

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2017 årgång 29



**Inför årsmötet
EHA, ASCO, Lugano, Valencia och Paris
Borta bra men HEMA är bäst**



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"). Förvärdad 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. **Produktresumén uppdaterad:** 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 August 2017



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, Profilerä 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
Kallelse årsmöte	8
Valberedningens förslag	9
Antibiotikaresistens- en ödesfråga för världens sjukvård	11
Utmärkelser	13
Nya riktlinjer ALL	15
Nytt vårdprogram follikulära lymfom	16
Brev från Equalis om EPO-bestämningar	17
Svar brev Equalis	19
Borta bra men HEMA är bäst	20
Svenska bidrag på EHA	23
Rapporter från ASCO, Lugano, Valencia och Paris	26
Fysisk aktivitet och nutrition vid stamcellstransplantationer	37
Aktuella avhandlingar	40
Aktuella artiklar	41
Kalendarium	47



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. Trombocyttallet 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 understödjande 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.



Ledare



När du läser detta är det ungefär en månad kvar till Fortbildningsdagarna i Västerås. Programmet är som vanligt förstklassigt så vi räknar med ett sedvanligt stort deltagande. I år planeras också ett parallellt och delvis gemensamt program med hematologisköterskornas organisation vilket är särskilt glädjande. Den formella kallelsen till årsmötet har sänts ut via e-post till alla medlemmar. Föreningen hoppas att många medlemmar medverkar vi årsmötet 5/10 på em. Valberedningen har föreslagit Per-Ola Andersson Borås som blivande ordförande och Martin Jädersten Stockholm som blivande sekreterare, förslag som borgar för en fortsatt ljus framtid för SFH.

Vi återkommer till den utlovade artikelserien om läkare som lämnat hematologin för läkemedelsindustrin, men som av olika skäl valt att återkomma till kliniken. I detta nummer berättar Honar Cherif från Uppsala om sina erfarenheter. Honar beskriver allt för väl den bristfälliga arbetssituation som vi hematologer och andra läkare har på våra kliniker idag, något som våra arbetsgivare allt för sällan verkar reflektera över. En allvarlig och problematisk utveckling har också nyligen påpekats av Louise Bringselius, forskningsledare i statliga Tillitsdelegationen, på DN debatt, <http://www.dn.se/debatt/bekvamt-vara-chef-och-peka-finger-at-den-som-gor-fel/>. Bringselius betonar att organisationer som ex sjukvården utvecklats så att enorma resurser låsts i chefslinjer och stödfunktioner. "Där sitter chefer på säkert avstånd från praktiken på golvet, men har ändå mandat att besluta över denna praktik. Utvecklingen måste stävjas". Jag tror att många håller med om detta. Därför är det mycket glädjande och viktigt att SFH och SOF planerar en chefsutbildning via Handelshögskolan. Honar's artikel rekommenderas även varmt till alla kollegor som funderar på att ta anställning i industrin då han också mycket värtaligt belyser den klart förändrade rollen för läkare idag i industrin. Vi hoppas förstås att det trots allt är som Honar skriver – "Borta bra men HEMA är bäst".

SFH vill uppmärksamma att docent Gustaf Edgren, läkare med epidemiologisk och hematologisk inriktning vid Karolinska Universitetssjukhuset och KI, har valts in som ledamot i Sveriges Unga Akademi. Han är den förste kliniska forskaren bland ledamöterna i akademien, och det är därför förstås extra roligt att Gustaf kommer från hematologin.

Slutet på våren och början på sommaren är ju en hektisk kongresstid, särskilt i år då Luganomötet gick av stapeln förutom EHA och ASCO. Timingen av EHA under midsommar i Madrid var som väntat inget som bäddade för ett stort svenskt deltagande. Endast ett 10-tal svenskar trotsade den 40 gradiga värmen i storstadsgrytan. Vi får trösta oss med att vi blir fler nästa år i Stockholm. Du kan ta del av reserapporter

från samtliga dessa kongresser och flera andra möten i detta nummer. I Ulf-Henrik Mellqvists berättelse från ASCO rapporterar han om en studie från Mayokliniken om yogabehandling av patienter med myelofibros. Jag kan komplettera rapporten med att Ruben Mesa och Holly Geyer visat mig resultat som klart visar att patienternas livskvalitet förbättrades jämför med matchade kontroller som ej deltog i programmet. Man går vidare med olika alternativa insatser för PMF patienter och har exempelvis flera koststudier med lovande resultat på buksmärter, tidig mättnadskänsla mm. Detta visar ännu en gång hur viktigt det är med ett helhetsgrepp när vi behandlar våra patienter. Ett mycket intressant exempel på denna typ av forskning berättar Sölvi Vejby och Birgitta Johansson från Uppsala om. De påpekar att "många rutiner i vården förutsätter att patienten ligger i sängen och även vårdens "språk" (till exempel att man "läggs in" och är "inne-liggande") indikerar att patient + säng = sant". Med dessa erfarenheter som utgångspunkt har forskargruppen startat en projekt vars övergripande syfte är att utveckla och införa rutiner för att stödja fysisk aktivitet och optimera den nutritionella omvårdnaden i samband med stamcellstransplantation i den ordinarie vården på en hematologisk vårdavdelning. Man kommer studera effekterna på fysisk kondition, graden av fysisk aktivitet, näringsintag, patientrapporterad livskvalitet, komplikationer och vårdtider.

Med detta önskar jag som vanligt trevlig läsning.

Jan Samuelsson, redaktör, jan.samuelsson@sll.se



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 afores 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 varningsföreskrifter, 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

Från ordförande



Antimikrobiell resistens; en av sjukvårdens - och vår tids - viktigaste frågor

Semestern börjar lida mot sitt slut och jag har i sommar haft förmånen att vandra i Österrike och är i skrivande stund på väg att utforska bergen i Georgien.

För min del inleddes sommaren med ett besök på Gotland och Almedalsveckan. Mötet i Visby med drygt 4000 evenemang lockade tusentals människor att mötas öppet på gator och torg, just öppenheten och tillgängligheten gör Sveriges största politiska mötesplats unik. Många viktiga frågor diskuterades, bland annat antibiotikaresistensutvecklingen, en fråga som berör oss alla och inte minst våra svårast sjuka patienter. I min roll som ordförande för SFH deltog jag i ett seminarium arrangerat av STRAMA där denna fråga diskuterades och patienter med hematologiska sjukdomar lyftes som ett exempel på en utsatt grupp. Seminariet kan i sin helhet ses på strama.se (nyheter - "Seminariet från Almedalen").

Antibiotikaresistens är ett framtida globalt hot och antibiotikaanvändningen måste minska i samhället för att i framtiden effektivt kunna användas till de svårast sjuka patienterna, som till exempel cancerpatienter. Inom sjukvården är det en av de viktigaste frågorna som vi alla kontinuerligt måste arbeta med. Det kan vi tex göra genom att förebygga och handlägga vårdrelaterade infektioner - i samarbete med infektion och vårdhygienisk kompetens, öka kunskapen inom området, utbilda personalen, informera patienterna, minska smittspridningen och förbättra infektionskontrollen - för att minska kostnader, lidande och dödlighet. Läs mer om denna ödesfråga för världens sjukvård i Otto Cars artikel i detta nummer av OHE.

Årets höjdpunkt, utbildningsdagarna, närmar sig. I höst står Västerås som värd, det är ett intressant program och för första gången samordnas delar av mötet med sjuksköterskor i cancervård (fd Hemsis). Det gemensamma mötet kan förhoppningsvis vara en del i att öka kompetensen, utveckla samarbetet och behålla samt rekrytera sjuksköterskor till hematologin. Du kan hjälpa till att göra mötet framgångsrikt genom att sprida information om utbildningsdagarna i din egen verksamhet.

En annan glädjande nyhet är att SFH och SOF i samarbete med Handelshögskolan i Stockholm kommer att erbjuda 12 hematologer och 12 onkologer en chef- och ledarskapsutbildning med start hösten 2018, mer information kommer att ges under utbildningsdagarna.

Vi ses i Västerås den 4-6 oktober

"The secret of change is to focus all of your energy, not on fighting the old, but on building the new"
-Socrates

Bästa medlem!

Du inbjuds härmed till årsmöte i Svensk Förening för Hematologi

Tid: Torsdagen den 5 oktober 2016 kl 16:45-17:15 **Plats:** Aros Congress Center, Västerås

- §1 Val av ordförande och sekreterare för mötet
- §2 Val av justeringspersoner (2 st)
- §3 Styrelsens verksamhetsberättelse
- §4 Ekonomiskt bokslut
- §5 Revisionsberättelse samt fråga om styrelsens ansvarsfrihet
- §6 Val av styrelseledamöter, se valberedningens förslag nästa sida
- §7 Val av revisorer, se valberedningens förslag nästa sida
- §8 Val av valberedning, se styrelsens förslag nästa sida
- §9 Årsavgiftens storlek
- §10 Övriga frågor
- §12 Nästa årsmöte

Hans Hägglund, ordf

Erik Ahlstrand, sekr

Valberedningens förslag till nya styrelsemedlemmar och revisorer

SFHs valberedning bestående av Gunnar Juliusson, Birgitta Lauri och Martin Höglund har till årsmötet i Västerås 5/10 tagit fram förslag på ordförande-elect, sekreterare-elect samt två revisorer. Nedanstående personer har samtliga accepterat valberedningens nominering:

- Ordförande-elect (elect år 1, ordförande år 2-3, past president år 4)
P-O Andersson, Borås
- Sekreterare-elect (elect år 1, sekreterare år 2-3)
Martin Jädersten, Karolinska/Huddinge
- Revisorer x 2 (väljs för ett år i taget, omval möjligt)
Per Axelsson, Helsingborg (omval) Kristina Carlson, Uppsala (nyval)

För SFHs valberedning
Martin Höglund, Uppsala

Styrelsens förslag är:

- Valberedningen x 3 (väljs för ett år i taget, omval möjligt)
Gunnar Juliusson (omval), Birgitta Lauri (omval) och Martin Höglund (omval)

Stig Rödjer

1943-2017



Oväntat och hastigt har vår vän och arbetskamrat Stig Rödjer gått bort. Mitt i ett fortfarande aktivt liv dukade han under för en snabbt förlöpande bukmaliginitet. Han blev 74 år och för alla äldre svenska hematologer var han ett känt ansikte.

Stig var göteborgare, läkarson och efter medicinstudier i Göteborg blev han färdig läkare 1969. Till en början kombinerade han klinisk kemi med medicin på Sahlgrenska sjukhuset och disputerade 1977 på en avhandling om fenylalaninomsättning. Han rekryterades därefter snabbt över till hematologin, som blev hans definitiva yrkesinriktning. Från 1979 och i nästan två decennier var han med och byggde upp den hematologiska enheten på Östra sjukhuset, som han själv sedan ledde från 1986. Det sista decenniet före pensioneringen var han åter på Sahlgrenska.

Stig hade många strängar på sin lyra. Han var en skicklig kliniker, omtyckt lärare, noggrann forskare och tog under åren dessutom på sig en rad olika uppgifter av vårdorganisatoriskt slag. Hematologins lokalisering i Göteborg var föremål för en viss brottning i slutet av 80-talet. Stig valde att stanna kvar på Östra, där han från 1989 också framgångsrikt etablerade benmärgstransplantation tillsammans med Anders Fasth på barnkliniken. I längden blev det dock nödvändigt att koncentrera den högspecialiserade hematologin i Göteborg till Sahlgrenska. Stigs huvudsakliga forskningsinriktning rörde plasmacellssjukdomar, men han gjorde också värdefulla arbeten inom cytogenetik, infektioner och antibiotikastudier samt på senare tid inom idrottsmedicin. Han var delaktig både i genomförandet av Hematologiföreningens första utbildningsdagar 1985 och skapandet av Oss hematologer emellan 1989. Han var föreningens sekreterare under 1989-90. Han ingick i den grupp som lanserade de första moderna hematologiska vårdprogrammen och han deltog aktivt i Nordic Myelom Study Group. Efter pensioneringen fortsatte han arbeta med olika undervisningsprojekt: tidig yrkeskontakt och handledning av läkare med utländsk examen och han publicerade flera rapporter kring detta.

Stig var en boren lagspelar, kreativ, hjälpsam och alltid solidarisk. Han var patienternas vän och en av många beundrad förebild och handledare i det kliniska arbetet. Han prioriterade inte att stå främst på barrikaderna och kunde se med viss skepsis på akademiska karriäristers förehavanden. Men i det praktiska handlandet var han ovillig ge upp i frågor som låg honom varmt om hjärtat. Det var en glädje att vara arbetskamrat med honom. Vi saknar honom mycket!

Herman Nilsson-Ehle
Jan Westin

Antibiotikaresistens- en ödesfråga för världens sjukvård

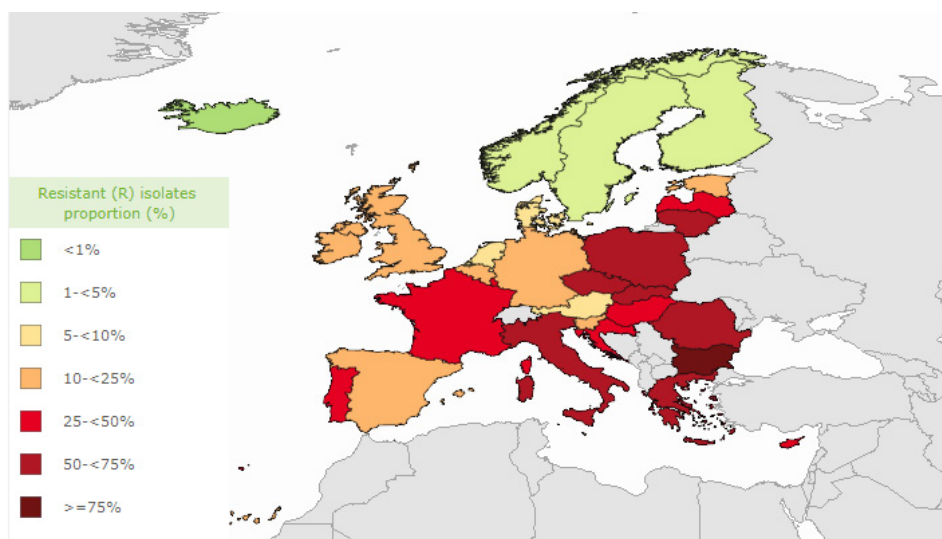
Världen börjar nu äntligen vakna upp och inse dimensionerna av antibiotikaresistenskrisen¹. Världshälsoorganisationen WHO tog 2015 fram en global handlingsplan och i år tillsatte FN en grupp för att koordinera arbetet. Men dessa initiativ kommer mycket sent - varningar under decennier från forskare, infektionsläkare och mikrobiologer har klingat ohörda. En förklaring till den långsamma globala reaktionen är att antibiotikaresistens inte är en sjukdom med tydligt "ansikte" som t.ex. HIV, tuberkulos och malaria, utan istället ett "problem" som lömskt underminerar möjligheten att behandla infektioner på sjukhus och i samhället, men där data alltför länge saknats om dess medicinska och ekonomiska konsekvenser. Ett annat skäl är en övertro på läkemedelsindustrins intresse och förmåga att utveckla nya antibiotika när gamla preparat blivit uttjänta.

Multiresistenta bakterier sprids i dag globalt med en oroväckande hastighet. Inom EU dör minst 25 000 personer årligen i bakterieinfektioner som inte svarat på insatt antibiotikabehandling på grund av resistens. Siffran (som med all sannolikhet är en underskattning), blir ännu mer skrämmande om den istället jämförs med en flygplanskrasch med 250 döda två gånger i veckan.

Spridningen av antibiotikaresistens är snabbast i låg- och medelinkomstländer. Där dör ett nyfött barn var tredje minut av infektioner som inte kunnat behandlas med be-

fintliga antibiotika. Antibiotikaförsäljningen är ofta oreglerad, antibiotikan av okänd kvalitet och användningen felaktig, vilket driver resistensutvecklingen. Samtidigt är tillgången till livsviktiga fungerande antibiotika i avlägsna områden på landsbygden otillräcklig.

