

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2017 årgång 29



Rapporter från Västerås
Tema koagulation
Postdoc på MSK

Liten Myelomskola

Av: Evelyn Pesikan

Svar på allt du inte hann eller vågade fråga doktorn om. Korrekta och pålitliga medicinska fakta du inte alltid hittar på Google. Kloka råd till dina närstående. Det mesta du som myelompatient behöver veta om din sjukdom finns nu sammanfattat i den inbundna boken *Liten Myelomskola* som sedan början av året delas ut till patienter på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Att det länge funnits ett behov av övergripande och heltäckande information till patienter med myelom bekräftas av kontaktsjuksköterskan Cecilia Dahl Hammarstedt på Sektionen för hematologi och koagulation på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon har skrivit kapitlet "Att leva med myelom" – som handlar om allt från stöd från samhället, att handskas med smärta, infektionskänslighet och fatigue till att vara närstående.

"Myelom är en sjukdom som innebär behandlingar under långa perioder och ofta livslång och tät kontakt med sjukvården. Patienter med denna sjukdom har ofta många frågor om sin behandling, bland annat om biverkningar som smärta och neuropatiska besvär. Eftersom det kan vara svårt att ta in och komma ihåg all information man får av doktorn är det jättebra att kunna ta med sig den här boken hem och läsa igenom alla fakta i lugn och ro" säger Cecilia Dahl Hammarstedt som har träffat tusentals blodcancersjuka sedan hon började arbeta inom hematologi för 22 år sedan.

Sedan 2004 ägnar hon sig uteslutande åt patienter med myelom och

har med andra ord en betydande erfarenhet av just denna sjukdomsgrupp. *"Detta är en sjukdom som i hög grad inte bara påverkar livet för patienten utan även för närstående som ofta blir delaktiga i sjukdoms- och behandlingsprocessen. Det är viktigt att komma ihåg att det ibland kan vara svårt för närstående att ta upp saker de vill veta om sjukdomen i den sjukas närvaro. Och här fyller utbildningsmaterialet Liten Myelomskola, som svarar på många vanliga frågor, en viktig funktion"* betonar hon och tillägger att det hon anser vara bokens viktigaste uppgift är att vara en motvikt till Google.

"Idag googlar man på det mesta men informationen på nätet kan vara överväldigande och ibland direkt felaktig och missvisande. Det kan vara jättesvårt att sortera i denna enorma informationsmängd. Förhoppningsvis kan riktiga fakta göra att situationen blir mindre skrämmande både för den som är sjuk och för närstående."

Att ta reda på så mycket som möjligt om sin sjukdom med hjälp av korrekta, medicinskt granskade fakta fungerar bra för en del patienter, men inte för alla. *"Nej, alla vill inte veta allting och det måste man respektera. Därför delar vi bara ut den här boken till patienter som verkligen vill ha den. Jag tycker att den här boken, som har tagits emot mycket väl, kan bidra till att göra både patienter och anhöriga mer delaktiga i sjukdomen. Jag tror att det är lättare att ta ansvar för sin egen vård och behandling om man får tillgång till adekvat information. Om man har tillräckligt med kunskap är det enklare för*

patienter och närstående att ta bra beslut" säger hon.

Boken heter visserligen *Liten Myelomskola* men Cecilia Dahl Hammarstedt betonar att det handlar om en ytterst frivillig skola. *"Det är knappast fråga om allmän skolplikt, den här skolan väljer man att gå i helt frivilligt, säger hon lite skämtsamt. Idag finns det redan många olika informationsbroschyrer för blodcancerpatienter. Den här boken är avsedd för den som vill gå på djupet och få veta lite mer. Många som är vana vid tunna broschyrer verkar tycka att den nästan är för fin för att stoppa ned i väskan men det är precis det den är till för"* avslutar hon.



Fakta / Liten Myelomskola

Liten Myelomskola är ett nytt utbildningsmaterial för patienter och närstående, framtaget av Amgen AB i samarbete med Blodcancerförbundet samt specialister inom hematologi. Hör dig gärna för på din lokala hematologavdelning om boken finns tillgänglig!

SC-SE-NP-00009

OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

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

PO Andersson (ordförande-elect)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vgregion.se

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

Martin Jädersten (sekreterare-elect)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: martin.jadersten(a)sll.se

Marie Lindgren (skattmästare)
Länssjukhuset i Kalmar
Epost: marie.lindgren(a)ltkalmars.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.enger(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
Protokoll årsmöte	9
Nya styrelsen	10
Verksamhetsberättelse	11
Rapporter från fortbildningsdagarna	16
En resa till en parallellvärld – Eller "There and back again"	31
Klinisk koagulationsforskning i Sverige ur ett Malmö-perspektiv	36
Proteomik inom koagulationsforskning	43
Postdoc på MSK	47
Aktuella avhandlingar	49
Aktuella artiklar	50
Kalendarium	54



Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

Advances in the treatment of Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia and Follicular Lymphoma

8–9 March 2018, Arlanda, Stockholm

A Nordic interactive experience exchange with international experts

This 1.5 day meeting will cover the latest advances in the treatment of Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia and Follicular Lymphoma.

