytemia vera (PV) och 1284 patienter med essentiell trombocytemi (ET). Vaskulära komplikationer före diagnos registrerades hos 37 % av PV-patienterna. I multivariatanalys var

lågt hemoglobin den enda betydande riskfaktorn ($P = 0,0120$), eventuellt beroende på längre sjukdomsduration (masked PV). Patienter med lägre Hb hade också signifikant högre LPK, en tidigare identifierad riskfaktor vid PV. Bland ET-patienter hade 35 % haft en vaskulär komplikation. Riskfaktorer för vaskulära komplikationer vid ET identifierades som ålder > 65 år, $LPK > 12 \times 10^9 / L$, och närvaron av JAK2 V617F mutation ($p = 0,0004$, $p = 0,0038$, respektive $p = 0,0016$). En majoritet av komplikationer var tromboemboliska vid både PV och ET, medan blödningar var ovanliga. En uppenbar svaghet i studien är att upp-

gift och tid för tromboembolisk komplikation saknas i registret. Gruppen utförde därför en noggrann journalgenomgång av de 702 patienter som registrerats på de fyra författarnas sjukhus. Bland dessa hade 35 % haft en tromboembolisk komplikation och 61 % av dessa hade inträffat inom två år från diagnos, vilket ånyo understryker betydelsen av en snabb korrekt utredning av patienter med högt HB/EVF/TPK (Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry, *Eur J Haematol*. 2017 Mar 2 Epub ahead of print).

Karin Smedby (Stockholm), **Bengt Glimelius**, **Richard Rosenqvist** och **Larry Mansouri** (samtliga Uppsala) har medverkat i en internationell

metaanalys av sex genomassociationsstudier omfattande totalt 6.200 KLL fall och 17,598 kontroller. Man identifierar nio risk loci vid 1p36.11

(rs34676223, $P = 5,04 \times 10^{-13}$), 1q42.13 (rs41271473, $P = 1,06 \times 10^{-10}$), 4q24 (rs71597109, $P = 1,37 \times 10^{-10}$), 4q35 0,1 (rs57214277, $P = 3,69 \times 10^{-8}$),

6p21.31 (rs3800461, $P = 1,97 \times 10^{-8}$), 11q23.2 (rs61904987, $P = 2,64 \times 10^{-11}$), 18q21.1 (rs1036935, $P = 3,27 \times 10^{-8}$), 19p13.3 (rs7254272, $P = 4,67 \times 10^{-8}$) och 22q13.33 (rs140522, $P = 2,70 \times 10^{-9}$).

Dessa nya och etablerade risk loci mappar till områden av aktivt kromatin och uppvisar en överrepresentation av transkriptionsfaktorbindning för de avgörande faktorerna för B-cellut-

veckling och immunsvar (Law PJ et al. Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukaemia, Nat Commun. 2017 Feb 6;8:14175).

Fredrik Bäcklund (Stockholm) har undersökt follikulärt lymfom (FL) där risken för sjukdom är starkt förknippad med genetiska variationer i human leukocytantigen (HLA) klass II. Cigarettrökning har föreslagits öka FL risk, framförallt bland kvinnor. Hypotesen var att aminosyror i HLA-antigen D relaterade $\beta 1$ subenhet (DRB1) interagerar med rökning för att öka risken för FL, såsom tidigare

visats för reumatoid artrit. Man analyserade 373 patienter med FL och 818 kontroller från 2 populationsbaserade fall-kontrollstudier i Sverige och Danmark (1999-2003). Jämfört med icke-rökare som inte hade delade epitopalleler, var rökning förknippad med risk för FL för alla försökspersoner (för före detta rökare, oddskvot (OR) = 2,20; OR rökare = 3,56) och för kvinnor (OR före detta rökare =

2,95; OR rökare 5,63) Rökning och epitopstatus interagerade dessutom signifikant. Dessa resultat tyder på en möjlig interaktion mellan rökning och HLA-DRB1-associerad antigenpresentation för FL risk (Possible Interaction Between Cigarette Smoking and HLA-DRB1 Variation in the Risk of Follicular Lymphoma, Am J Epidemiol. 2017 Mar 28, Epub ahead of print).