Särskilt allvarig är spridningen av Gramnegativa tarmbakterier med multiresistens och olika typer av ESBL-enzym (extended spectrum betalactamases), som kraftigt begränsar den terapeutiska arsenalen. I Sverige är detta problem fortfarande begränsat - mindre än 5 % av *Klebsiella pneumoniae* i blododlingar är resistent, men med tanke på hur problemet ser ut i vår region (Figur 1) kommer vi självklart att se ett ökande problem även hos oss. Förekomst av ESBL innebär ofta att vi är hänvisade till karbapenemer som behandling, men även dessa antibiotika kan brytas ner av andra enzymer (ESBL Carba) och för bakterier med dessa enzymer återstår mycket få, ibland inga, behandlingsalternativ. Mot Gramnegativa bakterier finns heller inga helt nya antibiotika i klinisk utveckling. Vi är alltså hänvisade till ett fåtal befintliga preparat eller ibland till oprövade doseringar och antibiotikakombinationer. Ett exempel är att ett gammalt antibiotikum, kolistin, som övergavs på 60-talet p.g.a biverkningar, nu börjat återanvändas i hela världen som "sista utpostens" antibiotikum. Men nu ser vi också spridning av gener som ger resistens även mot kolistin.



Figur 1

Andel blododlingar med *Klebsiella pneumoniae* med resistens mot tredje generationens cefalosporiner (ESBL)

Källa: European Centre for Disease Prevention and Control

I media hörs ofta att vi måste "vinna kriget mot bakterierna". Det är en retorik som både är orimlig och kontraproduktiv. Varje antibiotikakur, förutom att den i bästa fall botar patientens infektion, leder också till en kraftig påverkan av vår bakterieflora, vilket ger utrymme för multiresistenta bakterier att ta plats. En Uppsalastudie visade nyligen att ungefär vart femte förskolebarn har resistenta bakterier i tarmfloran - en mer än sexdubbel ökning från 2010. Studien illustrerar tydligt att vi även i Sverige, trots en jämförelsevis mycket låg antibiotikaanvändning, följer ett globalt mönster där mängden av multiresistenta bakterier i vår normala bakterieflora ökar kontinuerligt. I andra världsdelar är ett sådant bärarskap redan mycket mer omfattande, och förekommer t.ex. hos upp till 70 procent av befolkningen i Sydostasien.

För att lyckas med det svåra arbete som världen har framför sig – att bevara möjligheten till effektiv behandling mot infektioner – är det viktigt att utveckla ett gemensamt och förnyat synsätt på antibiotikaresistens. Alla måste bli medvetna om att problemet inte kommer att försvinna så länge all världens sjukvård är beroende av antibiotika. Målet måste istället vara att få en balans mellan tillgång och efterfrågan där den massiva överförbrukningen av antibiotika till människor och djur måste minska och nya ekonomiska modeller skapas för utveckling av nya antibiotika och andra behandlingsalternativmodeller som inte bygger på hög försäljning vilket leder till snabb resistens.

Tillgången till effektiv antibiotikabehandling är grundpelare för hela sjukvårdssystemet allt från vanliga infektioner i samhället till den högspecialiserade vården. (Figur 2).

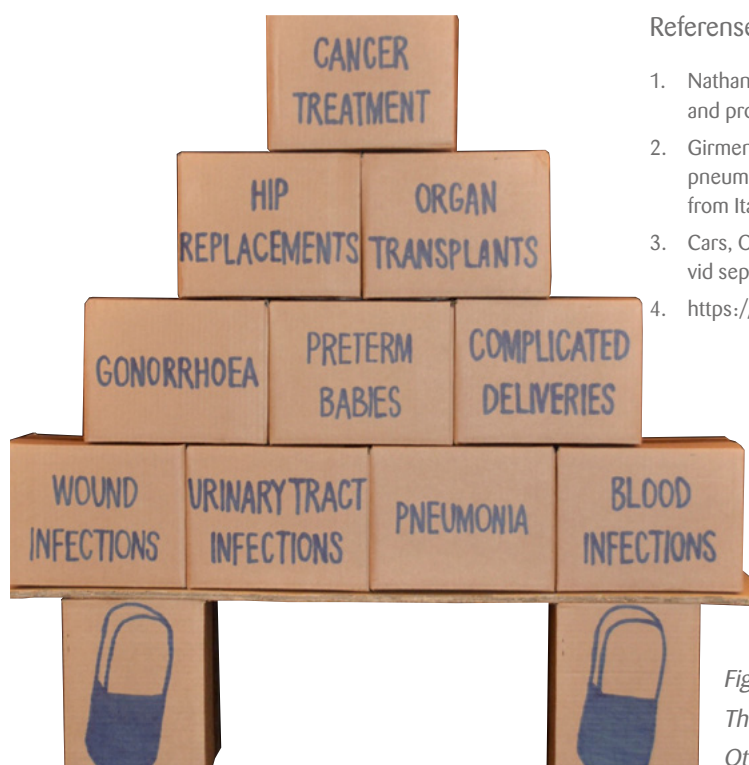
Till de mest utsatta patientgrupperna hör de med nedsatt infektionsförsvar. På italienska sjukhus har man stora problem med spridning av en karbapenemresistent stam av Klebsiella. Patienter som haft en infektion med denna bakterie har haft extremt hög mortalitet i samband med stamcellsstransplantation, vilket medfört diskussioner om kontraindikationer för allo-SCT².

I den hotfulla situation där vi nu befinner oss med en alltmer påtaglig brist på fungerande antibiotika står den moderna sjukvården tveklöst inför stora utmaningar. Balansgången mellan en alltför bred och resistensdrivande antibiotikabehandling och en smalare behandling som i stället riskerar att vara överksam mot den sjukdomsallt-randebakterien blir ett allt svårare dilemma. Vid sepsis och särskilt vid septisk chock är varje timmes fördröjning av effektiv terapi kritisk för patientens överlevnad. Läkare från specialiteter med utsatta patientgrupper måste ställa krav på den mikrobiologiska diagnostiken³. Det är också viktigt att engagera patienterna. Detta har nyligen skett i Norge där den norska Kreftforeningen nyligen startat en kampanj mot antibiotikaresistens⁴. Alla sektorer i samhället måste samverka för att uppnå de beteendeförändringar som är nödvändiga för att hantera antibiotikakrisen. och världens regeringar måste påverkas till politiska överenskomelser och ekonomiska åtaganden.

Otto Cars, Professor, Uppsala Universitet

Referenser:

1. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance – problems, progress, and prospects. N Engl J Med. 2014;371, 1761-1763
2. Girmenia C et al Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy Bone Marrow Transplantation 2015; 50, 282-288
3. Cars, O Enkla åtgärder i landstingen kan ge säkrare behandling vid sepsis Läkartidningen 2015:112
4. <https://kreftforeningen.no/amr>



Figur 2

The cornerstones of modern medicine are crumbling
Otto Cars TEDx Uppsala University 2014

Gustaf Edgren invalid i Sveriges Unga Akademi



SFH har med glädje noterat att docent Gustaf Edgren, läkare med epidemiologisk och hematologisk inriktning vid Karolinska Universitetssjukhuset och KI, har valts in som ledamot i Sveriges Unga Akademi. Han är den förste kliniska forskaren bland ledamöterna i akademien, och det är därför förstås extra roligt att Gustaf kommer från hematologin. Gustaf har 98 publikationer på PUBMED inom en imponerande rad av olika ämnesområden såsom transfusionsmedicin, hjärtsjukvård, solida tumörer mm.

Sveriges unga akademi är ett oberoende, tvärvetenskapligt forum för några av de mest framstående unga forskarna i Sverige inom alla ämnesområden. Akademien bildades 27 maj 2011 på initiativ av Kungl. Vetenskapsakademien. Ung i sammanhanget är en forskare som disputerat för högst tio år sedan. Verksamheten finansieras av Familjen Erling-Perssons Stiftelse, Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse, Ragnar Söderbergs stiftelse och Riksbankens Jubileumsfond. Liknande unga akademier har under det tidiga 2000-talet grundats i flera länder runt om i världen, och i februari 2010 bildades den globala samlingsakademien Global Young Academy med ledamöter från alla världsdelar.

Sveriges unga akademi består f.n av 33 ledamöter. Man blir invald som ledamot för en 5-årsperiod. Kriterierna för inval är vetenskaplig excellens samt att forskaren visar ett starkt engagemang för Sveriges unga akademis

frågor. Alla vetenskapliga discipliner är välkomna men kommer inte vara representerade vid varje tidpunkt. Sveriges unga akademi strävar efter att ha en så bred fördelning av ämnen representerade som möjligt.

Syfte och mål med akademien är att:

1. Föra samman framstående unga forskare inom olika ämnesområden för att skapa nya – ofta oväntade – tankar och idéer
2. Inspirera barn och unga till forskning och vetenskap
3. Sprida kunskap om forskning och vetenskap
4. Informera beslutsfattare samt påverka nuvarande och framtida forskningspolitik

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

ALL - uppdaterade nationella riktlinjer

I mars trädde de uppdaterade nationella riktlinjerna i kraft för vuxna patienter med ALL. De innehåller flera nyheter gällande behandlingsrekommendationer med målsättning att försöka förbättra behandlingsresultaten. Riktlinjerna är skrivna av medlemmarna i Svenska Vuxen ALL gruppen, SVALL, med förankring i alla regioner och de förändringar som gjorts bygger till stor del på de utvärderingar som gruppen gjort av tidigare behandlingar i kombination med information från nyliga internationella studier.

Behandling enligt det pediatrika protokollet NOPHO ALL 2008 har sedan 2009 rekommenderats för patienter med Philadelphia-negativ B-och T-ALL under 45 år. Behandlingsresultaten har varit goda varför vi nu, i samarbete med de nordiska och baltiska ALL grupperna, rekommenderar samma typ av behandling även för patienter mellan 45- 65 år. Åldersanpassade dosreduktioner är angivna i riktlinjerna och ska läsas tillsammans med NOPHO ALL 2008s grundprotokoll för att behandlingen ska bli korrekt. Eftersom patienter från flera nordiska och baltiska länder kommer att erhålla samma typ av behandlingsprotokoll kommer rapportering ske till NOPHO på samma sätt som sker för de yngre patienterna. Etikgodkännande finns sedan tidigare för de yngre och nu även för patienter mellan 45-65 år. Notera att ett påskrivet informerat samtycke måste finnas innan rapportering sker. Utvärdering av behandlingsresultat och toxicitet kommer ske årligen. Också för äldre patienter (biologisk ålder >65 år) där behandling med kurativ intention planeras har rekommendationerna förändrats. Det tidigare protokollet, EWALL, visade vid utvärdering inte någon förbättrad överlevnad jämfört med tidigare protokoll, och dödligheten var hög de första 60 dagarna. Den behandling som nu föreslås har till målsättning minska risken för toxicitet och tidig död men med förhoppningsvis bibehållen effekt jämfört med EWALL protokollet. Nyliga internationella studier har, precis som vår egen utvärdering, visat att detta är en svårbehandlad patientgrupp. Utvärdering av de nya rekommendationerna kommer att ske via INCAs ALL register.

För patienter med Philadelphia-positiv ALL har behandlingsprotokollen förändrats och dosreduktioner skett vad gäller den cytostatikabehandling som ska combine-

ras med imatinib både vad gäller yngre och äldre patienter. Målsättningen är fortsatt allogen hSCT för patienter upp till ca 60 år, men för äldre däröver rekommenderas behandling med cytostatika och TKI efterföljt underhållsbehandling. Allogen eller autolog hSCT kan övervägas för vissa patienter. Orsaken till den förändringen är att behandlingsresultaten vid nylig nationell genomgång var likvärdig med och utan allogen hSCT för något äldre patienter. Monitorering av nivå av BCR-ABL och byte av TKI vid bristande terapisvar/resistensproblematik rekommenderas oavsett om hSCT planeras/genomförs eller ej!

Huruvida TKI, vanligen i form av imatinib, bör ges efter allogen hSCT har sista åren varit en diskussionsfråga. Ur ett studieperspektiv verkar alternativen med upfront och MRD-triggad behandling likvärdiga vad gäller överlevnad, men få jämförande studier finns och sannolikt får man som positiv bi-effekt mindre GVHD problematik vid upfrontbehandling med imatinib. I flera europeiska länder har imatinib börjat ges efter allogen hSCT och vi har nu anpassat rekommendationerna till detta. Observera att rekommendationen gäller imatinib (eller annan TKI om resistens detekterats tidigare) under det första året post allogen hSCT och behandlingen ska seponeras därefter om MRD förblivit negativt.

För Svenska Vuxen ALL gruppen SVALL
Helene Hallböök, Uppsala

Nytt vårdprogram för follikulärt lymfom

Det första rikstäckande vårdprogrammet för follikulärt lymfom publicerades i april 2017. Vårdprogrammet innefattar follikulärt lymfom grad 1, 2 och 3A samt högmaligna transformationer, liksom primärt kutant follikelcenterlymfom och primärt duodenalt follikulärt lymfom. Grad 3B follikulärt lymfom ingår dock i vårdprogrammet för aggressiva lymfom.

Vårdprogrammet beskriver indikationer för behandling, på liknande sätt som tidigare. Det har heller inte tillkommit några större förändringar i primärbehandlingen jämfört med tidigare. Vid återfall inom sex månader efter första linjens R-CHOP föreslår vi nu obinutuzumab (G-) bendamustin. Idelalisib kan övervägas till patienter som fått återfall efter minst två tidigare behandlingslinjer. Indikationer för stamcellsskörd och autolog samt allogen stamcellstransplantationer har uppdaterats.

Kapitlet om transformation har blivit fullödigare. Vid alla transformationer rekommenderas FISH för MYC (dubbelhit). Vi har för de sällsynta fall där adekvat biopsi inte går att göra etablerat begreppet "klinisk transformationsdiagnos" och kriterier för denna. Behandlingen vid transformation är fortfarande baserad på antracyklin-innehållande cytostatikakurer och, ofta, autolog stamcellstransplantation.

Efter detta års ASH-möte är det möjligt att vi kommer att behöva revidera programmet. Vi har som långsiktigt mål att i kommande versioner av vårdprogrammet inkorporera de återstående indolenta B-cells maligniteterna marginalzonslymfom och hårcellsleukemi.

Björn Wahlin
Karolinska universitetssjukhuset



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

Angående brev "Stora problem med s-erytropoetin i MPN diagnostik" ställt till Equalis.

I brevet, signerat av företrädare för Nordiska MPN-gruppen, Svenska MPN-gruppen samt Svensk förening för Hematologi, framförs önskan om etablering av S-Epo-metoder som motsvarar kraven.

Vi tackar för frågan angående problem med S-Erytropoetin (S-Epo) i MPN-diagnostik [1] och möjligheten att kommentera den. Equalis expertgrupp för endokrinologi delar Gunnar Birgegårds, Nordiska resp. Svenska MPN-gruppens och Svensk förening för Hematologis uppfattning om den stora betydelsen av laboratoriemetoders kvalitet och deras önskan om utveckling av nya och bättre metoder för förbättrad diagnostik. Det ligger dock utanför Equalis ansvar, uppdrag och resurser att utveckla och kommersialisera nya diagnostiska metoder.

Equalis verksamhet omfattar extern kvalitetssäkring, utbildning, standardisering och kvalitetsutveckling inom laboratoriemedicin och deltagande i kvalitetshöjande projekt såväl nationellt som internationellt. Equalis erbjuder ett stort antal olika kvalitetssäkringsprogram men inget av dessa inkluderar mätmetoder för erytropoetin i serum (S-Epo), varför Equalis inte har några direkta uppgifter om kvaliteten på S-Epo-bestämningarna i Sverige.

Såvitt vi vet bestäms S-Epo endast på ett fåtal (4 st) laboratorier i Sverige varav samtliga använder moderna immunmetoder med reagens från antingen Siemens eller Beckman. Båda metoderna utnyttjar kemiluminiscens för att uppnå hög analytisk känslighet och därmed säkrare kunna detektera även sänkta Epo-koncentrationer som kan ses vid t.ex. polycytemia vera (PV). Båda metoderna tillhör således den senaste "generationen" av mätmetoder för S-Epo som är etablerade för kliniskt bruk och en av dessa (Siemens) är den metod [2] som refereras till i brevet. Genomgående är laboratoriernas erfarenheter av dessa båda mätmetoder goda.

Resultat från externt kvalitetssäkringsprogram (UKNEQAS), där för övrigt metoderna från Siemens och Beckman dominerar, ger inte belägg för bristande kvalitet i metoderna för bestämning av S-Epo. Som anges i brevet till Equalis har här tyvärr inte ingått provmaterial med låga eller sänkta halter av Epo, varför kvalitetssäkringsprogrammet inte ger någon upplysning om mätkvaliteten på dessa nivåer. Enligt publicerade data visar dock de båda metoderna från Siemens och Beckman tillfredsställande mätprecision även vid låga eller sänkta nivåer [3-4].