The meeting will consist of state of the art lectures on the latest therapeutic options and experience exchange through an interactively built program with workshops and mingle sessions. After each lecture there will be therapeutic area specific workshops to discuss current treatment practices, complex patient cases and recent clinical study results.

The meeting is targeted towards physicians within hematology and oncology with interest to learn more about Mantle Cell Lymphoma, Indolent Lymphomas and Multiple Myeloma.

After this meeting you will be updated on the current treatment practices of today and also be aware of the latest scientific and clinical advances made in each therapeutic area.

Register online, no later than 14 February 2018

<https://starcite.smarteventcloud.com/hemdeb18>

Janssen contact Caroline Ekholm: phone 08-626 52 52 or e-mail cekhholm@its.jnj.com

We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Faculty

Eva Kimby

Ulf-Henrik Mellqvist

Magnus Björkholm

Mats Jerkeman

Agenda

THURSDAY 8 MAR

10.30–10.40 **Welcome**

10.40–11.30 **Plenary session Multiple Myeloma**
– P Moreau

11.30–12.30 **Workshop 1 MM:** – P Moreau

12.30–13.30 **Lunch**

13.30–14.30 **Workshop 2 MM:** – P Moreau

14.30–14.45 **Coffee**

14.45–15.45 **Plenary session Mantle Cell Lymphoma**
– S Rule

15.45–16.45 **Workshop MCL** – S Rule

16.45–17.30 **Meet the experts/networking session**
18.30 **Dinner**

FRIDAY 9 MAR

08.15–08.30 **Welcome to Day 2**

08.30–10.15 **Plenary session Follicular Lymphoma and Waldenström** – A Davies and C Buske

10.15–10.45 **Coffee**

10.45–11.45 **Workshop Follicular Lymphoma** – A Davies

11.45–12.05 **Coffee**

12.05–13.05 **Workshop Waldenström** – C Buske

13.05–13.15 **Closing remarks**

13.15 **Lunch**

An invitation has been sent to all relevant clinics in November, in accordance to LIF rules.

Please remember: it's the delegate's responsibility to inform the employer about participation in the meeting. Travels and accommodation is booked and paid by the participant. Janssen will cover all the meeting costs, including modest meals during the meeting.

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 

Ledare



I Västerås valdes PO Andersson och Martin Jädersten till ordförande-elect respektive sekreterare-elect i SFH. Alla medlemmar kan glädja sig åt att SFH kommer att ledas av två hårt arbetande kliniker som båda dessutom har ett grundmurat och dokumenterat forskningsintresse. Valet borgar för en fortsatt fin utveckling av SFH vars uppgift är att värna om såväl den kliniska vardagen som utvecklingen av vår specialitet.

Koagulationsforskning har under mycket lång tid varit extremt framgångsrik i Sverige. Här kan nämnas Erik Jorpes (heparin), Inga Maria Nilsson, Margareta och Birger Blombäck (faktor VIII, fibrinogen, första hemofilikoncentraten mm), Joahn Stenflo (protein C), Björn Dahlbäck (APC resistens) och Sam Schulman (DURAC mf studier). Min ursäkt till alla som jag som icke-koagulationist glömmer att nämna. I detta nummer kan du ta del av två mycket intressanta artiklar om aktuell koagulationsforskning. Jan Astermark och kollegor ger sin syn på denna ur ett Skåneperspektiv och det är svårt att inte bli oerhört imponerad av den mångfald av ytterst avancerade studier som pågår som lett till en lång rad avgörande publikationer. Jacob Odeberg beskriver en annan infallsvinkel inom koagulationsforskning, nämligen att utnyttja proteomik på olika sätt inom området djup ventrombos. SFH är också mycket glada att kunna meddela att Anders Själander utnämnts till professor vid Umeå universitet. Anders forskning är ju starkt fokuserad på koagulationsområdet. Slutligen vill jag också nämna den fina artikel av Ammar Majeed och medarbetare i Blood rörande handläggning av blödningar inducerade av NOAK som refereras i detta nummer. Vi har alla som hematologer stor anledning att känna oss stolta över den extremt fina forskning som våra kollegor inom koagulationsområdet driver!

Att svensk hematologisk forskning står sig stark även på andra områden blir uppenbart när man ser listan över avhandlingar som nominerats till priset årets avhandling. Priset gavs i år i hård konkurrens till Alya Zriwil som i en artikel beskriver sin fascinerande forskning om B-cellsutveckling både fysiologiskt och vid sjukdom. Du kan även läsa en post-doc berättelse av Malin Hultcrantz, en annan ung begåvad forskare, som efter en avhandling på MPN området nu, förutom fortsatt verksamhet inom detta fält, driver viktig forskning inom myelomområdet på Memorial Sloan Kettering i New York.