Stina Wichert (Lund) är huvudförfattare av en klinisk studie av "smoldering multiple myeloma" (SMM). BI-505, en monoklonal antikropp riktad mot intercellulär adhesionsmolekyl 1 (ICAM-1) med lovande anti-myelomaktivitet i prekliniska studier, var tänkt som en möjlig behandling för denna patientkategori med potential att eliminera tumörceller med minimala biverkningar. BI-505 tolererades väl i en

tidigare fas 1 prövning. I denna studie studerades effekterna av BI-505 hos patienter med SMM. Fyra patienter rekryterades och tre av dem avslutade den första cykeln av behandling definierad som 5 doser av BI-505, totalt 43 mg / kg kroppsvikt, under en 7-veckorsperiod. De tre utvärderingsbara patienter som erhöll BI-505 uppvisade en godartad säkerhetsprofil, men ingen av patienterna uppnådde ett svar såsom

definierats per protokoll. BI-505 uppvisade således tyvärr ingen kliniskt relevant effekt på sjukdomsakтивitet hos dessa patienter med SMM (A single-arm, open-label, phase 2 clinical trial evaluating disease response following treatment with BI-505, a human anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody, in patients with smoldering multiple myeloma, PLoS One. 2017;12:e0171205).

Mohammad Alzrigat (Uppsala) har vidare utforskat "polycomb repressive complex 2" (PRC2) som föreslagits vara en gemensam nämnare för "gene silencing" vid MM. Den enzymatiska subenheten av PRC2 "zeste homolog 2" (EZH2) skulle kunna vara ett potenti-

ellt terapeutiskt mål vid behandling av MM. I arbetet har man ytterligare dissekerat de anti-myelommekanismer som medieras av EZH2 inhibition och visat att farmakologisk hämning av EZH2 reducerar uttrycket av MM-associerade onkogener; IRF-4, XBP-1, PRDM1

/ BLIMP-1 och c-MYC. Vidare påvisas att EZH2 inhibering reaktiverar uttrycket av mikroRNA med tumörsuppressorfunktioner som kan riktas mot MM-associerade onkogener; primärt miR-125a-3p och miR-320c. ChIP-analys avslöjar att miR-125a-3p och miR-320c är mål för

EZH2 och H3K27me3 i MM cellinjer och primära celler (EZH2 inhibition in multiple myeloma downregulates myeloma associated oncogenes and upregulates microRNAs with potential tumor suppressor functions, Oncotarget. 2017;8:10213-10224).

Britt-Marie Halvarsson (Lund) har analyserat de vanliga riskalleler för multipelt myelom (MM) som nyligen identifierats för att avgöra deras eventuella bidrag till familjär MM. 38 familjära fall identifierades och man fann en anrikning av ge-

mensamma MM riskalleler i familjär MM jämfört med 1530 sporadiska fall ($P = 4,8 \times 10^{-2}$ och $6,0 \times 10^{-2}$, respektive för två olika polygena risk score) och 10 171 populationsbaserade kontroller ($p = 1,5 \times 10^{-4}$ och $1,3 \times 10^{-4}$, respektive). Gruppen

uppskattar att omkring en tredjedel av de familjära fallen resulterar från sådan anrikning (Direct evidence for a polygenic etiology in familial multiple myeloma, Blood Advances 2017 1:619-623).