Vid genomgång av litteraturen framgår bl.a. att S-Epo visat varierande sensitivitet för diagnosen PV, från 64 till 87%, i olika studier trots att man använt samma mätmetod för S-Epo [5-7]. Under senare år har de diagnostiska kriterierna för PV reviderats med bl.a. inklusion av mutationer i genen för JAK2 [8-9]. Möjligen skulle detta kunna medföra att man numera hittar en ny grupp av PV-patienter med lindrigare sjukdom och där S-Epo inte visar så låga nivåer som vanligen sågs tidigare. Att notera är även att ett "minorkriterium" för diagnos av PV enligt WHO [8-9] är "subnormal serum erythropoietin level" och inte som anges i brevet, S-Epo < 3 IE/L. Nedre referensintervallsgränserna för Siemens- och Beckman-metoderna definieras vanligen till cirka 3-4 IE/L (för unga friska vid morgonprovtagning) men påverkas av referenspopulationens lungfunktion, ålder, rökvanor, höjd över havet liksom kanske av dygnsvariation med högre nivå under eftermiddag [10]. En äldre rökare bör rimligen värderas mot en högre gräns än nedre referensintervallsgränsen för unga friska. Även av andra skäl är troligen inte nedre referensintervallsgränsen för S-Epo (för respektive metod) optimal som beslutsgräns för diagnosen PV. Varning har också framförts för att hysa alltför

stark tilltro till S-Epo som diagnostiskt kriterium för PV på grund av den rapporterade relativt höga frekvensen av normala och i vissa fall t.o.m. förhöjda Epo-värden vid säkerställd diagnos [9, 11-13].

Vår slutsats är att den begränsade diagnostiska sensitiviteten av S-Epo för PV till största delen beror på markörens egenskaper och inte på bristande kvalitet i mätmetoderna för denna.

För Equalis expertgrupp endokrinologi

Anders Isaksson (ordförande), Carina Ankarberg-Lindgren, Charlotte Becker, Göran Brattsand, Martin Carlsson och Mattias Karlman

För Equalis

Gunnar Nordin (VD)

1. Birgegård G, Samuelsson J, Weiss-Bjerrum O, Andreasson B, Hägglund H. 2017. Stora problem med S-erythropoietin i MPN diagnostik. *Oss Hematologer Emellan*, 1, 11-12
2. Ancochea et al. 2014. The role of serum erythropoietin level and jak2 v617f allele burden in the diagnosis of polycythemia vera. *Br. J Haematol*, 167, 411-17
3. Rapport från FDA. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k052223.pdf
4. Owen W E et.al. 2014. Multisite evaluation of a monoclonal IMMULITE erythropoietin immunoassay. *Clin Biochem*, 47, 216-19
5. Mossuz P. 2006. Influence of the assays of endogenous colony formation and serum erythropoietin on the diagnosis of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 32, 246-50
6. Mossuz P et al. 2004. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica*, 89, 1194-98
7. Messinezy M et al. 2002. Serum erythropoietin values in erythrocytosis and primary thrombocythemia. *Br. J Haematol*, 117, 47-53
8. World Health Organization (WHO) Diagnostic Criteria for Primary Myelofibrosis (PMF), Polycythemia Vera (PV), and Essential Thrombocythemia (ET). <http://www.mpnconnect.com/pdf/who-diagnostic-criteria-myelofibrosis.pdf>
9. Barbui T et al. 2016. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood rev.*, 30, 453-59
10. Pasqualetti, P and Casale, R. 1996. Circadian rhythm of serum erythropoietin in healthy subjects. *Riv Eur Sci Med Farmacol*, 18(3), 91-3
11. Silver R T et al. 2013. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*, 122(11), 1881-86
12. Tefferi A. 1999. Diagnosing polycythemia vera: a paradigm shift. *Mayo Clin Proc*, 74(2), 159-62
13. Tefferi A et al. 2013. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 27, 1874-81

Svar Equalis brev

Nordiska MPN-gruppen och SFH skrev i december 2016 ett formellt brev till Equalis, klin-kem-laboratoriernas samarbetsorgan för kvalitet i lab-analyser.

Vi påvisade där den otillfredsställande funktionaliteten hos de i Sverige använda Epo-bestämningsmetoderna och bad om hjälp att förbättra situationen. Det är ett djupt otillfredsställande (icke-)svar som Equalis givit som publicerades i detta numret av OHE.

Att Epo-bestämningar på senare tid haft ett lägre prediktivt värde i PV-diagnostiken än tidigare är väl känt för hematologer i Sverige. Med hjälp av det nya blodcancerregistret kunde vi också visa detta i siffror. 20 % av nydiagnosticerade PV-patienter där S-Epo tagits hade normala Epo-värden. I skrivelsen till Equalis redovisade vi också en kvalitetsstudie vid genomfört via NMPN, där de två i Norden dominerande Epo-bestämningsmetoderna jämfördes. Av denna framgick att S-Epo var inom referensområdet i 25 % av säkra PV-fall före behandling med den ena metoden, i 40 % med den andra. De två metoderna uppvisade 38.5 % skillnad för medelvärdena på patienter med S-Epo lägre än 5 U/L. Det är sensitivitet och precision i just detta låga område som är avgörande för metodens positiva prediktionsvärde för PV-diagnosen. Detta har tidigare inte undersökts för de i Norden använda metoderna.

I sitt svar kommenterar Equalis över huvud taget inte denna studie, som trots det begränsade provantalet ger mycket tydliga resultat. Anser Equalis att det är accep-

tabelt att de två metoderna, trots samma nedre referensvärde (3U/L) skiljer sig åt med 38.5 % i det viktiga området <5 U/L? Eller att den ena metoden missar diagnosen hos 25 % av säkra PV-fall, den andra hos 40 %?

I sin litteraturgenomgång, som syftar till att avgöra om det är metoderna eller Epo-variationerna som orsakar att många PV-patienter uppvisat normala S-Epovärden tar Equalis sina siffror för variationen i precision inte från originalarbetena utan från en översiktsartikel av P Mossuz (2006) som redovisar att två studier genomförda med samma assay fått stor skillnad i specificitet (64 vs 87 %), men undviker att redovisa ett flertal andra studier med värden över 90 %. Genomgående har Epo-metodens förmåga att skilja mellan PV och andra erytrocytoser visats vara mycket hög.

Vår poäng var att metoderna måste ha god sensitivitet och precision i det låga området för att ge ett högt prediktivt värde i PV-diagnostiken, och att en rad studier genomförda med sådana metoder visat att det är möjligt, samt att de använda metoderna har allvarliga brister. Det är beklagligt att Equalis undviker kvalitetsfrågan och via en ytlig litteraturgenomgång förlägger problemet till en variation i Epo-nivåerna hos säkra PV-fall. Den hjälp att påverka laboratorierna i valet av bestämningsmetod vi efterfrågat uteblev helt.

För NMPN och SFH
Gunnar Birgegård, Professor emeritus, Uppsala

Borta bra men HEMA är bäst

Det var för många år sedan jag fick möjligheten att prova på ett arbete inom läkemedelsindustrin som medicinsk rådgivare i ett amerikanskt företag med inriktning på infektion, hematologi och onkologi. Det är glädjande för mig att få dela med mig några av mina tankar och erfarenheter från perioden. Eftersom jag inte är en framgångsrik skönlitterär författare ber jag att få skipa delen med kvittrande fåglar och blomstrande trädgårdar. Istället baserar jag min beskrivning på frågor som jag får från mina kollegor om just min erfarenhet inom industrin.

Inte bara en medelålderskris

Det är nog inte av bara en tillfällighet att alla kollegor som flyttar till industrin gör det kring 40 eller 50 års åldern. Som nybliven specialistläkare och oftast nydisputerad har man förmånen att ha en fantastisk variation i sin arbetsdag där möjligheterna för kliniskt arbete, ledarskapspositioner, forskning inklusive postdoc, kandidatundervisning, schemalagd komplexitet, kongressresor och lokala fortbildningsaktiviteter är enorma. Man vill ändå, just i denna ålder och vid denna tidpunkt i sin karriär, utforska andra utmaningar med möjligheter till utveckling med helt annorlunda arbetsuppgifter hos en ny arbetsgivare. Inom sjukhusvärlden är man van att vara lojal, arbeta hårt och arbeta extra. Belöningen är oftast kritik att mer behöver göras och nya arbetsuppgifter behöver läggas på. Positiv feedback lyser med sin frånvaro. Man blir kontaktad av de så kallade "head hunters" och får erbjudanden om andra jobb. Dessa arbetsförmedlare är experter på att få fram dina prestationer och dina positiva drag. Man blir smickrad och får känslan/övertygelsen att man förtjänar mer och man egentligen INTE är helt ersättningsbar. Många av mina kollegor flyttade samtidigt till läkemedelsverket eller läkemedelsindustrin som en protest mot rådande arbetsmiljö med oändliga omorganisationer, sammanslagningar av kliniker och mot hysterin att leta nya arbetssätt oavsett om det blir bättre eller sämre för arbetsmiljön. På jakten efter förändringar glömmar man oftast bort vad det egentligen var som skulle förbättras. Vår arbetsgivare har inga som helst planer för att behålla eller att locka tillbaka kompetenta kollegor som lämnar kliniken. Erfarna kollegor inom forskning och inom



olika diagnosgrupper har svårt att lämna ifrån sig delar av ansvar och engagemang. Våra internationella ansikten per diagnosgrupp inom hematologi och onkologi har varit samma kollegor de senaste 20 åren. Inga ersättare finns och några "kupp försök" orkar ingen med. Ledande universitetssjukhus har frångått en hel generation av superkompetenta nyblivna överläkare och docenter som skulle blivit hematologins, patologins och onkologins nutid och framtid. Deras frånvaro ersätts med oerfarna lojala kollegor och timanställda pensionerade experter.

Inte bara en billig arbetskraft

Inom läkemedelsindustrivärlden har vi som svenska läkare ett utomordentligt bra rykte, vilket förklarar alla samtal och e-mail som kollegor landet runt får från "head hunters" med erbjudanden om jobb. Det handlar huvudsakligen om kvalitet och kompetens, även om ekonomin kan spela en sekundär roll. Jämfört med andra ledande länder inom forskning och hematologi är

svenska läkare lågavlönade. Med den ersättningen man erbjuder en svensk erfaren forskande överläkare kan man i bästa fall anställa en vikarie efter AT från Storbritannien eller USA. Förutom bra språk- och kommunikationskunskapar har svenska hematologer bra erfarenhet inom forskning, klinik och pedagogik, vilket behövs för att leda en arbetsgrupp som medicinsk rådgivare eller medicinsk chef. Många av de kollegor som har valt att fortsätta sin karriär inom industrin har idag ledande positioner i Europa eller USA och en del har fått möjligheten att flytta vidare till internationella vårdorganisationer.

Vad är det som saknas?

Att arbeta inom läkemedelsindustrin är spännande och lärorikt för en hematolog så länge man bevisar sin kompetens och förtroende, och undviker inblandning i marknadsföringen. Arbetsuppgifter varierar en del beroende på vilka läkemedelsprodukter man arbetar med och vilken fas dessa produkter befinner sig i. En hel del resor, möten och internatutbildningar ingår, men man är sällan överbelastad eller stressad. Organisationen är alltid toppstyrd, men inom sitt område (oftast Sverige, Norden eller en del av EU) har man en hel del frihet när det gäller val av medicinsk information, utbildningsaktiviteter, val av studiecentra, prövarinitierade studier och samarbete med kollegor. Som hematolog har man en ledande position, och synpunkter och förslag som kommer från dig respekteras och förs vidare. Arbetet är rent administrativt med en hel del interaktioner internt och externt. Efter ett tag börjar man sakna någonting som egentligen är mycket svårt att precisera. Är det gemenskapen i klinikens fikarum? Den direkta kontakten, interaktionen och feedbacken som man får från patienter dagligen? Lärorika fortbildningsaktiviteterna och patientdiskussioner med erfarna kollegor? Den fantastiska variationen i arbetsuppgifter som jag berättade om ovan? Eller en kombination av dessa. Dessutom börjar man undra om man egentligen kan kallas för en expert i hematologi när inte har träffat en enda patient med hematologisk sjukdom på mer än 2-3 år? Jag valde att söka mig tillbaka till hematologikliniken efter 2 års lärorikt arbete inom läkemedelsindustrin. Under den tiden lärde jag mig mycket om administration och ledarskap. Jag fick kontakt med fantastiska människor med intresse inom hematologi, både nationellt och internationellt. Det blev också en del forskningsträning genom arbete med studieupplägg, protokollskrivning, val av indikation och jämförande arm, och ansökningar till olika myndigheter, inklusive möten med bland annat läkemedelsverket eller motsvarande i andra länder. Jag är mycket glad att jag valde att komma tillbaka till sjukhuset och trivs nu mer med mina arbetsuppgifter. Blev lite ledsen när jag

lämnade tillbaka min tjänstebil (en svart ny Merca), men som plåster på såret fick jag leasa en nyare vit Merca och sedan en Volvo XC90 via landstinget med löneväxling, vilket är "fett kul".

Vågar man göra om?

Detta blev en arbetslivserfarenhet som jag inte alls ångrar. Jag kan rekommendera mina "yngre" kollegor att pröva på det under 2-3 år, eller längre, beroende på intresse och val av karriär. Samtidigt är det viktigt att känna till att det skett en del förändringar i arbetsklimatet inom industrin. På grund av de ökande restriktioner som införts gällande kommunikationen mellan industrin och sjukvården har de flesta företagen bantat ner sin marknadsföringsavdelning och börjat lasta över motsvarande marknadsföringsuppgifter på medicinska avdelningar. En tråkig utveckling, tycker jag. Personligen är jag mycket tveksam om man framöver kan trivas med ett arbete som medicinsk rådgivare (Medical Advisor), medicinsk chef (Medical Director) eller studieledare som monitor. Samtidigt anar man en ny positiv utveckling internationellt med ökande behov till hematologer med klinisk och forskningserfarenhet. Många företag har nu förstått att registreringen av en ny produkt inte automatiskt betyder att vi kommer att använda den. Man behöver handledning redan under initiala fasen av utvecklingen av ett läkemedel för val av indikation, subgrupper som kan ha nytta av medlet (medical need), val av rätt studieupplägg, rätt jämförande arm och även val av rätt land att göra studien i. Man behöver också hjälp med prognostisering av användningen av ett läkemedel med tanke på snabbt växande konkurrerande produkter och behandlingsmöjligheter. För detta uppdrag behöver de personer som kallas "Medical Lead" med stor medicinsk erfarenhet och forskningsintresse. Mycket mer spännande arbete, tycker jag. Vill ändå påminna att "borta är bra men HEMA är bäst".