Hans Hägglund berättar i sitt ordförandeord om vikten av att utvärdera nya läkemedel. Jag återkommer därför till det faktum att kostnaderna för injicerbara cancerläkemedel ökar dramatiskt. Denna ökning är i genomsnitt 25 procent i USA sedan 1996 - långt överträffande inflationstakten - enligt en studie publicerad i Journal of Clinical Oncology. De stigande priserna tillämpas även på äldre droger som har varit

tillgängliga sedan 1990-talet, noterade författarna. I analysen ingick rabatter enligt information från Centers for Medicare och Medicaid Services. Under en genomsnittlig uppföljningsperiod på åtta år varierade prisförändringarna från en minskning med 14 procent till en ökning med 96 procent. Efter justering för inflationen noterade forskarna att den genomsnittliga kostnadsförändringen var en ökning med 18 procent. Priset på vissa droger ökade i genomsnitt med 6 procent eller mer per år när inflationstakten var knappt 1,1 procent. Faktorer som nya godkännanden av FDA, utökade indikationer och nya konkurrenter påverkade inte de årliga kostnadsförändringarna enligt studien. Faktum är att priserna steg ännu mer med ökad konkurrens. "Oavsett konkurrens eller kompletterande indikationer finns det en stadig ökning av kostnaderna för patenterade cancermediciner medel över tiden", avslutar författarna. "Nya regler kan behövas för att förhindra ytterligare ökning av läkemedelskostnaderna efter lansering." Men de tillade att studien begränsas av bristande jämförelse med kostnaden för andra klasser av cancermedicin, som nyare orala kemoterapier (Gordon N et al. Trajectories of injectable cancer drug costs after launch in the United States. J Clin Oncol. 2017 October 10, Epub ahead of print).

I en annan analys framgår att per-patientkostnaden för den i USA nyligen godkända CAR-T-cellterapin tisa-genlecleucel kan överstiga 1 miljon dollar/patient, enligt en rapport från Kaiser Health News. Trots att läkemedlet lanserades med en prislista på 475 000 dollar beräknar hematologer/onkologer att kostnaderna för hantering av behandlingsrelaterade biverkningar och efterföljande kontroller/behandlingar så småningom kommer att lägga till mer än 500 000 dollar till den totala kostnaden för behandlingen. "Tisagenlecleucels price tag has shattered oncology drug pricing norms" säger Leonard Saltz, MD, från Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York. Hur de stora framstegen som sker inom vår specialitet och inom övrig medicinsk verksamhet skall finansieras i framtiden blir en svår nöt att knäcka.

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

Från ordförande



Årets fortbildningsdagar i Västerås var välbesökta och uppskattade, för första gången arrangerades mötet tillsammans med hematologisjuksköterskor i Sverige. Ett särskilt stort tack till Maria Eckerrot, Västerås och Inger Andersson, Göteborg samt fortbilningsutskottet för det välplanerade och framgångsrika mötet.

På styrelsen vägnar vill jag avtacka övrig ledamot Åsa Derolf för hennes energi, inspiration och klokhet i styrelsearbetet, vi önskar Åsa lycka till med uppdraget som chef för Hematologen på Karolinska. PO Andersson, Borås och Martin Jädersten, Stockholm är nya i styrelsen och hälsas välkomna som ordförande elect respektive sekreterare elect. Jag är övertygad om att båda kommer fortsätta att driva viktiga frågor och utveckla föreningen. Valet av PO och Martin garanterar dessutom en fortsatt "gubbtung" ledning. Min förhoppning är att vi i framtiden kommer att välja in fler kvinnliga hematologer och bryta den hittills mansdominerande ledningen.

I Västerås blev en av Sveriges mest respekterade hematolog, Martin Höglund, hedersmedlem. Martin är med sin ödmjuka och diplomatiska ledarstil, stora hematologiska och vetenskapliga erfarenhet samt förmåga att samarbeta regionalt och nationellt, en ledstjärna i utvecklingen av svensk hematologi. Han har varit aktiv inom föreningen som sekreterare och ordförande och för närvarande inom valberedningen.

Den positiva utvecklingen av nya cancerläkemedel fortsätter. Den snabba introduktionen ställer stora krav på läkare, chefer och övriga beslutsfattare att vara lojala mot överenskommelser. I en uppmärksammat artikel i BMJ 2017 av Davis C et al beskrivs att av de 48 läkemedel mot cancer som godkändes inom EU mellan 2009 och 2013 hade över hälften ingen bevisad effekt på ökad överlevnad eller livskvalitet. "Studien är viktig och sätter fingret på faktum att bara för att ett läkemedel är godkänt betyder det inte att det är värt att använda inom sjukvården", säger Freddi Lewin ordförande i de regionala cancercentrumens nationella arbetsgrupp för cancerläkemedel. Den här studien belyser att vi måste bli bättre på att utvärdera effekterna, av nya läkemedel.

Glädjande är att SFH och SOF nu skrivit kontrakt med Handelshögskolan i Stockholm att arrangera en chef- och ledarskapskurs för landets hematolog- och onkologspecialister med målsättningen att stärka cancervårdens ledarskap. Utbildningen är planerad att starta hösten 2018. Den kommer att ges i internatform, tre moduler om 3 dagar under 6 månader. Mer detaljerad information kommer snart på föreningarnas hemsidor. Detta är ett unikt tillfälle att introducera i chef-och ledarskapsfrågor samt skapa ett framtida nätverk.

Imagine all the people living life in peace. You may say I'm a dreamer, but I'm not the only one. I hope someday you'll join us, and the world will be as one.