Hareth Nahi (Stockholm) har medverkat i en multicenter retrospektiv studie av patienter med diagnosen IgM myelom definierat av $> 10\%$ monoklonala plasmaceller i benmärg, närvaro av ett IgM monoklonalt paraprotein av valfri storlek, och anemi, renal dysfunktion, hyperkalcemi, lytiska lesioner och/eller t (11; 14) som identifierats genom FISH. Totalt ingick 134 patienter från 20 centra i denna analys. Medianåldern vid diagnos var 65,5 år med

en manlig dominans (68 %). Anemi, renal dysfunktion, förhöjt kalcium- och lytiska lesioner påträffades hos 37 %, 43 %, 19 % respektive 70 %. Median serum-IgM-nivå var 28,9 g/l, och 19 % av patienter hade nivåer > 60 g/l. Internationell Staging System (ISS) stadium 1, 2 och 3 observerades hos 40 (33 %), 54 (44 %) och 29 (24 %) av patienterna. De maligna cellerna uttryckte CD20 (58 %) och cyklin D1 (67 %), och t (11; 14) var det vanligaste cytogenetiska

fyndet (39 %). Medianöverlevnaden (OS) var 61 månader. Högre ISS stadium var associerat med sämre överlevnad ($p = 0,02$). Patienter med IgM-myelom presenterar sig således liknande kliniska bilder som mer vanliga myelom subtyper, och behandlingsresultaten är likvärdiga (Castillo JJ et al. IgM Myeloma: A Multicenter Retrospective Study of 134 Patients, Am J Hematol. 2017 Apr 6, Epub ahead of print)

Hareth har också medverkat i en subgruppsanalys av den randomiserade Fas 3 studien FIRST som undersökte lenalidomid plus lågdos dexametason till sjukdomsprogression (Rd kontinuerlig) vs melfalan, prednison och talidomid i 12 cykler (MPT) vs Rd i 18 cykler (Rd18) till patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som ej var kandidater för transplantation. Huvudstudien visade att kontinuerlig Rd förlängde progressionsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med MPT. En subanalys av den

första studien har nu gjorts för att bestämma fördelarna med Rd kontinuerligt baserat på djupet av svar. Patienter hade randomiserats 1: 1 till Rd kontinuerlig, Rd18, eller MPT och delades nu in i undergrupper baserade på bästa svar: komplett respons (CR, $n = 290$), mycket god partiell respons (VGPR; $n = 679$), partiell respons (PR, $n = 1\ 225$), eller stabil sjukdom ($n = 299$). Mer än 13 % av patienterna som fick Rd kontinuerlig som uppnådde VGPR som bästa svar gjorde det efter 18 månaders behandling. Rd kontinuer-

lig minskade risken för progression eller död med 67, 51, och 35 % vs MPT hos patienter med CR, VGPR respektive PR. På liknande sätt minskade Rd kontinuerlig risken för progression eller död med 61, 54, och 38 % vs Rd18 hos patienter med CR, VGPR respektive PR (Bahlis NJ et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial, Leukemia. 2017 Apr 4 Epub ahead of print).

Gunnar Juliussson (Lund) har bidragit till ett arbete som tagit fram konsensus riklinjer för hårcellsleukemi som beskriver dagens rekommendationer. Vikten av att optimera förebyggande behandling mot infek-

tioner och hantering av den allvarliga infektionsrisken under behandling betonas. De enorma framstegen i behandlingen av patienter med denna sjukdom har resulterat i hög svarsfrekvens och förbättrad över-

levnad, men vikten av organiserad utvärderingar av minimal kvarvarande sjukdom, och en lämplig metod för återfallsbehandling är fortsatta relevanta forskningsområden. Utvärdering av livskvaliteten hos det

ökande antalet överlevande i denna nu hanterbara kroniska sjukdom förtjänar ytterligare studier (Grever MR

et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia,

Blood. 2017;129:553-560).