Honar Cherif, Hematologiska kliniken, Uppsala

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 Rd 10⁻⁵

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 

Rapport från EHA

– få svenska bidrag

Under kongressen rapporterades vad jag uppfattade inga absolut avgörande studier men givetvis många nya spännande resultat. Här kan nämnas den oerhört snabba utvecklingen av CRISPR tekniken. Bill Lundberg (Cambridge, USA, abstract 147, presidential symposium)

visade att genom att använda CRISPR/Cas9 har man framgångsrikt skapat genredigerat material som upregulerar HbF hos celler från både friska givare och patienter. Företaget har optimerat förutsättningarna för modifiering av HSPCs, även i klinisk skala i en GMP-kompatibel miljö, och visat potentiell säkerhet utan detekterbar redigering av gener "off-target". Dessa experiment stödjer vidareutvecklingen av specifika CRISPR/Cas9-strategier för HSPCs i syfte att behandla sicklecellanemi- och β -Thalasemipatienter. En annan mycket intressant studie av LCAR-B38M anti-BCMA CAR T celler presenterades av Wang-gang Zhang (Xián Kina). 22 patienter med refraktärt myelom hade inkluderats, varav två

diagnostiserades som plasmacellsleukemi. Medianåldern var 53,5 år. Kromosomala abnormiteter upptäcktes med FISH hos åtta patienter, varav två involverade p53. Elva patienter var trippelrefraktära (kemoterapi, proteasomhämmare och immunmodulerande läkemedel), 11 mot två tidigare behandlingar (kemoterapi och proteasomhämmare/immunmodulerande läkemedel) och fyra hade återfall efter autolog stamcellstransplantation. Medianantalet av infunderade CAR T-celler var $4,0 \times 10^6$ (intervall, 1,5-7,0) per kg. Median uppföljningen var 131 (29-327) dagar. I motsats till alla tidigare rapporterade resultat hade 100 % av patienterna uppnått ett objektivi-t svar. De första sex patienterna uppnådde CR med MRD-negativa flöden; 14 patienter uppnådde mycket bra partiella svar. Toxiciteten rapporterades vara låg. Av patent-skäl ville gruppen inte redogöra i detalj för konstruktio-

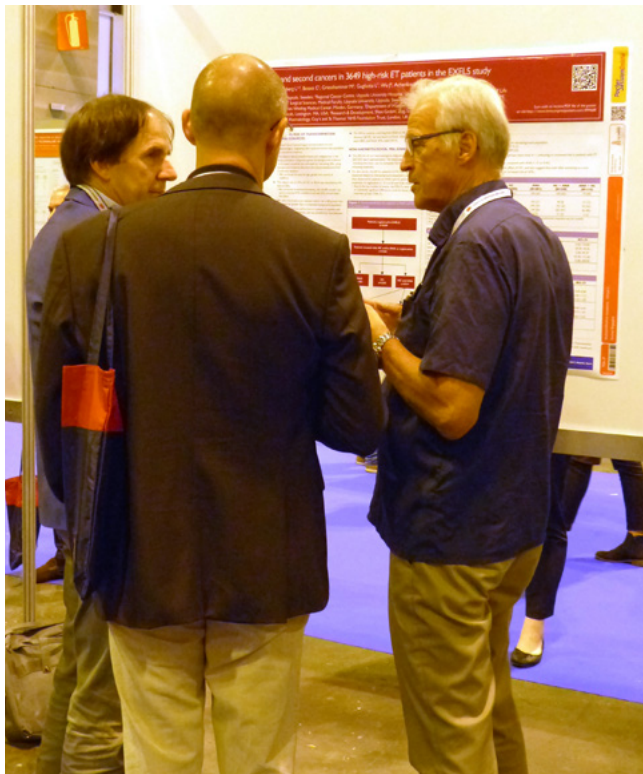
nen av sin CAR. Resultaten diskuterades intensivt, man kunde ana en skepsis mot resultaten pga att de kom från Kina, men vi bör alla minnas såväl retinolsyra och arsenik innan vi fäller för många negativa omdömen.



Tobias Svensson (Uppsala) rapporterade muntligt den viktigaste delstudien i sin avhandling. 128 behandlingsnaiva KLL-patienter från åtta hematologikliniker i Sverige randomiserades till vaccination med PCV13 (Prevenar13®, n = 63) eller PPSV23 (Pneumovax®, n = 65) efter stratifiering av IgG-nivåer och kliniskt stadium (Rai). Blodprover för utvärdering av immunsvaret erhöles före och vid en och sex månader efter vaccination. Analyser för var och en av de 12 pneumokockserotyperna gemensamma för PCV13 och PPSV23 utfördes genom opsonofagocytisk analys (OPA) och ELISA. PCV13 framkallade ett bättre immunsvaret än PPSV23

hos 10/12 serotyper en månad efter vaccination och för 5/12 serotyper sex månader efter vaccination, uppmätt med OPA. Medelkoncentrationer av serotypspecifika IgG-antikroppar efter vaccination med PCV13, var högre än de som framkallades av PPSV23 i hälften av de gemensamma serotyperna, både efter en och sex månader. Andelen patienter med bra respons, definierat som respons hos 8 av 12 vanliga serotyper enligt fördefinierade svarskriterier, var högre hos PCV13-mottagare än hos PPSV23-mottagare efter en månad (40 % mot 22 %, p = 0,034) såväl som efter sex månader (33 % mot 17 %, p = 0,041). PPSV23 utlöste aldrig ett bättre immunsvaret för någon av serotyperna än PCV13, oavsett analys. Negativa prediktiva faktorer för vaccinationsrespons var hypogammaglobulinemi och lång sjukdomsduration. Båda vaccinerna tolererades väl.

Panagiotis Baliakas (Uppsala) rapporterade muntligt en studie av betydelsen av komplex karyotyp (CK) vid KLL. Analysen gjordes oftast inom ett år från diagnos. 3322 KLL och 258 monoklonala B-cellymfocytos (MBL) patienter analyserades. Enligt den nuvarande definitionen för CK, dvs ≥ 3 strukturella och/eller numeriska avvikelser, uppvisade 381/3580 fall (11 %) CK. CK var signifikant associerad ($p < 0,05$) med manligt kön, avancerat kliniskt stadium (Binet B/C), omuterad KLL, del (13q), +12, del (11q) och TP53 abnormitet. Vid univariat analys var CK associerad med sämre OS (median: 11,5 år); CK var fortsatt signifikant även i multivariatanalys tillsammans med äldre ålder, Binet B/C, U-KLL och TP53abn. Gruppen gick vidare och bedömde relevansen av olika numeriska "cut-offs" för CK, samtidigt som man undersökte effekterna av typen av aberrationer (dvs strukturell kontra numerisk). CK-fall stratifierades till de med 3 ('låg-CK', $n = 200$, 52 %), 4 ('mellan-CK', $n = 82$, 22 %) och ≥ 5 ('high-CK' 99, 26 %) aberrationer. High-CK-fall skilde sig signifikant ($p < 0,05$) från de övriga två undergrupperna, genom högre förekomst av U-KLL och TP53abn (79 % respektive 57 %). Median OS var 5,1 år för hög-CK vs inte uppnådd för låg- och mellan-CK-grupperna ($p < 0,0001$). Slutligen identifierades också 46 fall (12 % av de med ≥ 3 aberrationer) som hade +12, +19 och andra numeriska och/eller strukturella abnormiteter och visade extremt indolent kliniskt förlopp (median OS ännu ej uppnått och endast 4 dödsfall vid median uppföljning på 5,2 år). När hög CK bedömdes som en oberoende parameter var den korrelerad med sämre OS i univariatanalys och behöll betydelsen även i multivariatanalys ($p = 0,012$) oberoende av de återstående parametrarna, inklusive klinisk stadium, U-KLL och TP53 status. I motsats till detta hade låg/mellanliggande CK ingen påverkan på OS, inte ens i univariatanalys ($p = 0,57$). CK definierad av närvaron av ≥ 3 numeriska och/eller strukturella abnormiteter bör således inte axiomatiskt anses vara ogynnsam vid KLL eftersom det uppenbarligen är en heterogen grupp med varierande kliniskt förlopp.



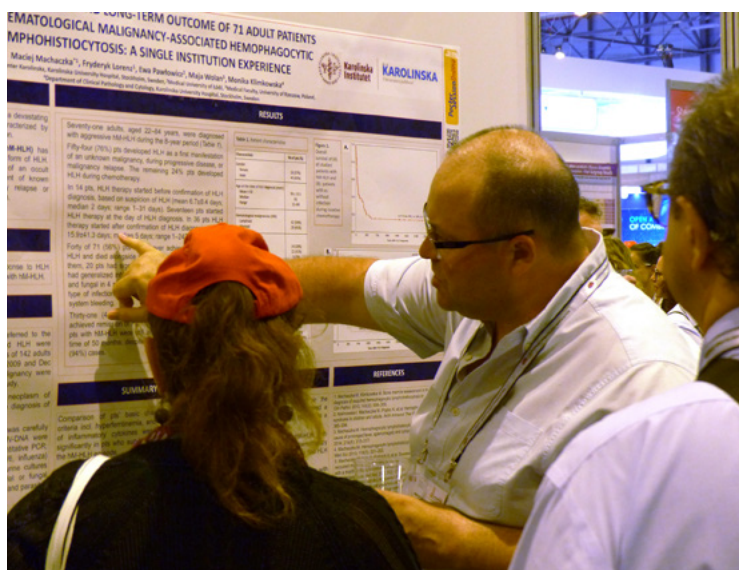
Gunnar Birgegård (Uppsala) har undersökt risken för AML och icke-hematologiska maligniteter hos patienter som behandlats med hydroxyurea/-karbamid (HC) eller anagrelid (ANA) i observationsstudie EXELS. Standardiserade incidensratios (SIRs) beräknades med användning av bakgrundsfrekvenser som hämtades från cancerincidens i fem kontinenter (CI5). Risken för AML efter studieinklusion uppskattades med kumulativ förekomst.

Minsta exponeringstid på 180 dagar användes för att utesluta sjukdomsprogression som en "confounding factor". 481 patienter hade ANA-behandling, 2305 hade HC-behandling och 674 hade behandlats med båda drogerna. Viktigt att observera är att medianåldern hos ANA-patienter var 51 år och 71 år hos HC-patienter, vilket gör att direkta jämförelser mellan medlen är svåra att göra. Ett hundra och sjuttiofyra fall av icke-hematologisk cancer, inklusive 35 fall av hudcancer, registrerades. SIR för

alla maligniteter var nära 1 för alla behandlingsgrupper, vilket indikerar liknande risker för bakgrundsbefolkningen. Detta är ett resultat som avviker från de data med ökade risker för en rad andra maligniteter som rapporterades på EHA 2016 från Malin Hultcrantz's grupp i ett större material med längre uppföljning. I den aktuella studien var SIR för patienter med HC-behandling högre än förväntat för all hudcancer, inklusive melanom, jämfört med den normala befolkningen och patienter på ANA (1,15 vs 0,45). När melanom uteslutes ändrades siffrorna endast marginellt. På grund av det låga antalet händelser var dock CI brett och ingen statistiskt signifikant skillnad uppstod mellan behandlingarna. Sjuttiosju AML-fall rapporterades; 39 AML-fall hittades i HC-gruppen (SIR 39,7), med ytterligare 20 AML-fall i gruppen som bytte från HC till ANA (SIR 91,5). Riskfrekvensen för AML hos patienter som bytte från HC mer än fördubblades (RR 2,30-2,52), oberoende av minsta exponeringstid. Inget AML-fall observerades i ANA-gruppen, 3 AML-fall sågs i gruppen som bytte från ANA till HC.

Maciej Machaczka (Stockholm) har studerat 71 vuxna patienter i åldern 22-84 år som diagnostiserades med aggressiv HLH associerade till hematologisk malignitet (hM-HLH) under en 8-årsperiod. Lymfoid malignitet diagnostiserades hos 42 patienter och myeloid malignitet hos 29 patienter. Femtiofyra (76 %) patienter utvecklade HLH som en första manifestation av okänd malignitet, under progressiv sjukdom eller återfall av sin malignitet. De återstående 24 % patienterna utvecklade HLH under kemoterapi. Hos 14 patienter startade HLH-terapi före bekräftad HLH-diagnos, baserat på misstanke om HLH (medel $6,7 \pm 8,4$ dagar, median 2 dagar, intervall 1-31 dagar). Sjuttionio patienter startade HLH-terapi vid HLH-diagnosdagen. 36 patienter startade HLH-terapi efter bekräftad HLH-diagnos (medelvärde $15,9 \pm 41,3$ dagar, median 5 dagar, intervall 1-242 dagar). Fyrtio av 71 (56 %) patienter med aktiv HLH dog, varav 20 hade tecken på progressiv malignitet, 16 patienter generaliserad infektion; bakteriell - 12 patienter, viral - 3 patienter, svamp - 4 patienter, vissa patienter hade mer än en typ av infektion, och 2 patienter fick blödning i centrala nervsystemet. Trettio (44 %) patienter svarade på HLH-terapi och uppnådde remission av HLH. Emellertid lever endast 13 av 71 (18 %) patienter med hM-HLH efter en median uppföljningstid på 50 månader, trots HLH-behandling i 67 (94 %) fall. Sannolikheten för överlevnad (OS) från 6, 12, 24 och 60 månader efter HLH-diagnos var 39, 20, 15

respektive 15 %. Patienterna som utvecklade hM-HLH med samtidig infektion under kemoterapi hade signifikant längre OS ($p = 0,03$) jämfört med patienter som hade HLH enbart orsakad av maligniteten.



Malin Hultcrantz

(Stockholm/New York) höll en uppskattad inbjuden föreläsning under MPN scientific working group sessionen om sina resultat från olika registerstudier vid MPN som vi har rapporterat om tidigare i OHE. Malin redogjorde för en ökad incidens av MPN bland släktingar till MPN patienter, men samma kliniska förlopp hos patienter där mer än en MPN patient finns i släkten jämfört med sporadiska fall. Vidare belyste hon den ökade risken av såväl trombos- som blödningssjukdomar vid MPN, en ökad risk för annan malignitet och infektioner, samt dödsorsaker vid MPN.



Tre reserapporter från ICML, Lugano 14-17 juni 2017

Uppfräschade lymfomkunskaer

Den varma luften slår emot mig när jag kliver av tåget i Lugano på tisdag eftermiddag.

Amplar med bouganvilla hänger i princip vid varje fönster och balkong. Palmbladen rör sig sakta i den svaga bris som smeker in från Luganosjön.

Det är nu 6 år sedan jag senast var på ICML i Lugano, så nu var det dags att fräscha upp lymfomkunskaerna.

Efter registreringen så letade jag och min kollega upp det hotell som var bokat.

Mannen, som uppenbarligen var hotellets ägare, smög omkring i hallen som om han ville vara osynlig. Min kollega och jag döpte snabbt om hotellet till Norman Bates Hotel och spekulerade mest om i vilket rum hans mor fanns i.

Jag inleder onsdagen med att lyssna på genomgången av den nya WHO-klassifikationen.

Flertalet diagnoskriterier är oförändrade men ex vid hårcellsleukemi så ska BRAF V600E-mutationen påvisas. "Nya" sjukdomar har lagts till som ex predominant diffust follikulärt lymfom med 1p36 deletion. Denna typ av follikulärt lymfom är oftast lokaliserat i ljumskarna och saknar BCL2 rearrangemeng.

Catherine Thieblemont, Paris, gick igenom aggressiva lymfom hos äldre. Aggressiva lymfom är den vanligaste subtypen hos de äldre och är ju för oss alla en utmaning att behandla på bra sätt. Jag tycker mig träffa på allt fler vitala och även somatiskt friska 85-åringar som också har en stark livslust. Hos äldre-äldre så är det nog så att R-CHOP blir för toxiskt och då kan man använda R-mini-CHOP istället som verkar vara mer tolerabelt.

Hon presenterade också material där man gett R-Bendamustine 120 mg/m² D1-D2 med 3 veckors intervall och 54 % gick i CR, 15 % PR. 31 % hade dock PD men regimen tycks trots allt vara ett bra alternativ och väl tolerabelt. Hon poängterade värdet av att använda någon typ av "comprehensive geriatric assessment" då detta underlättar att skapa en mer objektiv bild av patienten. Ett väldigt bra föredrag även om jag drabbades en smula utav självkritik att jag inte börjat använda CGA – som jag bestämde mig för att göra efter en föreläsning på EHA 2016. Får ta mig i kragen gällande detta.

Varje dag hade man, på förmiddagen, "Case Discussion". Jag passade på att lyssna på debatten mellan T.J.Kipps, La Jolla och M. Dreyling, Munchen. De diskuterade olika behandlingar hos patienter med Indolenta lymfom. Det var vissa skillnader mellan Europa och USA. Bl a gör man i USA plasmaferes på i princip alla patienter med WM och M-komp > 40 g/L; oavsett symtom. Man före-

drog att använda R-Vel-Dex som första linjens behandling medans vi i Europa mest använder DCR. I USA gör man också väldigt mycket mer PET även på indolenta lymfom jmf med vad vi gör i Europa. Detta gör ju att tankarna lätt fladdrar iväg och man börjar fundera på ersättningssystem för sjukvården och hälsoekonomi.

Jämfört med när jag var i Lugano första gången för ca 11-12 år sedan så har detta möte vuxit i deltagarantal rejält. Då var det endast 2 stycken föreläsningssalar men nu har det expanderat till 5 stycken. Favoritsalen var en gammal, genuin biograf som, tyvärr, sände sin sista film för ca 1 år sedan, och nu används bl a till föreläsningssal. Man hade också lyckats utmärkt med videosändningar från huvudsalen på Kongresscentrat till bion, vilket gjorde att det var lätt att vara kvar hela dan i samma lokal. Inte gjorde det saken sämre att det låg en utmärkt taverna runt hörnet där det gick att få en utsökt espresso när kaffetörsten satte in som värst.

Jag tackar SFH för stipendiet som gav mig möjlighet att åka på kongressen.

För er som inte varit med någon gång så kan jag bara säga – Åk 2019!

Vi ses i Västerås

Berit Johansson, Hematologen, Borås

Storcelligt B-cellslymfom

Så bjöds då åter en möjlighet att krypa in i en kongresslokal i mitten av juni för ett lymfomfrosseri där frågebuffén bl.a. inkluderade om det har blivit aktuellt att ge något annat än R-CHOP till patienter med storcelligt B-cellslymfom?