John Lennon

Svensk Förening för Hematologi utlyser 2 x 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Vem kan söka?

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

Första utlysningen av stipendier vänder sig till *specialistläkare* som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt (ej ASH).

Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier.

Ansökan skall fyllas i senast den 16 februari 2018.

Andra utlysningen av stipendier vänder sig till *forskningsaktiva läkare (även ST)* som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras. Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 17 augusti 2018.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Eventuella frågor ställs till:

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

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

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



Årsmötesprotokoll

Protokoll Årsmöte i Svensk Förening för Hematologi,
torsdag 2017-10-05, Aros Congresscenter, Västerås.

Närvarande: SFH:s styrelse samt ca 30 medlemmar.

- §1. Val av ordförande och sekreterare för mötet
Valdes Hans Hägglund till ordförande och Erik Ahlstrand till sekreterare för mötet.
- §2. Val av justeringspersoner (2 st.)
Valdes PO Andersson, Borås, och Helene Hallböök, Uppsala, att justera mötesprotokollet.
- §3. Styrelsens verksamhetsberättelse
Styrelsens verksamhetsberättelse för perioden oktober 2016 till oktober 2017 presenterades.
- §4. Ekonomiskt bokslut
Skattmästaren föredrog årets resultat- och balansräkning. Årets resultat är -113.469 kr. Intäkterna är lägre än föregående år på grund av en förändring i hur intäkter redovisas under verksamhetsåret. Föreningens tillgångar är 4.693.338 kr.
- §5. Revisionsberättelse och fråga om styrelsens ansvarsfrihet
Per Axelsson föredrog årets revisionsberättelse varpå mötet godkände denna och beviljade styrelsen ansvarsfrihet för det gångna verksamhetsåret.
- §6. Val av nya styrelseledamöter
I enlighet med valberedningens förslag valdes PO Andersson, Borås till ordförande-elect (1år), ordförande (2 år), past president (1år) samt Martin Jädersten, Karolinska/Huddinge till sekreterare-elect (1år), och sekreterare (2 år).
- §7. Val av revisorer
I enlighet med valberedningens förslag valdes Per Axelsson (omval) och Kristina Carlson, Uppsala (nyval).
- §8. Val av valberedning
Valdes Birgitta Lauri, Sunderbyn (omval), Gunnar Juliusson, Lund (omval) och Martin Höglund (sammankallande, omval) till valberedning.
- §9. Årsavgiftens storlek
Beslutas att årsavgiften ska vara oförändrad på 100 SEK per år.
- §10. Övriga frågor
Inga övriga frågor anmälades
- §11. Nästa årsmöte
Nästa årsmöte hålls torsdagen den 4 oktober i Umeå.

Västerås 5 oktober 2017

Hans Hägglund, ordf Erik Ahlstrand, sekr
Justerat; PO Andersson, Borås och Helene Hallböök, Uppsala

Nya styrelsemedlemmar

Så här presenterar sig våra nya styrelsemedlemmar;

Per-Ola Andersson, ordförande elect: Jag är hematolog (och internmedicinare) på Södra Älvsborgs sjukhus Borås. Jag är också övergripande studierektor för läkarutbildningen vid sjukhuset, som en del i regionaliseringen av läkarprogrammet vid Sahlgrenska akademien och Göteborgs Universitet. Den rollen och en adjungerad professur i hematologi tar ungefär halva min arbetstid, den andra halvan är klinik. Och även om jag sysslar med all form av hematologi så är mina främsta kliniska intressen, och forskningsområden, diffust storcelligt B-cellslymfom och KLL. En hobby får jag kanske skaffa mig när jag blir pensionär, tills dess är litteratur min stora passion och jag läser några rejäla buntar böcker varje år. Favoriten är nog Paul Auster.



Martin Jädersten, sekreterare elect: Efter att ha fallit för hematologi under AT i Kalmar så är jag sedan 2002 trogen Karolinska Universitetssjukhuset, fränsett två års post doc i Vancouver. Jag har familj med två barn, gillar natur och trädgård. Jag forskar på MDS och har kliniskt arbetat som avdelningsansvarig, tf sektionschef och fram över kommer jag bli flödesansvarig för AML-verksamheten i Stockholm. Jag brinner för att optimera vården både inom sjukhusets väggar och genom att poliklinisera med stöd av avancerad hemsjukvård. Jag ser verkligen fram emot möjligheten att genom styrelsearbetet vara med och jobba för att utveckla hematologin nationellt!



Martin Höglund ny hedersmedlem

SFH:s styrelse har utnämnt Martin till hedersmedlem i SFH. Martin tillhör nu en liten skara av framstående hematologer som förärats utmärkelsen. Tidigare hedersmedlemmar är Jan Waldenström och Don Thomas (1992), Gösta Gahrton (1997), Jan Westin (2004), Ingemar Turesson (2008), Robert Hast och Bengt Simonsson (2012).

Svenska hematologer behöver nog egentligen ingen närmare presentation av Martin. Han har varit SFH:s sekreterare 2001-2002 och dess ordförande 2009-2010. Han är sedan många år sammankallande i valberedningen. Martin var instrumentell i skapandet av Blodcancerregistret 2007, och var i många år huvudansvarig för registret.