Johan Aurelius (Göteborg) arbetat syftade till att ge insikt i mekanismerna för hur CMML undviker att avdödas av immunsystemet. Fokus ligger på immunsuppressiva reaktiva syrespecies (ROS) som bildas av myeloida cellers NADPH-oxidas-2 (NOX2). Den dominerande populationen av primära humana CMML celler befanns uttrycka membranbundet NOX2 och att frigöra ROS. Detta i sin

tur utlöste omfattande PARP-1-beroende celledöd i samodlade NK-celler, CD8 + T-effektor-minnesceller, och CD8 + T-effektorceller. Inhibitorer av ROS bildning och scavengers av extracellulärt ROS förhindrade CMML cell-inducerad lymfocytöd och underlättade NK-cell degranulering mot Ab-belagda, primära CMML celler. Hos patienter med CMM var förhöjda CD34 + celler i blod associerade

med minskad expression av flera NK-cellaktiverande receptorer. Gruppen föreslår att CMML celler kan använda extracellulära ROS som en mekanism för att undvika immunsystemet, och att denna mekanism bör kunna vara ett potentiellt terapeutiskt mål (NOX2-dependent immunosuppression in chronic myelomonocytic leukemia, J Leukoc Biol. 2017 Mar 14, Epub ahead of print).

TRE BEREDNINGSFORMER

- Tablett finns i både 24 & 96-pack
- IV
- Oral suspension

Bilderna visar ej verklig storlek

NOXAFIL®
posaconazol

NOXAFIL® (posaconazol) antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat. Tillgänglig som enterotablett 100 mg, F, oral suspension 40 mg/ml, F och koncentrat till infusionsvätska, lösning 18 mg/ml, EF.

Indikationer: Noxafil är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna: Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller med intolerans mot dessa läkemedel. Fusariosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot detta läkemedel. Kromblastomycosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller med intolerans mot detta läkemedel. Coccidioidomycosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel. Endast oral suspension: Orofaryngeal candidiasis: Som förstahandsval till allvarligt sjuka eller immunokomprometterade patienter hos vilka topikal behandling förväntas ha otillräcklig effekt. Noxafil är också indicerat som profylaktisk behandling av

invasiva svampinfektioner hos följande patienter: Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner. Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunsuppressiv behandling för "graft versus host disease" och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig behandling med ergotalkaloider. Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes. Samtidig behandling med HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin.

För ytterligare information se fass.se. MSD, Tel: 08-578 135 00, msd.se

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
14-17/6	International conference lymphoma	Lugano
22-25/6	EHA	Madrid
4-6/10	SFH Fortbildningsdagar	Västerås
9-12/12	ASH	Atlanta
2018		
18-21/3	EBMT	Lissabon
14-17/6	EHA	Stockholm
Studiegruppsmöten		
19/9	Svenska mastocytosgruppen	Arlanda
28/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
9-10/11	Nordiska MDS-gruppen	Stockholm
16/11	Svenska KLL-gruppen	Arlanda
2018		
25/1	Svenska AML-gruppen	Arlanda
SK-kurser		
2-4/10	Transplantation	Västerås
v. 4 prel	Cytostatika	Stockholm

Ett omfattande kalendarium som kontinuerligt uppdateras finns på www.sfhem.se/kalender
 nu finns även funktionen viktiga datum där deadlines mm finns www.sfhem.se/viktiga_datum

**Styrelsen önskar alla medlemmar
en skön sommar**



VÅRT GEMENSAMMA MÅL: BESEGRA CANCER.



På AbbVie arbetar vi med att bygga relationer med sjukvårdspersonal, patienter, intresseorganisationer, hälso- och sjukvårdsmyndigheter, läkemedelsföretag samt med dem som betalar medicinerna och vården. Varför? Jo, vi förstår att insatserna från en enskild person eller ett enskilt företag inte räcker för att bekämpa cancer.

Genom forskning och gemensamma insatser förstår vi cancersjukdomarna och deras förlopp bättre och kan därför utveckla nya behandlingar som förändrar och förbättrar cancervården.

LÄS MER OM VÅRA SAMARBETEN PÅ ABBVIE.SE

MÄNNISKOR. MEDKÄNSLA. MÖJLIGHETER.

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600. www.abbvie.se
SEOTH160432a