DLBCL är en mycket heterogen sjukdom. Ett sätt att sortera inom diagnosen är indelning efter Cell of origin (COO) – GCB eller ABC, där ABC har sämre prognos. Den prognostiska betydelsen av detta är mest förknippad med indelning baserat på genexpressionsanalys (GEP). Eftersom detta inte är generellt tillgängligt har man utvecklat algoritmer baserat på immunhistokemi. Indignerat konstaterar talare efter talare att man får acceptera immunhistokemisk diagnostik trots att diskrepansen relativt genexpressionsanalys ligger kring 30 % och att det finns variabilitet mellan bedömare. I ABC-gruppen finns en an-

rikning av patienter med överuttryck av BCL-2 och MYC - sk 'dual expressors'. De med genetiskt rearrangemang av BCL-2 och MYC, sk 'double hit', som har mycket dålig prognos efter R-CHOP behandling, tillhör oftare gruppen GCB. Båda dessa grupper har sämre prognos där huvudsakligen retrospektiva data kan antyda att det kan gå

bättre med mer intensiva behandlingar som DA-EPOCH-R eller Hyper-CVAD.

Som 'old news' relaterades också att några större fas-III-studier presenterades vid ASH 2016. CALGB 50303 inte kunde påvisa någon vinst med DA-EPOCH-R vs R-CHOP och GOYA-studien där G-CHOP inte heller kunde visa vinster relativt R-CHOP.

Ett likaledes mycket frekvent citerat arbete i de olika

dragningarna var också från ASH 2016 (<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90470.html>). En genomgång av 720 fall av DLBCL/PMBCL stadium II-IV behandlade med immunokemoterapi vid Mayo Clinic 2002-12. Mediantiden från diagnosdatum till behandling var 14 dagar. De som behandlades inom 14 dagar från diagnos hade signifikant sämre Event Free Survival vid 24 månader relativt gruppen som behandlades senare (44 % vs 28 %), vilket var signifikant även efter att man justerat för IPI eller aalPI. Skillnaden förelåg även inom GCB och ABC gruppen enligt immunhistokemi. De med fördröjd terapi var äldre och oftare kvinnor. Man konkluderar att det finns en risk för inklusionsbias i studier som kräver förlängd utredning gällande exempelvis subtypning av DLBCL där de fall som är bärare av allvarliga prognosmarkörer selekteras bort. Den bättre prognosen hos de som kan vänta med behandling och därmed inkluderas har en lägre event rate, vilket dessutom innebär "loss of statistical power" på ca 10 %. Man pratade om hur detta bör påverka designen av kommande studier och tolkningen av äldre studier med stundtals något förvirrande resultat av prognostiska markörer.

Olika subgrupper av DLBCL skulle kunna ha nytta av specifik behandling. I en fas 1-studie har man t.ex. sett att ABC-gruppens prognos tycktes förbättras av tillägg med Bortezomib. Förhoppningen var därför att detta kunde reproduceras i den stora REMoDL-B-studien där totalt 1076 patienter registrerades. Analys av COO enligt GEP på parafinbäddat material genomfördes under cykel 1 med R-CHOP med resultat: GCB n = 475 (44.1 %); ABC n = 244 (22.7 %); unclassified (U) n = 199 (18.5 %); no profile



n = 158 (14.6 %). Framgångsrikt GEP-analyserade patienter randomiserades sedan mellan R-CHOP med eller utan tillägg av Bortezomib 1,3 eller 1,6mg/m² dag 1 och 8 i cykel 2-6. På så vis kunde man snabbt komma igång med behandlingen utan risk för den bias som beskrivits ovan, vilket var en framgång för studien. RB-CHOP gav ingen förvärrad hematologisk toxicitet, men Grad ≥ 2 neuropati inträffade hos 20.7 % RB-CHOP vs 12.5 % R-CHOP. Tyvärr såg man ingen signifikant vinst på PFS vid 30 månader med behandlingstillägget utom i en subgruppsanalys för den lilla gruppen ABC med låg IPI.

Ytterligare försök att förbättra prognosen för Non-GCB DLBCL pågår genom en US intergroup studie (E1412) och en internationell fas-III-studie (ROBUST) där man undersöker effekten av Lenalidomid-tillägg till R-CHOP - "R2-CHOP", samt en studie med tillägg av Ibrutinib (PHOENIX).

Tazemostat är en hämmare av en epigenetisk regulator EZH2. Den är inte helt sällan muterad vid lymfom, särskilt FL och DLBCL av GCB-typ (upp till ca 10-20 %). Effekten av Tazemostat som behandling för FL och DLBCL i en fas-II-studie visar måttligt inspirerande responsgrader för grupperna i stort, men i gruppen med muterat EZH2 är responsgraden mycket lovande (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_3/full, 170809)

Som ett annat exempel nämndes den lovande effekt man sett av Larotrectinib (en TRK-inhibitor) vid skilda tumörtyper (ORR 78 %) redovisat vid ASCO nyligen. TRK-mutationer finns beskrivet i låg frekvens hos väldigt många olika tumörtyper.

Man kan tänka sig att det i framtiden blir vanligare med studier där en grundbehandling (som R-CHOP) kompletteras på varierande sätt med en experimentell drog baserat på allt mer avancerad subgruppering, eller att studier görs baserat på förekomst av påvisade genetiska avvikelser eller aktivitet i "pathways" snarare än morfologisk tumörtyp.

Det talades i en rad sammanhang om immunterapi under mötet. Som kollegan Simonsson redovisar i sin reserapport har CAR-T-celler använts med påvisad effekt vid DLBCL.

Vid PMBCL kan inte sällan avvikelser ses i locus 9p24, vilket ger överuttryck av PDL1 och PDL2. Det öppnar upp för behandling med PD1-hämning och interimsdata från fas-II-studien KEYNOTE-170 visade ORR på 35 % bland 33 patienter med relapserat/refraktärt PMBCL, som fallerat eller ej var tillgängliga för högdosbehandling.

Att utvecklingen går framåt blir tydligt i den svenska registerstudien av 7114 patienter i lymfomregistret mellan 2000-2013 (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_117/full). Man analyserade "loss in expectation of life" hos patienter med DLBCL baserat på ålder och IPI, samt med begränsning på de som överlevt 2 år efter behandling. Hos yngre 2-årsöverlevare såg man ingen LEL hos de nyligen diagnostiserade. Bland äldre 2-årsöverlevare fanns en mindre, men signifikant LEL. Man ser en tydligt minskande LEL i alla grupper, men LEL är fortfarande substantiell hos yngre högriskindivider. LEL är förhållandevis låg hos äldre.

Det visar sig sammantaget fortfarande svårt att förbättra resultaten av R-CHOP-21 för denna sjukdomsgrupp generellt. Det kan snart finnas underlag för att bedöma nyttan av olika typer av tilläggsbehandlingar så som ibrutinib, lenalidomid eller immunterapi mot specifika subgrupper med ett tilltagande behov av mer avancerad diagnostik.

Varmt tack till SFH för resestipendiet!

Mikael Olsson, Varberg

CLL

Mycket nöjd konstaterade jag hösten 2016 att nästa Luganomöte EJ skulle sammanfalla med midsommar och började planera. Jag var mycket imponerad av ESO kursen 2013 i Ascona (som föregår Luganomötet varje gång det hålls, rekommenderas!). Därför förväntansfull på själva konferensen.



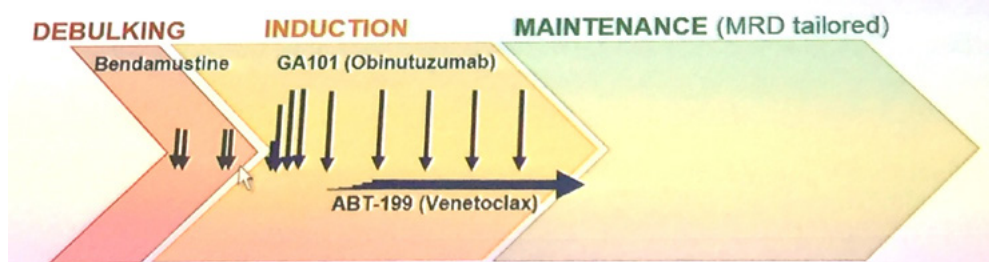
Eftersom vår mottagning är med i CLL-13 studien sedan våren 2017 var det extra intressant att höra presentationen av CLL2-BAG TRIAL från tyska CLL gruppen (GCLLSG). Detta är en prospektiv öppen fas-II studie i vilken det ges sekventiell terapi med bendamustin (B), obinutuzumab (G) och venetoclax (A). B för "debulking" (om lymfocyter $>25 \times 10^9/L$ och/eller Igll $>5cm$) följt av G och A för induktion och underhåll tills MRD neg eller totalt 24 månader. Patienterna utgjordes av "all-

comers" ("fit and un-fit", terapinaiva (TN) eller R/R KLL). Av 66 patienter var 34 terapinaiva och 29 R/R KLL med median 2 tidigare terapier (1-8). 3 togs ur analys; 2 R/R dog av sepsis. 1 TN pga toxicitet. Medianålder var 59 år, CIR 2 (0-14), 19 % del(17p), 24 % del(11q).

Två cykler B följdes av induktion G i cykel 1 och tillägg av A i cykel 2 i vaksam upptitrering, totalt 6 cykler. I underhållsfas dagligt intag av A med G var 3:e månad.

CLL2-BAG:

Induction with obinutuzumab and venetoclax



ORR var 97 % efter induktion, 6 pat CR/CRI, 19 pat obe-kräftad klinisk CR/CRI, 36 PR. Fem laboriemässiga TLS men ingen klinisk. 69/83 SAE var relaterade till studiepreparaten och 80 % av dom var grad 3-4, de flesta uppstod under induktionsfasen hos R/R patienter varav en fatal.

PFS vid 15 månader var 100 % för TN patienter och 83 % för R/R patienter. MRD negativiteten i blod är högst imponerande, 91 %, att jämföra med 63 % respektive 62 % för FCR och BR, samt 3 % för R-Leukeran.

HD18 presenterades av P. Borchmann i vilken man studerar om tillägg av MabThera till eBEACOPP hos advanced-stage HL PET-2-positiva patienter förbättrar utfallet. I 3-års data sågs ingen skillnad med respektive utan Mabthera, vilket står sig med 5 års uppföljning.

J.Trotman presenterade uppdaterade data från RATHL studien. De 84 % som blev PET-neg efter 2 ABVD randomiserades till ytterligare 4 cykler antingen ABVD eller AVD.

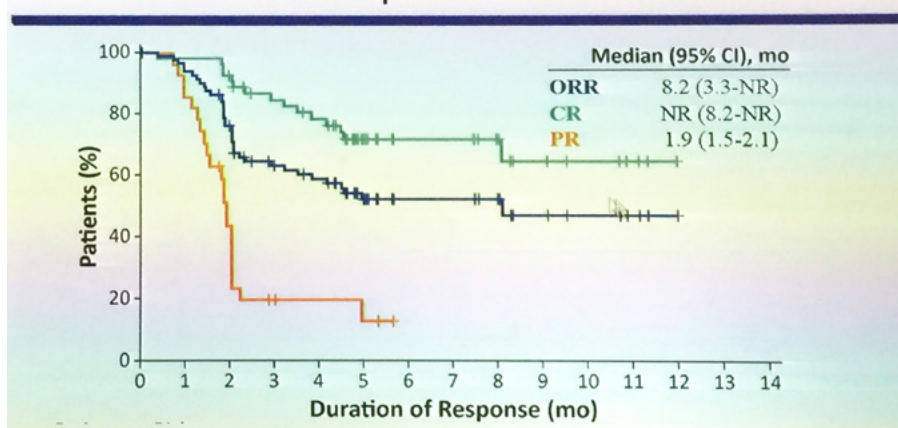
PFS vid 3 år var 85,4 % för ABVD och 84 % för AVD. Skillnaden på 1,2 % ligger inom den predefinierade non-inferiority marginalen på 5 %. PFS vid 5 år var 82,7 % och 80,6 %, OS 95,3 % och 95,0 % för ABVD respektive AVD. Konklusionen blev att det är säkert att avstå från bleomycin hos PET2-neg patienter i påföljande cykler.

ZUMA-1 som presenterats som "late breaking abstract" under ASH 2016 kom nu med uppdaterade resultat. Detta är en studie med kemorefraktära DLBCL/PMBCL/FL som behandlats med CAR-T celler. Medianduration av respons var 8,2 månader i hela gruppen efter medianuppföljning på 8,7 månader. Hos patienter med CR var medianduration ej nådd medan den för patienter i PR endast var 1,9 månader.

Stort tack till Svensk Förening för Hematologi för resestipendiet!

Carl Simonson, Hematolog Hallands Sjukhus Varberg

Duration of Responses At a Median Follow-Up of 8.7 Months



In relapsed or refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL) and r/r systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), as demonstrated in two phase 2, single-arm, open-label trials (N=102 for HL and N=58 for sALCL)^{1,2,3}

CD30 TARGETED

In r/r HL post-ASCT^{1,2}:

75%
ORR

33%
CR

5 years
41%
estimated OS rate
(95% CI: [31%, 51%])
40.5 months median OS (95% CI: [28.7, 61.9], median observation time of 35.1 months)²

In r/r sALCL^{1,3}:

86%
ORR

59%
CR

4 years
64%
estimated OS rate
(95% CI: [51%, 76%])
(median observation time of 46.3 months)³

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al. Poster and abstract no. 2736 presented at American Society of Hematology, December 2015; Orlando, FL, USA.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at American Society of Hematology, December 2014, San Francisco, CA, USA.

• Ny indikation för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.¹

• Nu 5 års överlevnadsdata

41% överlevnad (95% CI:31%-51%).^{1,2,3}

• Upprepad behandling

Studier visar att Adcetris kan användas vid upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på Adcetris behandling (CR och PR).¹

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikroppskonjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 5 juli 2017



ASCO 2017, en slags reserapport

ASCO, kan det vara något för en hematolog? Efter en viss tvekan bestämde jag mig och jag ångrar mig inte. Även ur en strikt hematologisk synvinkel innehåller mötet mycket intressant och vissa forskargrupper verkar fokusera på att rapportera på ASCO hellre än på ASH. Detta skulle kunna bero på den stora massmediala exponering som mötet får med dagliga inslag i nyhetssändningar. Hela Chicago var dessutom fullt-petserat med reklamaffischer för olika läkemedel och det var också framträdande i TV-reklamen.

Något som möjligen skulle avskräcka från mötet är dess storlek men organisationen var utmärkt och det var lätt att hitta de områden man var intresserad av. Det var också intressant att konstatera att problemen för klinisk forskning är likartad för väldigt många diagnoser med stark styrning från industrin vilket leder till ganska stereotypt upplägg av studierna. Mönstret som framträder är att även för solida tumörer så görs i USA främst fas-II studier möjligen för att FDA blivit alltmer generöst att godkänna nya läkemedel med denna design. Det nya medlets förtjänster jämfört med annan behandling blir därmed osäker. I Europa genomförs de tidsödande fas-III studierna vars resultat riskerar att tappa i relevans under studiens gång. De riktigt djärva hypotesdrivna studierna blir svåra att göra då företagen av förklarliga skäl inte vill riskera att stå med negativa resultat. Man förde också fram att biomaterial samlades i för liten omfattning vilket hämmar translationell klinisk forskning.

Någon riktig hematologisk kioskvältare noterade jag inte. Inom mitt eget område, myelom, var det fortsatt

relativt mycket fokus på autologa stamcellstransplantationer. Sergio Giralt från Sloan Kettering memorial Hospital presenterade data och argumenterade för mer ASCT för äldre patienter. Detta kan man naturligtvis tycka är rimligt men samtidigt är det då knepigt att förstå varför bara ca 25 % av patienter under 65 år med myelom genomgår ASCT i USA. Det kan ha att göra med att en del sjukförsäkringar är knutna till att man måste behålla sitt jobb under sjuktiden men enligt en del amerikanska kollegor säljs behandlingen helt enkelt inte in till patienterna. Försöken att hitta myelomets R-CHOP fortsätter och många har funderat på daratumumab, carfilzomib, lenalidomid och dexametason. En liten fas Ib studie från USA visade att det är möjligt att ge kombinationen, alla svarade och VGPR var >86 %. Dock dröjer det länge innan överlevnadsdata kommer att vara mogna.