Som kliniker har Martin varit drivande i arbetet att skapa en nationell AML grupp och även i många år mycket aktiv i KML gruppen. Som kuriosum kan också nämnas att Martins SK-kurs om AML fortfarande har det högsta betyget av alla kurser som hållits, 5,6 på en 6-gradig skala.



Verksamhetsberättelse för SFH

Medlemmar

Svensk förening för hematologi har för närvarande 649 medlemmar, varav 457 med fullt medlemskap (läkare), 128 är pensionärer och 64 med associerat medlemskap. Av våra associerade medlemmar har 33 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året bestått av Hans Hægglund (ordförande), Erik Ahlstrand (sekreterare), Ulf-Henrik Mellqvist (föregående ordförande), Marie Lindgren (skattmästare), Thomas Erger (yngre representant), Åsa Rangert Derolf (övrig ledamot) och Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot).

Övriga personer med förtroendeuppdrag, bl.a. ordförande i utbildningsutskottet (Cecilia Isaksson), har adjungerats till styrelsemöten då deras expertis har efterfrågats.

Årsmöte i Svensk förening för hematologi avhölls 2016-10-06 i Uppsala. Under verksamhetsåret har styrelsen haft ett fysiskt möte i Uppsala 2016-10-07, två styrelseinternat i november 2016 samt i maj 2017 och under verksamhetsåret har därutöver åtta styrelsemöten hållits per telefon.

Valberedningen har bestått av Martin Höglund, Gunnar Juliusson och Birgitta Lauri. Revisorer har varit Per Axelsson och Maria Eckerrot. Gunnar Juliusson har varit SFHs representant i blodcancerregistrets styrgrupp, Jan Samulesson har varit redaktör för OHE, Maria Liljeholm har varit linker i EHAs utbildningssamarbete. En fullständig förteckning över förtroendevalda inom SFH finns på <http://www.sfhem.se/fortroendeuppdrag>.

Profilera BMC AB, Maria Samuelsson, har fungerat som IT stöd och har skött praktiska arrangemang kring ST-kurser mm.

Verksamhetsplan

Styrelsen tog i början av året fram en verksamhetsplan och kommunicerade denna på hemsidan och i OHE. Verksamhetsrapporten följer denna plan.

Samarbete med sjuksköterskor i cancervård/Hemsis

Styrelsen har identifierat ett behov att styrka hematologisjuksköterskornas identitet i Sverige för att därigenom på sikt kunna förbättra kvaliteten i hematologisk vård samt för att förbättra den svåra bristen som råder på hematologisjuksköterskor. Styrelsen har därför inlett ett samarbete med före detta Hemsis som nu uppgått som en intresseförening inom Sjuksköterskor i cancervård vilket resulterat i att utbildningsdagarna 2017 kommer att samarrangeras med Sjuksköterskor i cancervård med ett parallellt sjuksköterskeprogram.

Vidarutbildning för hematologer

Under året har föreningen arrangerat två vidarutbildningsaktiviteter för hematologer. I januari anordnades Best of ASH på Arlanda. Mötet fick utmärkta utvärderingar men tyvärr lockade mötet endast ett 20-tal hematologer. I samband med utbildningsdagarna arrangeras Best of Lugano. På prov kommer detta möte webbsändas för att försöka locka ytterligare deltagare på distans.

ST-utbildning

Föreningskurser för ST-läkare är populära och får mycket goda omdömen i utvärderingar. Under 2017 har tre kurser arrangerats; i januari Palliativ vård, i maj Aggressiva Lymfom och i oktober Stamcellstransplantation.

Glädjande noteras ett ökande intresse för föreningens frivilliga specialistexamen de senaste åren, hittills är tio anmälda till examination i oktober.

Föreningen är fortsatt aktiv i sammanslutning mellan de olika internmedicinska specialistföreningarna i arbetet med en praktisk utformning av den så kallade common trunk delen i den nya specialutbildningen för hematologer.

Under utbildningsdagarna 2017 införs kursintyg för tillgodoräknande av utbildningsdagarna som ST-kurs för bilvande specialister på prov.

Chefs- och ledarskapsutbildning för hematologer

Styrelsen ser framför sig ett stort behov att locka läkare att bli ledare i morgondagens sjukvårdsorganisationer. Styrelsen har därför haft en vision att driva en chefs- och ledarskapsutbildning för hematologer i SFHs regi.

Under året har en modell för detta tagits fram i samarbete med Handelshögskolan i Stockholm och Svensk förening för Onkologi. Planen är att med start hösten 2018 12 hematologer och 12 onkologer med representation från alla Sveriges sjukvårdsregioner erbjuds en chefs- och ledarskapsutbildning i form av återkommande internat under 2018/2019. Anslag för utbildningen har beviljats av cancerfonden. Övrig finansiering kommer från, SFH, SOF och kursdeltagarnas huvudmän. Förslaget kommer att presenteras för medlemmarna i samband med medlemmarnas timme på fortbildningsdagarna 2017.