Ett exempel på riktigt lång uppföljningstid var den tyska studien StIL som jämförde R-Benda mot R-CHOP vid indolenta lymfom med en medianuppföljning på nära 10 år. Designen var en öppen fas-III studie med 420 patienter inkluderade. ORR var närmast identisk i båda armarna, lite drygt 90 %, men det var fler i CR, ca 40 mot 30 %, till R-Benda's fördel. Den stora och imponerande skillnaden förelåg i PFS, 69,5 mot 31,2 månader. Däremot översatte sig detta inte till en skillnad i total överlevnad, 10 års OS 70,3 % mot 66,3. I stort sett alla som progredierat efter R-CHOP fick R-Benda som andra linjens behandling vilket kunde vara en delförklaring.

Ett läkemedel som tilldrog sig uppmärksamhet inom flera områden var venetoclax vilket visat har effekt för

patienter med deletion 17p vid olika sjukdomar. Positiva resultat presenterades för patienter med myelom, KLL, mantelcellslymfom men också AML och bröstcancer.

Eftersom överlevnaden vid kronisk myeloisk leukemi idag är utmärkt är det sannolikt så att allt fler av oss får frågor från patienter angående graviditet och KML. En expertgrupp har funderat på detta och deras konsensus var att patienten bör ha uppvisat MMR i minst två år och behandlingen med TKI bör avslutas minst en månad innan patienten försöker bli gravid. Grunderna för dessa rekommendationer är att risken för progression är högre vid kort tids MMR och TKI har visat sig ha teratogena risker.

Lite udda studier piggar ju alltid upp efter långa dagar med konfidensintervall, signifikanser och molekylära mönster och till den kategorin studier får man väl föra en amerikansk dito som undersökt om on-line yoga kan lindra symtombilden vid myeloproliferativ sjukdom. I avsaknad av kontroll kan man väl säga att det kanske fungerar men som författarna så klokt framförde bland sina konklusioner: man behöver göra en randomiserad (dubbelblind?) studie innan man vet något säkert. Helt biverkningsfritt verkade det inte vara, i alla fall för de med uttalad splenomegali.

Ulf-Henrik Mellqvist, Borås



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. Datum för senaste översyn av SPC: 08/2016.

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. Kromoblastomycosinfektion 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 kemo-terapi 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 (HSCIT) som genomgår högdos immunosuppressiv 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, pimoizid, 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

Reserapport ESH, Paris

”Clinical updates on Multiple Myeloma”

Under tre intensiva dagar deltog jag i en uppdatering av plasmacellssjukdomar. Utbildningen var placerad till centrala Paris med de bästa förutsättningar avseende lokaler och boende.

Jag är specialist i hematologi sedan några år tillbaka. Med universitetssjukhusets för mig alltmer nischade arbetsuppgifter och med en imponerande utveckling av nya läkemedel inom plasmacellssjukdomar kände jag att det var dags uppdatera mig i ämnet.

Inledningsvis belystes biologin: från MGUS via myelom och senare mot plasmacellsleukemi. Den klonala evolutionen beskrevs och hur vi blivit skickligare att identifiera högrisk MGUS respektive högrisk asymtomatiska myelom. Våra förbättrade möjligheter att prediktera prognos och introduktionen av effektivare läkemedel med mindre toxicitet har lett till nya diagnostiska kriterier. Till den klonala populationen på >10% plasmaceller och endera CRAB-kriterium finns nu biokemiska markörer: > 60 % klonala plasmaceller i benmärgen, >1 lesion på MR och FLC kvot >100 som ska kunna identifiera en subgrupp med hög risk (80% på 2 år) inom asymtomatiska myelom där man med tidig intervention tror sig kunna skjuta upp progress av sjukdom och förlänga överlevanden.

I sammanhanget krävs sofistikerade genetiska analyser (bl.a. next generation sequencing, flödescytometri, masspektrofotometri) för att både prognostisera och styra behandling av myelom. Och när jag precis känt

mig övertygad att tidig intervention var viktigt så ställde sig den erkände myelom experten B. Barlogie från Mount Sinai Hospital och lyfte ett varnandes finger att många studier är företagsstyrda mot att expandera behandlingsområdet: ”I do not shoot until I see the big beast, and then I shoot with the bazooka”.

Vidare fick jag mig en värdefull uppdatering kring MGUS med associerade njurkomplikationer, POEMS syndrom, amyloidos, fördelar och begränsningar med datortomografi respektive magnetkameraundersökning vid myelom, expertpanelens rätt så pessimistiska syn på allogen stamcellstransplantation, värdet av konsolidering efter autolog stamcellstransplantation och hur man kan se på singel eller tandem autolog stamcellstransplantation.

Spännande var uppdateringen om antikropparna som kommit eller är på väg in i kliniken och som kommer ge oss kliniker värdefullt tillskott i framför allt refraktär behandlingssituation. Slutligen fick vi oss en uppdatering om de lovande studier som pågår med ”immune check point” läkemedel, cellterapi och Bite-antikroppar. Myelomdoktorn har en spännande framtid att se fram emot.

Jag vill slutligen tacka svensk hematologisk förening vars stipendium möjliggjorde mitt lärorika deltagande vid ESHs uppdatering om myelom. Hoppas fler svenskar får möjlighet att närvara vid dessa utmärkta utbildningstillfällen.

Christian Kjellander, Hematologiskt Centrum Karolinska

Reserapport

14th International MDS Symposium, Valencia

MDS symposiet som vartannat år anordnas av International MDS Foundation samlar gräddan av MDS-forskare från hela världen, oftast på trevliga orter – allt från Nagasaki till Washington. Det tämligen nätta formatet med omkring 1000 deltagare gör att det är lätt interagera med föreläsarna och att lära känna andra inom MDS-området. Denna gång stod Guillermo Sanz & co för värdskapet i (svensk)sommarvarma Valencia, med en medeltida stadskärna blandad med futuristiska byggnader designade av Turning Torso-arkitekten Santiago Calatrava.

Som brukligt senaste åren kretsade en stor del av kongressen kring genetik. Ellie Papaemmanuil från Sloan-Kettering uppdaterade oss om arbetet med Molecular-IPSS, det nya prognostiska systemet som syftar till att bena ut den prognostiska betydelsen av mutationer i olika kombinationer. I dagsläget har prover på omkring 7000 patienter samlats in och glädjande nog kommer ca 1000 av dessa från Sverige – dels från Karolinska Universitetssjukhuset lokala biobank men även från den populationsbaserade Nationella Biobanken för MDS som sedan juni 2013 samlar in blodprov på alla nydiagnostiserade patienter med MDS.

Maria Creignou från Karolinska presenterade vår gemensamma poster om den Nationella Biobanken för MDS, där vi hittills inkluderat 605 patienter som alltså kommer att sekvenseras av Ellie i New York, och där vi har hämtat in kliniska data från INCA-registret. Vi skissar nu på olika studier i samarbete med Elisabeth Ejderblad och Daniel Moreno i Uppsala, som jobbar med data från INCA-MDS. Vi hoppas att våra populationsbaserade data och länkat med information från olika register kommer utgöra en källa för flera spännande projekt.

På behandlingsfronten nästan inget nytt, men Uwe Platzbecker från Dresden fördjupade tidigare rapporterade data om luspatercept som har potent aktivitet vid transfusionskrävande MDS-RS och där den uppföljande MEDALIST-studien (fas 2) precis uppnått sitt inklusionsmål. Stein från Sloan-Kettering uppdaterade oss om

IDH2-hämmaren AG-221 där högrisk MDS-patienter hade 54% svarsfrekvens, alltså något

lägre än vid AML – skälet till detta är oklart men det spekulerades kring andelen muterade celler, eftersom IDH2-mutationer ses i expanderade subkloner inom en redan MDS-sjuk märg. Eltrombopagstudien har äntligen publicerats och säkerhetsdata diskuterades men sammanfattningsvis är det helt klart ett alternativ att överväga vid MDS och svår trombocytopeni där ingen annan behandling bedöms lämplig.

En rad lovande vidareutvecklingar av hypometylerande droger diskuterades, och även nya kombinationer. Intressanta vidareutvecklingar är oralt azacytidin/CC-486 och guadecitabin/SIG-110 (subkutant decitabin med längre halveringstid) som redan visat sig ha viss aktivitet vid högrisk MDS som sviktat på AZA. Sannolikt krävs kombinationsbehandling för att på ett meningsfullt sätt förbättra behandlingsresultaten, t ex anti-CD123/talacotuzumab, ASTX727 som hämmar nedbrytningen av decitabin, eller PD1-hämmare/nivolumab. Kombinationer med HDAC-hämmare är i princip dött; inga randomiserade studier har kunnat verifiera de lovande data som sågs i fas 2, och om något verkar kombinationsbehandlingen snarast ge lägre svarsfrekvens.

En aning off topic rapporterade Ben Ebert från Harvard om spännande data nyligen publicerade i Science där möss med TET2-defekt visat sig ha accelererad atherosklerosutveckling till följd av ökad inflammation. En uppföljande fantastiskt innovativ studie i människor är på gång och enligt Ben är data oerhört intressanta – vi hoppas på mer information på ASH!

Den briljante Seishi Ogawa från Kyoto (och även gästprofessor vid HERM, Karolinska Institutet), som var först med att beskriva panoramat av mutationer i splicing-



faktorer vid myeloida sjukdomar, drog 43 slides på 15 minuter och beskrev sin syn på spliceosomal disease. Han beskrev att de olika mutationerna leder till varierande typer av aberrant splicing men att slutresultatet blir detsamma – MDS – dock med olika fenotyp beroende på vilka gener som utgör targets för respektive splicing faktor (tex ABCB7 som ger upphov till ringsideroblastutveckling vid SF3B1-muterad MDS-RS).

Några intressanta nyheter kring järn rapporterades dels av Martin Wermke som visade att labilt plasma-järn över 0,4 umol/l i samband med allogen stamcellstransplantation var associerat till påtagligt ökad transplantationsrelaterad mortalitet till följd av infektioner (bakteriella och svamp, även i noggrann multivariat analys). Tyska gruppen skissar nu på en fas 1 studie med kelering i samband med allo och tiden efteråt.

Nästa järn-höjdpunkt presenterades av en matematiker från Cleveland som på ett oerhört inlevelsefullt sätt försökte få oss enkla hematologer att förstå komplexa modeller som sades bevisa att ökade järndepåer hos äldre

negativt påverkar TET2 och därmed leder både till ökad stamcellsexpansion och ökad mutationsrisk till följd av reaktiva syreradikaler; argumentet stärktes av incidens av olika maligniteter med varierande åldersincidens och könsfördelning som speglade såväl mutationsfrekvens som genomsnittliga järndepåer (han hoppade över introduktionen, började med elektronmikroskopi-bilder på mitokondrier och visade sedan mängd diagram och långa matematiska formler, och avslutade inför frågestunden efteråt med att själv ställa frågor till auditoriet – "some questions for you guys"). Även om det var mind-opening så undrar jag om han inte hade kunnat sälja in i stort sett vilken hypotes som helst till oss med sina formler.

Ett stort tack till SFH för stipendiet som gjorde att jag kunde delta i denna spännande kongress! Jag rekommenderar varmt nästa MDS Symposium som går av stapeln i Köpenhamn i maj 2019 under ledning av Kirsten Groenbeck och Lars Kjeldsen.

Martin Jädersten, Karolinska Universitetssjukhuset



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 specialistläkare 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)

Fysisk aktivitet och nutrition vid stamcellstransplantationer

– utveckling och utvärdering av evidensbaserad omvårdnad

Varje år genomförs runt 40 000 hemapoetiska stamcellstransplantationer i Europa och antalet stiger för varje år. Allt äldre och sjukare patienter transplanteras och sedan några år tillbaka behandlas även patienter med autoimmuna sjukdomar, till exempel Multipel Skleros. Vårdtiden för en transplanterad patient är ofta påfrestande på flera sätt och kantas bland annat av infektioner, trötthet, smärta och låga blodvärden. Detta kan leda till en påtagligt försämrad livskvalitet.

Erfarenheter från många års arbete som sjuksköterska (Sölvi Vejby) vid sektionen för hematologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala har väckt frågor och funderingar om hur patienters förhållningssätt samt fysiska kapacitet kan påverka förekomsten av komplikationer och patientens förmåga att hantera dessa. Många patienter är, på grund av tidigare intensiva cytostatikabehandlingar, malnutrierade och har problem med bristande aptit och smakförändringar. Detta kan medföra extra påfrestringar inför en transplantationsbehandling. Ett intresse för sjukdomsförebyggande metoder och levnadsvanor har tillsammans med kunskapen från studier om fysisk aktivitet och nutrition vid stamcellstransplantation lett till att vi vill undersöka hur vården för patienter som stamcellstransplanteras kan förbättras. Det krävs mycket vilja och motivation hos patienten för att orka sitta upp och vara fysiskt aktiv, och vi som arbetar i vården underlättar inte detta i tillräckligt stor utsträckning. Ofta är rummen där patienten skall tillbringa 3-4 veckors vårdtid små och sparsamt möblerade med en säng centralt placerad framför en högt hängande TV. Många rutiner i vården förutsätter att patienten ligger i sängen och även vårdens "språk" (till exempel att man "läggs in" och är "inliggande") indikerar att patient + säng = sant. Isoleringsrutinerna vid stamcellstransplantationer främjar inte heller ett mer aktivt förhållningssätt trots att

alla patienter på sektionen för hematologi i Uppsala numera får vistas utomhus när

de vill. Pretransplantationsbesökets information, målsättning och uppföljning av näringsintaget samtidigt som stödet till fysisk aktivitet fortsätter på samma sätt som i delstudie 1. Avdelningens dietist träffar samtliga nyinkluderade patienter och ansvarar för att göra individuellt anpassade vårdplaner avseende den nutritionella omvårdnaden. Kontrollgruppen i delstudie 2 utgörs av interventionsgruppen och kontrollgruppen i delstudie 1 ($n=23+22=45$). Fysisk kondition mäts med 6 minuters gångtest. Data avseende fysisk aktivitet samlas in med aktivitetsdagböcker. Livskvaliteten mäts med de patientrapporterade utfallsmåtten FACT-G och FACT-An som mäter generell livskvalitet och specifika symtom på anemi. Data avseende näringsintag, komplikationer och vårdtider samlas in från journalerna. Delstudie 3 är en intervjustudie där cirka 15 patienter intervjuas om sina upplevelser av stödet för fysisk aktivitet och av att vara fysisk aktiva under vårdtiden. I den sista delstudien (delstudie 4) kommer vi att göra en långtiduppföljning av samtliga patienter i delstudie 1 och 2 ($n=95$) för att studera hur fysisk aktivitet och näringsintag är associerat till livskvalitet, komplikationer och vårdtider 18-24 månader efter stamcellstransplantationen, med samma datainsamling som i delstudie 1 och 2, med undantag från gångtestet.

En begränsning i delstudie 1 och 2 är att grupperna inte är randomiserade vilket ökar risken för att grupperna skiljer sig åt i betydelsefulla avseenden och därmed till en osäkerhet i resultaten. Bakgrundsdata från delstudie



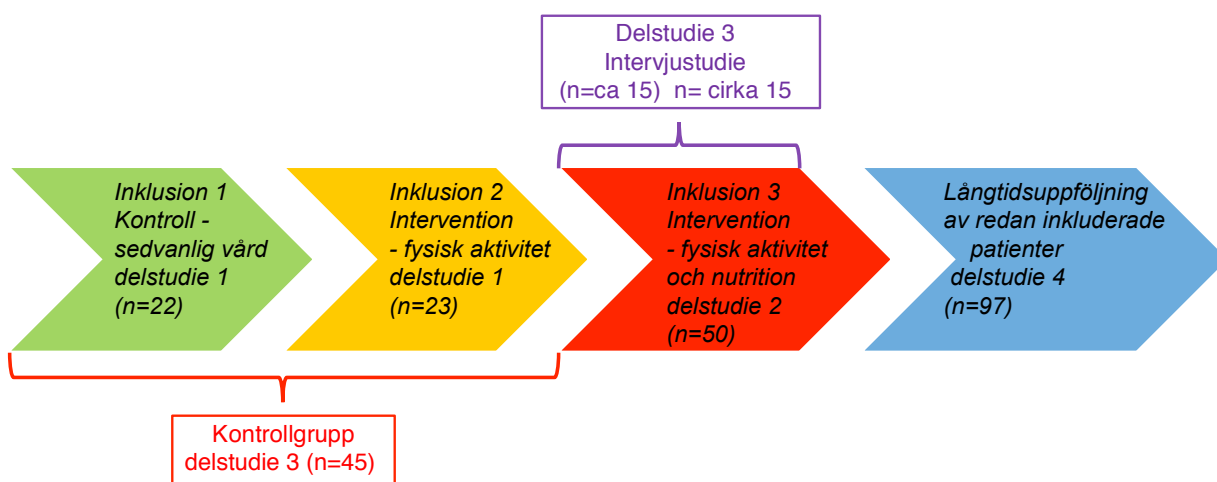
1 visar emellertid att interventionsgrupp och kontrollgrupp har samma fördelning vad gäller diagnoser, ålder och kön. I delstudie 2 görs inklusionen konsekutivt per diagnosgrupp vilket ger goda möjligheter att styra fördelningen av diagnoser så den motsvarar fördelningen av diagnoser i delstudie 1. Frågan om randomisering diskuteras ingående i planeringen av studierna. Beslutet att avstå från randomiseringen bygger delvis på forsknings-etiska argument eftersom det redan finns ett gott vetenskapligt stöd för att stödja fysisk aktivitet och optimera det nutritionella omhändertagandet i samband med stamcellstransplantationer, även om detta ännu inte ingår strukturerat som en del i den ordinarie vården. Det kan därmed anses vara oetiskt att undanhålla evidensbaserade nya kliniska rutiner från en del patienter. Ytterligare ett argument för att avstå från randomiseringen var att det är en stor risk för överspridning av interventionen till kontrollgruppen om man genomför en randomiserad kontrollerad studie i den dagliga kliniska verksamheten, eftersom det kräver att all personal har kunskaper om randomiserings-armarna och är följ samma till studieprotokollet.

Vi anser att det är mycket viktigt att inte bara behandlingsregimer och infektionsbehandlingar utvecklas och förbättras genom forskning utan att även omvårdnaden av patienterna studeras i större utsträckning och blir mer evidensbaserad. Under tiden delstudie 1 har pågått har många patienter i interventionsgruppen berättat att de upplever att det trots tuff behandling fanns något "friskt" som de kunde fokusera på och uppmuntras av, det handlar hela tiden om att bibehålla muskelstyrka och fysisk kondition, inte nödvändigtvis att förbättra. Det är viktigt att i sammanhanget definiera fysisk aktivitet där den av Socialstyrelsen rekommenderade nivån bör vara rörelse med måttlig intensitet 30 minuter dagligen, vilket även kan delas upp i tre 10 minuters intervaller. För en transplanterad patient kan det vara måttligt ansträngande att sitta

uppe i stol under vissa perioder, men gör patienten det 10 minuter tre gånger är målet uppnått den dagen. Andra patienter klarar av att gå promenader eller cyklar på motionscykel med eller utan motstånd. Enkla, realistiska mål kan göra att patienten lyckas även när de riktigt jobbiga dagarna kommer. En kvinnlig patient talade om att hon förlorat väldigt mycket armstyrka efter sin behandling, så att det var tungt att fylla tvättmaskinen när hon kom hem. Att använda gummiband med enkla armövningar för att kunna bibehålla viss armstyrka är ett sätt att styrketräna under vårdtiden med en anpassad belastning.

Det krävs flexibilitet för att öka patienternas möjlighet att få i sig tillräckligt med energi och näring och därmed orka vara fysiskt aktiva. Ett exempel på det är att vid behov kunna erbjuda alternativ till den ordinarie sjukhusmaten, den typ av mat patienten klarar av att äta. För att förebygga undernäring är det viktigt att tidigt uppmärksamma och sätta in åtgärder för de patienter som riskera att bli eller redan är undernärda. Beräkningar visar att vårdtiden för en undernärdd patient förlängs med ca 25 % och kostnaderna för vården blir mycket stora. Det finns således stora möjligheter att utveckla evidensbaserade rutiner för att optimera den nutritionella omvårdnaden och stödja fysisk aktivitet under vårdtiden. För att optimera omvårdnaden ytterligare och tillsammans med övriga professioner bidra till att förbättra behandlingsresultat finns det fler områden, utöver fysisk aktivitet och nutrition, som behöver studeras och utvecklas. Sömn, illamående och den psykosociala situationen är alla faktorer som påverkar möjligheten att äta, vara fysisk aktiv samt orka med en lång vårdtid. Vi hoppas kunna studera även detta närmare när nuvarande projekt är avslutade.

Sölvi Vejby, sjuksköterska och blivande doktorand
Birgitta Johansson, sjuksköterska och docent i vårdvetenskap



Figur 1. Schematisk bild av doktorsavhandlingens planerade delarbeten

"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 Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphiakromosompositiv 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. **Produktresumén 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

Avhandlingar



Emma Young (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Recurrent Genetic Mutations in Lymphoid Malignancies". Huvudhandledare var Richard Rosenquist, fakultetsopponent Professor Dimitar Efremov, Trieste, Italien.

~ 30% av alla KLL-patienter tillhör homogena subsets baserat på uttrycket av en liknande eller "stereotyp" B-cellreceptor (BcR). I delarbete I undersöktes 565 patienter, företrädesvis tillhörande kliniskt aggressiva subsets, och man bekräftade en ökad förekomst av SF3B1 i delmängd # 2 (45%). Vidare rapporterades också en anrikning av SF3B1 i delmängd 3 (46%). I motsats till detta detekterades NOTCH1-mutationer huvudsakligen i subsets # 1, # 8, # 59 och # 99 (22-34%). Dessa data

belyser ett "subset-biased" förvärv av genetiska mutationer i patogenesen inom åtminstone vissa subsets.

Aberrant NF- κ B-signalering på grund av deletion inom NFKBIE-genen som tidigare rapporterats vid KLL motiverade utökad undersökning i andra lymfoida maligniteter. I delarbete II screenades 1460 patienter med olika lymfoida maligniteter för NFKBIE deletioner och en anrikning sågs vid klassiskt Hodgkin-lymfom (27%) och primärt mediastinalt B-cellymfom (PMBL, 23%). NFKBIE-deleterade PMBL-fall hade högre frekvens av kemorefraktär sjukdom och sämre OS. NFKBIE-deletionsstatus förblev en självständig prognostisk markör i multivariatanalys.

EGR2-mutationer har nyligen upptäckts hos KLL-patienter med avancerat stadium. I delarbete III screenades därför 2403 KLL patienter för mutationer i EGR2. En generell mutationsfrekvens på 3,8% rapporterades och EGR2-mutationer var associerade med yngre ålder, avancerat stadium och del (11q). EGR2-mutationsstatus förblev en oberoende faktor för dåligt behandlingsresultat vid multivariatanalys, både i screening- och valideringskohorter.

Helgenomsekvensering (WGS) av 70 KLL-fall tillhörande subsets med dålig prognos, # 1 och # 2, samt en indolent subset (# 4), undersöktes i delarbete IV. Man såg samma anrikning av SF3B1-mutationer i subset # 2 och NOTCH1-mutationer i subset # 1 som rapporterades i delarbete I. Dessutom upptäcktes en ökad frekvens av den nyligen föreslagna KLL "driver-genen" RPS15 i subset # 1.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare



Henrik Cederleuf (Lund) har undersökt utfallet hos 109 danska och 123 svenska patienter med nodalt PTCL i första CR, med särskild hänsyn till effekterna av bildbaserade uppföljningsstrategier. Patienterna valdes via följande kriterier: (a) nydiagnostiserat nodalt PTCL från 2007 till 2012, (b) ålder ≥ 18 år, och (c) CR efter CHOP eller CHOEP-terapi. Riktlinjerna för uppföljning i Sverige inkluderade symptombedömning, kliniska undersökningar och blodprov med 3 - 4 månaders intervall i 2 år. Uppföljningen i Danmark var liknande men inkluderade rutinmäs-

sig röntgenundersökning, vanligtvis var 6:e månad i 2 år. Patienterna hade fullständigt jämförbara karaktäristika i övrigt. OS för patienter i CR var lika för alla patienter ($p = 0.6$) och i olika PTCL-subtyper. I multivariatanalys hade uppföljningslandet ingen inverkan på OS.

Trots kontinuerlig CR i ≥ 2 år förblev OS vid PTCL emellertid lägre än en matchad allmän befolkning (Outcome of peripheral T-cell lymphoma in first complete remission: a Danish-Swedish population-based study, Leuk Lymphoma. 2017;58:2815-2823).

Henrik har också analyserat utfallet och riskfaktorer för överlevnad vid anaplastiska storcelliga lymfom, ett sällsynt CD30 + perifert T-cellymfom (PTCL). Man utgick från en populationsbaserad bi-nationell kohort av patienter med systemisk ALK +

ALCL. Totalt identifierades 122 vuxna (≥ 18 år) patienter diagnostiserade med ALK + ALCL mellan 2000 och 2010 från de danska och svenska lymfomregistren, vilket motsvarade 0,4 % av alla lymfom. Medelåldern för kohorten var 40 år (intervall 18 - 85). 5-årig OS och PFS var 78% respektive 64%. Ålder var starkt associerad med behandlingsresultat, och endast engagemang i benmärg var oberoende associerat med sämre PFS i multivariatanalys (HR = 8.57, $p < 0.001$). Åldersstratifiering av patienterna visade en koppling mellan behandling med CHOEP och förbättrad total överlevnad för patienter i åldrarna 41 - 65 år, även när de justerades för riskfaktorer (HR = 0.38, $p = 0.047$). Gruppen konkluderar att tillsatsen av etoposid till CHOP vid behandling av ALK + ALCL verkar rimlig i denna åldersgrupp (The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study, Br J Haematol. 2017 May 8, Epub ahead of print).

Fredrik Ellin (Kalmar) har analyserat komorbiditet vid perifer T-cellymfom (PTCL). Vuxna patienter med nydiagnostiserat PTCL identifierades mellan 2000 - 2009 i Lymfomregistret. Data om komorbiditet vid diagnos samlades in retroaktivt enligt Charlson Comorbidity Index (CCI). Komorbida tillstånd sågs hos 263 av 694 (38%) patienter. Ett CCI-poäng på ≥ 2 var förknippat med sämre OS (HR 1,63, $p < 0,001$) och PFS (HR 1,54, $p < 0,001$) i multivari-

atanalys. Hos patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation (auto-SCT), var CCI > 0 associerat med sämre OS (HR 2,40, $p = 0.013$). Kemoterapiregimer klassificerades som kurativa eller lågintensiva behandlingar. Bland patienter ≥ 75 år ($n = 214$) hade lågintensitets- och kurativa behandlingsgrupperna liknande OS (HR 0,8, $p = 0.6$), även när de justerades för CCI. Sammanfattningsvis visar resultaten att CCI är oberoende associerat med över-

levnad vid PTCL. Även en begränsad komorbiditet påverkade överlevnaden efter frontlinjes auto SCT, vilket måste beaktas i framtiden vid behandlingsbeslut. Intensiv antracyclinbaserad kemoterapi hos äldre PTCL-patienter tycks vara av begränsad nytta (Impact of comorbidity on survival in peripheral T-cell lymphomas: A Swedish Lymphoma Registry study, Hematol Oncol. 2017 May 5, Epub ahead of print).

Mats Jerkeman (Lund) som är medförfattare till ovan citerade studier har även medverkat i RAY-studien (MCL3001), en randomiserad, öppen Fas 3 multicenterstudie i som jämförde ibrutinib med temsirolimus hos patienter med relaps/refraktärt mantelcellslymfom. I den aktuella studien användes två patientrapporterade instrument, dels funktionell bedömning av cancerterapi vid lym-

fom (FACT-Lym), dels EQ-5D-5L för att bedöma symptom, välbefinnande, hälsotillstånd och hälsorelaterad kvalitet. Man fann att patienter som behandlades med ibrutinib hade en signifikant förbättring av FACT-Lym subskalor och totalt score, och hade förbättring av EQ-5D-5L, jämfört med temsirolimuspatienter. Dessa förbättringar av livskvalitet korrelerade med kliniskt svar, vilket indikerar

att bättre hälsorelaterad livskvalitet är förknippad med minskad sjukdomsbörda (Hess G et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus, *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2824-2832).

Lisa L Liu (Stockholm) forskar runt manipulering av cellrepertoarer hos NK-celler i syfte att finna mer effektiva strategier för NK-cellbaserad cancerimmunoterapi. En typ av starkt differentierade NK-celler, benämnda adaptiva NK-celler, expanderar naturligt in vivo som svar på humant cytomegalovirus (HCMV) -infektion. Cellerna bär en unik repertoar av hämmande killercell immunoglobulinliknande receptorer (KIR) och

uppvisar stark cytotoxicitet mot tumörceller. I denna studie etablerades ett robust protokoll för ex vivo generation och expansion av adaptiva NK-celler för cellterapi mot ALL hos barn. De ex vivo expanderade adaptiva NK-cellerna erhåller gradvis en mer differentierad fenotyp och var specifika och högeffektiva "mördare" av allogena pediatrika T-celler och prekursor B-ALL blaster. Dessa har tidigare visat sig vara refrak-

tära mot behandling med autologa NK-celler och NK-cellinjen NK92. Adaptiva NK-celler kan vara av nytta för behandling av refraktär ALL, antingen som en brygga till transplantation eller för patienter som saknar stamcellsdonatorer (Ex Vivo Expanded Adaptive NK Cells Effectively Kill Primary Acute Lymphoblastic Leukemia Cells, *Cancer Immunol Res*. 2017 Jun 21, Epub ahead of print).

Hareth Nahi (Stockholm) har undersökt solitärt plasmacytom (SP) och plasmacellsleukemi (PCL) som är ovanliga (3-6 %) typer av plasmacellsjukdomar. Båda solitära benplasmacytom (SBP) (N = 124) och extramedullärt plasmacytom (EMP) (n = 67) har bättre OS än MM (n = 3549). Progression till MM var högre vid SBP än vid EMP (35 % respektive 7 % inom 2 år), men detta ledde inte till bättre överlevnad vid EMP. Trots behandlingsutvecklingen är OS vid primär PCL fortfarande dyster (median på 11 månader, 0 % vid 5 år). Därför konkluderar gruppen att det finns ett stort behov av diagnostiska och behandlingsriktlinjer samt studier som undersöker alternativa behandlingsalternativ, såsom allogen stamcellstransplantation och monoklonala

antikroppar vid behandling av PCL (Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register, *Eur J Haematol*. 2017 May 22, Epub ahead of print).

Hareth och en rad andra svenska myelomexperter har medverkat i en multicenterstudie där patienter med återfall av multipelt myelom, som hade fått minst tre tidigare behandlingslinjer, refraktära mot både en IMiD (lenalidomid eller pomalidomid) och en PI (bortezomib eller carfilzomib), samt hade behandlats med alkylare identifierades. Tiden då patienterna uppfyllde ovanstående kriterier definierades som tid noll (T0). Femhundra-trettio-tre patienter diagnostiserade mellan 2006 och

2014 inkluderades. Medianåldern vid T0 var 62 år (intervall 31-87), 61 % var män. Mediantid mellan diagnosen och T0 var 3,1 år. Medianantalet behandlingslinjer före T0 var 4 (intervall 3-13). Median OS från T0 för hela kohorten var 13 månader. Minst en behandling registrerades efter T0 hos 462 (85 %) patienter, med en PFS och OS från T0 på 5 respektive 15,2 månader. Studien gav ett förväntat resultat som kan användas som benchmark för jämförelse med nya terapier som utvärderas i framtiden (Kumar SK et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study, *Leukemia*. 2017 May 12, Epub ahead of print).

Krista Vaht (Göteborg) har nu publicerat sin studie av aplastisk anemi (AA) som presenterades på ASH 2016. Totalt identifierades 257 bekräftade fall, sammanlagd incidens av 2,35 fall per miljon invånare per år. Medianåldern var 60 år (2 – 92 år) och medianuppföljning var 76 (0 – 193) månader. Primärbehandlingar omfattade immunosuppressiv terapi (63 %), alloge stamcellstransplan-

tation (10 %) eller cyklosporin/ingen specifik terapi (27 %). 5-års överlevnad var 90,7% hos patienter i åldern 0-18 år, 90,5 % hos patienter i åldern 19-39 år, 70,7 % hos patienter i åldern 40-59 år och 38,1% hos patienter i åldern ≥ 60 år. Multivariatanalys visade att ålder (både 40-59 och ≥ 60 åldersgrupperna), mycket allvarig AA och enbart cyklosporin/ingen specifik terapi var oberoende

riskfaktorer för sämre överlevnad. Uppenbarligen är utmaningen idag att förbättra hanteringen av äldre AA patienter och prospektiva studier behövs (Incidence and outcome of acquired aplastic anemia-real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011, Haematologica. 2017 Jul 27, Epub ahead of print).