Stipendier

Under våren 2017 utlystes fem resestipendier och sex hematologer tilldelades stipendier om 15 000 kr. Under hösten 2017 utlystes ytterligare fem resestipendier och vidare kommer kollegor efter godkänd specialistexamen i samband med fortbildningsdagarna tilldelas resestipendium om 10 000 kr.

Möte med de hematologiska diagnosgrupperna

Årets möte med representanter för de hematologiska diagnosgrupperna samt Blodcancerregistrets styrgrupp hölls på Arlanda den 2 mars och var välbesökt. Här diskuterades bl.a. det fortlöpande arbetet i diagnosgrupperna, samarbete med RCC kring vårdprogram, föreningens policy kring användandet av icke pridförhandlade läkemedel, ny jävsdeklaration, samarbete med NAC gruppen kring införande av nya läkemedel samt behovet att hitta en gemensam modell för upprättande av hematologiska biobanker.

Europeiska utbildningssamarbetet

Maria Liljeholm har fortsatt som linker mot EHAs utbildningssamarbete under året, formellt har uppdraget tidsbegränsats och knutits till ST utskottet.

OHE

OHE har utkommit med fyra nummer med Jan Samuelsons som redaktör. Tidningen har ytterligare utvecklats med reportage från hematologiska verksamheter i Sverige och utomlands och vidare har tidningen bidragit med en nära bevakning av svensk hematologisk forskning. Tidningens annonsintäkter är fortsatt en viktig inkomstkälla för föreningen.

Hemsidan

Hemsidan är fortsatt mycket välbesökt och då fram för allt fliken Riktlinjer. Under året har vissa uppdateringar

gjorts med bland annat en mobilanpassad version av hemsidan samt ett nytt kalendarium för viktiga hematologiska datum. Föreningen köper själva hemsidesplattformen av företaget Easyweb.

Jävsdeklaration

Styrelsen har under året uppdaterat föreningens deklaration av potentiella jäv. Den nya versionen följer samma mall som bl.a. används av Socialstyrelsen och inkluderar nu även uppgifter om arvoden har betalats ut till den enskilda läkaren eller till huvudmannen. Liksom tidigare förväntas styrelsemedlemmar, ordföranden i diagnosgrupperna samt förtroendevalda uppdatera sina potentiella jäv årligen.

Fortbildningsutskottet

Styrelsen har under året haft ett nära samarbete med fortbildningsutskottet gällande planeringen av föreningens viktigaste aktivitet, Fortbildningsdagarna som i år arrangeras i Västerås. För första gången kommer ett parallellt sjuksköterskeprogram arrangeras.

Remissvar

SFH har under året avgivit ett flertal remissvar till regering, SLS, SLF, RCC med flera. Dessutom har styrelsen lämnat synpunkter på nya vårdprogram framtagna av de hematologiska diagnosgrupperna.

SFHs budget och resultat

Se separat ekonomisk redovisning!

För styrelsen för Svensk förening för hematologi
Västerås 2017-09-18

Hans Hägglund	Erik Ahlstrand
Ordförande	Sekreterare

Underhållsbehandling med REVLIMID® (lenalidomid) ger en totalöverlevnad på mer än 9 år, vilket är ett nytt riktmärke för överlevnad, vid myelombehandling^{1,2}

REVLIMID® som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation¹

Median totalöverlevnad [95% CI]¹

Revlimid

9.3 år

Placebo

7.0 år

HR 0.61 (95 % CI 0.46–0.81); p<0.001

Anpassad av Celgene
Uppföljningstid 91 månader

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Revlimid® (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 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. **Mantelcellssymtom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellssymtom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila 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 mantelcellssymtom, 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 tumöryssyndrom 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. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. 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, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. **Produktresumén uppdaterad:** 2017-09-18. NS-REV170027 10/2017

1. REVLIMID Produktresumé 2017, www.fass.se; 2. Holstein S, et al. Lancet Haematol. 2017, [epub ahead of print]

Ny professor

Anders Sjölander, överläkare på sjukhuset i Sundsvall och lektor på läkarutbildningen blir Landstinget Västernorrlands första professor med en professur i medicin.

Ända sedan Umeå universitet regionaliserade läkarutbildningen och startade läkarutbildning i Sundsvall 2011 har Sundsvallsläkaren Anders Sjölander varit lektor på läkarutbildningen och parallellt med undervisning och arbete som överläkare arbetat med olika forskningsprojekt.

Det arbetet har varit så framgångsrikt att han nu tilldelas en professur i medicin och därmed blir Landstinget Västernorrlands första professor inom medicin utifrån satsningen kring läkarutbildning och akademisk miljö inom Landstinget Västernorrland.

Anders Sjölander delar sin tid lika mellan att arbeta kliniskt som läkare på sjukhuset, undervisa på läkarutbildningen och med forskning och utveckling. Forskningen handlar främst om att titta på blodförtunnande behandling och risken för blödningar och stroke hos patienter med förmaksflimmer eller venös trombos. Anders har också varit mycket aktiv inom KML området.

Han har varit verksam som läkare vid sjukhuset i Sundsvall i drygt 20 år. Anders specialiteter är internmedicin, hematologi samt koagulations- och blödningsrubbningar.

Jonas Appelberg, forsknings-, utbildnings- och innovationsdirektör i Landstinget Västernorrland, är såväl glad som stolt över att Anders Sjölander nu tilldelas professorstitel.

- Vi arbetar målmedvetet för att skapa en bra miljö där vi kan kombinera forskning och utveckling i en akademisk



miljö med en högkvalitativ vård. Det är frukten av den satsningen vi nu ser i och med Anders professur.

Som ett led i arbetet har Landstinget Västernorrland skjutit till alltmer medel för forskning och ett kvitto på framgångarna är att allt fler disputerar inom Landstinget Västernorrland.

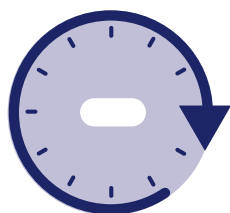
- Det är inte minst viktigt när det gäller möjligheten att rekrytera personal att kunna erbjuda en arbetsmiljö som uppmuntrar till forskning och utveckling, att personalen ser att de kan utvecklas hos oss här i Västernorrland och inte måste flytta till några av de stora universitetssjukhusen.

Nu har järnkatering blivit enklare

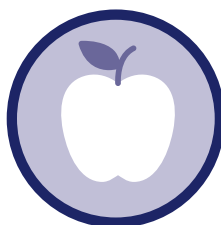
Exjade filmdragerade tabletter

– en gång om dagen

Exjade dispergerbara tabletter är nu ersatta av filmdragerade tabletter



TAS EN GÅNG PER DAG



KAN NU TAS BÅDE MED
OCH UTAN LÄTT MÅLTID



SVÄLJS SOM EN VANLIG
TABLETT – ingen blandning
eller upplösning

Dosering: Vid byte från Exjade dispergerbara tabletter till filmdragerade tabletter bör dosen av filmdragerade tabletter vara 30% lägre än dosen av dispergerbara tabletter, avrundat till närmaste hel tablett. Mer information om detta finns på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Exjade® (deferiasirox), F, Rx, ATC-kod: V03AC03. Dispergerbar tablett á 125, 250 och 500 mg. Filmdragerad tablett á 90, 180 och 360 mg.

Indikation: Exjade är indicerat för: • Behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat >7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder. • När deferioxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper: – patienter i åldern 2-5 år med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥7 ml/kg/månad), – patienter från 2 års ålder med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat <7 ml/kg/månad), – patienter från 2 års ålder med övriga former av anemier, – patienter från 10 års ålder med icke transfusionsberoende talassemi och kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferioxamin är kontraindicerad eller otillräcklig. Det rekommenderas att behandling sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin >1000 g/l).

Dosering: Rekommenderad initial dygnsdos för dispergerbar tablett är 10-20 mg/kg kroppsvikt och för filmdragerad tablett 7-14 mg/kg kroppsvikt. Vid byte mellan dispergerbar och filmdragerad tablett ska dosen ändras enligt tabell som återfinns på www.fass.se.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kombination med andra järnkelatkomplexbindare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts. Patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min. **Varningar och försiktighet:** Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi är mycket begränsad. Iakttag försiktighet vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Vid behandling med deferiasirox har det bland annat rapporterats uppkomst av sår samt blödning i övre mag-tarm kanalen, hudbiverkningar vilka i sällsynta fall kan vara mycket allvarliga samt andra sällsynta fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner. Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad i syfte att bedöma hur patienten svarar på terapin. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda dispergerbar tablett: galaktos-intolerans, total laktatbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. För fullständig information, förmån och priser se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2017-08-14.

Referens: Exjade produktresumé 2017-08-14.

Fortbildningsdagarna i Västerås

4-6/10 2017

De nationella fortbildningsdagarna i hematologi gick i år av stapeln i ett Västerås i höstskrud. Mötet ägde rum på Aros Congress Center och lokalt ansvarig var Maria Eck-errot, överläkare och hematolog vid Västmanlands sjukhus Västerås. Mötet lockade cirka 300 deltagare. Nytt för i år var att även hematologisjuksköterskor, som nu ingår i nätverket Sjuksköterskor i cancervård, deltog. Cirka hälften av föreläsningarna var gemensamma för läkare och sjuksköterskor.

Vi bjöds på ett intressant och varierande program. Mötet inleddes traditionsenligt med högtidsföreläsning av en internationell föreläsare. I år fick vi höra Veronique Leblond, från sjukhuset Pitié Salpêtrière i Paris, uppdatera oss om Morbus Waldenström. Leblond, som uttryckte glädje över att få föreläsa i Waldenströms födelseland, bjöd oss på en bra bakgrund om sjukdomen som endast utgör 2 % av blodmaligniteter. Den monoklonala IgM-ökningen ger ett flertal för Waldenström typiska symtom. Hyperviskositetssymtom ses hos 16 % av patienterna. Hos 20-40 % av patienter med Mb Waldenström ses en perifer, vanligen sensorisk, neuropati då IgM-antikroppar reagerar mot myelinantigener. Diagnos ställs genom ENG-undersökning. Behandling vid långsam progress av neuropati är rituximab. Vid snabb progress rekommenderas rituximab i kombination med kemoterapi. Kryoglobulinemi, då IgM precipiterar vid

temperaturer under 37 grader, ger symtom som acrocyanos, sår, ledvärk och njurpåverkan. Behandling vid Mb Waldenström inleds först vid symtomgivande sjukdom, samt vid förekomst av cytopenier ($Hb < 100$, $TPK < 100$). De flesta patienter blir föremål för immunokemoterapi.