Teresa Mortera-Blanco (Stockholm) har undersökt ursprunget för mutationer i RNA-splicinggenen SF3B1 inom benmärgsstamceller (HSCs) och progenitorer hos patienter med MDS-RS. Screening för återkommande muterade gener i den mononukleära cellfraktionen avslöjade mutationer i SF3B1 i 39 av 40 fall (97,5 %), kombinerat med TET2 respektive DNMT3A hos 11 (28 %) respektive 6 (15 %) patienter. Alla återkommande mutationer identifierade i mononukleära celler kunde spåras

tillbaka till de fenotypiskt definierade hematopoetiska stamcellerna (HSC) hos alla undersökta patienter och var också närvarande i nedströms myeloida och erytroida stamceller. I överenskommelse med tidigare studier kunde få eller inga bevis för klonal (SF3B1-mutation) påverkan hittas i mogna B-celler. Däremot fastställdes konsekvent förekomst i pro-B-cellprogenitor compartment, vilket gav ett slutgiltigt bevis för SF3B1-mutationer drabbar lymfomyeloida HSCs. Mutationer i SF3B1 kan

påverka lymfoid utveckling negativt. Bedömning av stamcellsfunction in vitro såväl som in vivo fastställde att endast HSC och inte undersökta progenitorpopulationer kunde propagera den SF3B1-muterade klonen. Vid transplantation till immundeficienta möss differentierade SF3B1-muterade MDS-RS HSCs till karakteristiska ringsideroblaster (SF3B1-Initiating Mutations in MDS with Ring Sideroblasts Target Lymphomyeloid Hematopoietic Stem Cells, Blood. 2017 Jun 20, Epub ahead of print).

Magnus Tobiasson, Mohsen Karimi och Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) har medverkat i en internationell studie som försökt förklara varför endast ~50 % av MDS patienter svarar 5-azacytidin (AZA). Ett svar uppträder dessutom endast efter många månader av behandling och är övergående. Orsakerna till AZA-resistens är hittills okända. Den aktuella studien visar att AZA-re-

spondenter har mer hematopoetiska stamceller (HPC) i cellcykel. Vilostadiet hos HPC hos icke-responderas medieras av integrin $\alpha 5$ (ITGA5) signalering och deras hematopoietiska potential förbättras genom att kombinera AZA med en ITGA5-hämmare. AZA-svaret är associerat med induktion av ett inflammatoriskt svar i HPCs in vivo. Genom molekylär "bar coding" och undersökningar av en-

skilda kloner fann gruppen att även om AZA ändrar subklonalt bidrag till olika celllinjer, elimineras inte "founder clones" och dessa fortsätter att driva hematopoesen även hos patienter med komplett svar (Unnikrishnan A et al. Integrative Genomics Identifies the Molecular Basis of Resistance to Azacitidine Therapy in Myelodysplastic Syndromes, Cell Rep. 2017;20:572-585).

Sören Lehmann (Uppsala) har uppdaterat den svenska befolkningsbaserade APL-kohorten med data från 2007 till 2013 för att utvärdera effekten av en ökad medvetenhet

om risken för tidig död (early death, ED). Den genomsnittliga förekomsten av APL i Sverige under studietiden från 1997 till 2013 var 11,7 nya fall per år (intervall 7-18). Totalt

diagnostiserades 195 patienter varav 107 (55%) var kvinnor. Medianuppföljningen var 6,0 år. En betydande del av patienterna var äldre, 30 % över 65 år, 20 % över 70 och 14

% över 75 år. Den totala 30-dagars incidensen av ED för hela perioden 1997-2013 var 25 %, vilket är något lägre jämfört med en tidigare rapport. Emellertid var ED-risken väsentligen stabil under perioden med 24 % ED under åren 1997-2008 jämfört med 26 % 2009-2013. Beträffande olika riskgrupper minskade ED-risken från 19 till 15 % i lågrisk- och mellanrisk-APL, men ökade från 38 till 50 % hos patienter med högrisk sjukdom. Tretton (27 %) fall av ED skedde samma dag eller dagen efter diagnostisk benmärg (DBM), 23 (47 %) inträffade inom 4 dagar

efter och 31 (63 %) inom den första veckan efter DBM, vilket understryker det omedelbara hotet mot patienterna tiden runt diagnos. Av alla patienter som överlevde de första 30 dagarna efter diagnosen dog ytterligare 17 % av någon leukemirelaterad eller icke leukemirelaterad orsak under uppföljningsperioden. Tidig död bidrog till 67 % av dödsfallen när som helst under uppföljningen. Patienter som dog inom 30 dagar efter diagnosen (1997-2013) var signifikant äldre (medianålder 61,1 mot 46,9 år i ED respektive icke-ED-patienter, $p = 0.0005$), hade signifi-

kant högre LPK (30 vs $28 \times 10^9 / l$, $p = 0.05$), högre kreatinin (90 mot $77 \mu\text{mol} / l$, $p = 0.05$). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i ED om patienten vårdades på universitetssjukhus eller icke-universitetssjukhus, 24 respektive 27 %. ATRA-behandling startades före eller på samma dag som DBM hos 55 % av patienterna under 1997-2008 jämfört med 69 % under 2009-2013. 25 och 20 % startade ATRA dagen efter DBM (Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2013. *Leukemia* 2017; 31: 1457–1459).

Ying Qu (Stockholm) har evaluerat 57 AML-patienter med normal karyotyp genom att använda Illumina's 450k-array och kunde visa att DNA-metylering är signifikant förändrad i "enhancer" områden och att metyleringsnivåerna vid specifika "enhancers" förutsäger överlevnad hos AML-patienter. Majoriteten av områden som blir differentiellt metylerade vid AML förekommer i regulatoriska delar av det humana

genomet. Hypermetylering associerar med "enhancer silencing". Andra hypometylerade regioner förekommer vid inaktiva ställen i progenitorer och visar på de novo-förvärv av AML-specifika "enhancers". Den förändrade dynamiken återspeglas i genuttrycket av målgener för "enhancers", inkluderande gener som är involverade i onkogenes och blodcellsutveckling. Denna studie visar alltså att histonvarianter och oli-

ka histonmodifikationer interagerar med avvikande DNA-metylering och orsakar störd "enhancer" aktivitet vid cytogenetiskt normal AML, och bidrar till det leukemiska transkriptomet (Cancer-specific changes in DNA methylation reveal aberrant silencing and activation of enhancers in leukemia, *Blood*. 2017;129:e13-e25).

Frida Ewald Sander (Göteborg) undersöker regulatoriska T-celler (Tregs). I en fas IV-studie (Re: Mission Trial) behandlades 84 patienter (18-79 år) med AML i första CR med tio konsekutiva 3-veckorscykler av immunterapi med histaminhydroklorid (HDC) och lågdosinterleukin-2 (IL-2) för att förhindra återfall. Denna aktuella studien syftade till att definiera egenskaper, funktioner och dynamiken hos Foxp3 + CD25^{high} CD4 + Tregs under immunterapi och att bestämma Tregs potentiella effekt på risken för återfall och överlevnad. Gruppen observerade en uttalad ökning av Treg-tal i perifert

blod under de initiala cyklerna av HDC/IL-2. De ackumulerande Tregs liknade tymiskt härledda naturliga Tregs, visade förstärkt uttryck av CTLA-4 och undertryckte cellcykelproliferation av konventionella T-celler ex vivo. Återfall av AML kunde inte prognostiseras av Treg-värden vid behandlingens början eller efter den första cykeln av immunterapi. Storleken av Treg induktion minskade emellertid i efterföljande behandlingscykler. Explorativa analyser indikerade att en minskad expansion av Tregs vid senare behandlingscykler och en kort Treg telomerlängd var signifikant associerad med

ett gynnsamt kliniskt utfall. Resultat tyder på att immunterapi med HDC/IL-2 vid AML medför induktion av immunsuppressiva Tregs som eventuellt kan bli föremål för riktad terapi i syfte att förbättrad anti-leukemisk effektivitet (Role of regulatory T cells in acute myeloid leukemia patients undergoing relapse-preventive immunotherapy, *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Jul 18, Epub ahead of print).

Rebecca Warfvinge (Lund) försöker uppnå en ökad förståelse av heterogenitet i leukemiska stamceller (LSC) vid KML, vilket är avgörande för utvecklingen av kurativa behandlingar. I studien kombinerades högfrekventa immunofenotypiska analyser med storskalig singelcell-genuttrycksanalys för att definiera heterogeniteten inom LSC-populationen. Resultaten avslöjar betydande heterogenitet inom den förmodade LSC-populationen vid KML vid diagnos och visar skillnader i svar på efterföljande TKI-behandling

mellan distinkta subpopulationer. LSC-subpopulationer med myeloid och proliferativ molekyllär signatur reduceras proportionellt i högre grad som svar på TKI-terapi jämfört med underfraktioner som visar primitiva och vilande signaturer. Dessutom är expressionen på cellytan av KML-stamcellernas CD25, CD26 och IL1RAP hög i alla subpopulationer vid diagnos men nedreglerade och ojämnt fördelade över subpopulationer som svar på TKI-behandling. De mest TKI-okänsliga cellerna kan återfinnas inom CD45RA-fraktionen

och definieras vidare som positiva för CD26 i kombination med en brist på uttryck av cKIT. Sammantaget avslöjar studien således en betydande heterogenitet av KML stamcellspopulationen och föreslår en Lin-CD34 + CD38- / lowCD45RA-cKIT-CD26 + -population som ett potentiellt terapeutiskt mål för förbättrat behandlingssvar (Single-cell molecular analysis defines therapy response and immunophenotype of stem cell subpopulations in CML, Blood. 2017;129:2384-2394).

Johan Richter (Lund) och flera andra KML experter har medverkat i ett projekt som studerat TKI-inducerade förändringar i B-celförmedlad immunitet. Man samlade in perifert blod (PB) och benmärgsprover (BM) från patienter med KML före och under första linjens behandling med imatinib (n = 20), dasatinib (n = 16), nilotinib (n = 8) och bosutinib (n = 12). Plasmaimmunoglobulinnivåerna mättes och olika B-cellpopulationer i PB och BM analyserades med flödescytometri. Imatinibbehandling minskade plasma IgA- och IgG-nivåer, medan dasatinib minskade IgM-nivåer. Vid

diagnos var andelen patienter med IgA, IgG och IgM-nivåer under den nedre normalgränsen hos 0, 11 och 6 % av patienter, medan vid 12 månaders tidpunkt var proportionerna 6 % (p = 0,13), 31 % (p = 0,042) och 28 % (p = 0,0078). Lägre initiala Ig-nivåer predisponerade för utveckling av hypogammaglobulinemi under TKI-terapi. Minskade Ig-nivåer hos imatinibbehandlade patienter var associerade med högre procentandelar av omogna BM B-celler. Patienter som hade låga Ig-nivåer under TKI-behandlingen hade signifikant mer frekventa mindre infektioner under uppföljningen jämfört

med patienter med normala Ig-värden (33 % vs 3 %, p = 0,0016). Inga allvarliga infektioner rapporterades, med undantag av återkommande övre luftvägsinfektioner hos en imatinibbehandlad patient, som utvecklat allvarlig hypogammaglobulinemi. Plasma-Ig-nivåerna bör alltså mätas hos patienter med återkommande infektioner (Tyrosine kinase inhibitor therapy-induced changes in humoral immunity in patients with chronic myeloid leukemia, Rajala HLM et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143:1543-1554).

Till slut 2 artiklar om ett för OHE ovanligt men givetvis mycket viktigt ämne, fertilitet och cancer.

Maria Wiklander (Stockholm) har utvärderat genomförbarheten av en självhjälps webbaserad intervention för att lindra sexuella problem och fertilitetsproblem hos ungdomar och unga vuxna med cancer. Tjugotre personer med cancer (19 kvinnor och 4 män, ålder 18-43, 1-5 år efter diagnos av lymfom, bröst-, gyneko-

logisk, CNS- eller testikelcancer, rekryterades för att testa ett 2-månaders webbaserat program utvecklat för sexuella problem eller fertilitetsbehov. Programmen organiserades i moduler med pedagogiskt innehåll och beteendeförändringsinnehåll, inklusive texter, illustrationer, övningar och videovignetter. Programmet innehöll också ett diskussionsforum och ett "fråga experten" -forum. Dessutom erbjöd programmet två telefonkonsultationer. Genom-

förbarhet avseende efterfrågan, acceptans, preliminär effekt och funktionalitet utvärderades med systemets systemdata, telefonintervjuer, kontinuerliga online utvärderingar och studiespecifika åtgärder.

Femton deltagare slutförde fyra moduler eller mer. De flesta av programfunktionerna användes och accepterades väl av dessa användare. Det webbaserade formatet möjliggjorde flexibel användning

av deltagare med olika behov. Den preliminära effekten indikerades av självrapporterad ökad kunskap och skicklighet vid hantering av sexuella problem och fertilitetsproblem. Webbplatsen var lätt att använda

och fungerade bra tekniskt. Effektiviteten av insatsen kommer att testas i en populationsbaserad randomiserad kontrollerad studie för ungdomar och unga vuxna med cancer (Feasibility of a self-help web-based

intervention targeting young cancer patients with sexual problems and fertility distress, Support Care Cancer. 2017 Jul 18, Epub ahead of print).

Claire Michaux Obol (Stockholm) har genomfört en studie i syfte att identifiera de faktorer som är relaterade till att läkare diskuterar behandlingseffekterna på fertilitet med cancerpatienter av reproduktiv ålder. I denna riksomfattande undersökning av cancerläkare (n = 329, svarsfrekvens 55%) besvarade onkologer och hematologer (huvudsakligen) ett frågeformulär om mottagningsrutiner, barriärer, attityder och förtroende med sin kunskap om behandlingsrelaterade fertilitetsrisker. Logistiska

regressionsanalyser utfördes för att identifiera faktorer som är förknippade med att inte rutinemässigt diskutera fertilitetsproblem med patienter. De flesta läkare var överens om att de var ansvariga för att diskutera fertilitetsproblem hos patienter i reproduktiv ålder (91%), men cirka 30% gjorde det inte regelbundet. De faktorer som minskade sannolikheten för diskussion var att patienten redan hade barn (kvinnlig/manlig OR 3,0/6,9), hög arbetsbelastning (OR 3,3/4,8), färre än 5 kvinnliga/

manliga patienter i reproduktiv ålder som besöker kliniken varje vecka (OR 3.2/3.4) och tillgång till en reproduktionsklinik (OR 5.2/4.2). Studien betonar såväl organisatoriska som pedagogiska insatser som kan göras för att ytterligare förbättra fertilitetsrelaterad kommunikation i cancervård (Oncologists and hematologists' perceptions of fertility-related communication - a nationwide survey, Acta Oncol. 2017;56:1103-1110).

Nya medlemmar

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

Ordinarie: ST-läkare Maria Arvidsson, Länssjukhuset Kalmar, ST-läkare Sandra Askman, SUS Lund, Nicole Engel, Medicinkliniken Mora, ST-läkare Evelina Hillervik, NUS, ST-läkare Jonny Jonsson, Köpings sjukhus,

ST-läkare Sigrid Karstorp, Skaraborgs Sjukhus, Lotta Pramatik, KS, ST-läkare Love Tättning, US, Linköping, ST-läkare Johan Törlén, KS,

Associerade: Forskare Stefan Nilsson, Ersta sjukhus. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida (www.sfhem.se).

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
4-6/10	SFH Fortbildningsdagar	Västerås
9-12/12	ASH	Atlanta

2018

18-21/3	EBMT	Lissabon
1-5/6	ASCO	Chicago
14-17/6	EHA	Stockholm
3-4/10	SFH Fortbildningsdagar	Umeå
7-11/12	ASH	San Diego

Studiegruppsmöten

19-20/9	Svenska lymfomgruppen	Ulfunda slott
28/9	Svenska plasmacellsgruppen	Stockholm/Läkarsällskapet
9-10/11	Nordiska MDS gruppen	Arlanda Sky City
16/11	Svenska KLL gruppen	Arlanda Sky City
22/11	Svenska KML gruppen	Arlanda Sky City
23/11	Svensk-norska BMT gruppen	Hotell Arlandia

2018

25/1	Svenska AML gruppen	Arlanda Sky City
12-13/4	Nordiska MDS gruppen	Köpenhamn

SK-kurser

2-4/10	Transplantation	Västerås
--------	-----------------	----------

2018

Preliminärt planerade kurser		
v. 4	Cytostatika	Stockholm
april	ALL/KML	tbd
1-3 oktober	MPN	Umeå

2019

januari	Hemapatologi	tbd
april	KLL	tdb

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

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