Plasmaferes är effektivt vid hyperviskositetssymtom. Vid relaps kan behandling med ibrutinib övervägas.

En genetisk predisposition tycks finnas, då man har funnit familjära kluster med förekomst av Waldenström. Några genetiska avvikelser som förekommer vid sjukdomen berördes. Kromosomavvikelsen del6q och trisomi 4 är vanligt förekommande, men påverkar ej prognosen. TP53-deletion och trisomi 12 förknippas däremot med minskad progressionsfri överlevnad. Mutation i genen MYD88 (myeloid differentiation factor 88) ses hos över 90 % av patienter med Waldenström.



Torsdagsmorgonen inleddes med tre olika så kallade "meet the expert"-föreläsningar. Honar Cherif, Akademiska sjukhuset, föreläste om sickle cell anemi, Stig Lenhoff, Skånes Universitetssjukhus Lund, informerade om aplastisk anemi och Maria Bruzelius, Karolinska Universitetssjukhuset, fördjupade våra kunskaper om förvärvad hemofili.

Torsdag förmiddag fortsatte med råd om antikoagulationsbehandling vid hematologiska maligniteter från Anders Sjölander, Sundsvalls sjukhus. Cancer är en betydande riskfaktor för venös tromboembolism (VTE) och en femtedel av all venös tromboembolism har ett samband med cancer. Cancerpatienter har även en dubbelad risk för allvarlig blödning vid antikoagulationsbehandling.

Vid cytostatikainducerad trombocytopeni och behov av antikoagulantabehandling, bör Waran och NOAK undvikas. Istället väljs LMH (låg molekylärt heparin) som dosreduceras enligt FASS. Vid akut VTE rekommenderar Sjölander LMH i 50 % av full dos vid TPK 20-50. LMH bör ej ges vid TPK under 20. Vid cancerassocierad trombos rekommenderas LMH framför Waran pga minskad risk för återfall av VTE. Fas 3-studier som utvärderar NOAK jämfört med LMH pågår.

Vid nyinsättning av antikoagulantia pga förmaksflimmer hos patient med cancer rekommenderas Waran, enligt guidelines från ESC, pga lång erfarenhet av detta preparat. Pågående NOAK-behandling kan fortsätta om patienten endast erhåller behandling som är måttligt benmärghämmande. Behandling med LMH har ingen indikation för strokeprofylax vid förmaksflimmer, men god erfarenhet finns för LMH-användning under cytostatikabehandling.



Därefter föreläste Åsa Derolf, Karolinska Universitetssjukhuset och Linda Fogelstrand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, om AML och vitsen med att undersöka genetiska förändringar. Vi uppmuntrades att tänka på AML som flera olika sjukdomar där de genetiska förändringarna är avgörande för diagnostik, behandling, riskstratifiering och uppföljning. Cytogenetik, som påvisar förluster eller fusioner av kromosomer, samt molekyलगenetik, som med PCR eller NGS (next generation sequencing) påvisar mutationer på DNA-nivå, är avgörande för klassificering av AML och gruppen AML NOS där inga specifika genetiska förändringar hittats blir allt mindre. Riktad behandling utifrån genetisk avvikelse används redan idag vid APL då t(15;17) påvisas. På intågande är flertalet FLT3-hämmare, en typ av proteinkinas-hämmare, så som midostaurin, som vid monoterapi har setts ge övergående hematologiskt svar men få CR. Kombinationsbehandling har bättre effekt. FLT3-mutation finns hos upp till 40 % av AML-patienter. Studier pågår också med hämmare av IDH1 och IDH2. Muterad IDH1 och -2 leder till att differentiering av hemtopoetiska stamceller blockeras och är vanligt förekommande vid AML. Riskstratifiering i låg-, intermediär- och högrisk AML utifrån genetik är väl etablerat och denna justeras successivt. Analys av MRD (minimal residual disease), vilket är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden vara avgörande för behandlingsbeslut.

Detta är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden vara avgörande för behandlingsbeslut.

Detta är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden vara avgörande för behandlingsbeslut.

Detta är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden vara avgörande för behandlingsbeslut.

Torsdagen fortsatte sedan med att Ole Weis Bjerrum, Odense Universitetssjukhus, informerade om eosinofili. Eosinofilen, vars primära funktion är att skydda mot parasitsjukdomar, spelar en roll vid flertalet sjukdomar och påverkar flera organsystem, t ex lungor, hjärta, hud, hjärna samt mag- och tarmkanalen. Vi särskiljer primär/klonal- samt sekundär eosinofili. Primär eosinofili som associeras med myeloiska sjukdomar ses vid bl a AML, KML, MDS, poly-

cytemia vera och kronisk eosinofil leukemi. Hypereosinofili med rearrangerad PDGFR-gen (platelet derived growth factor receptor) är en särskilt viktig grupp som svarar mycket bra på behandling med tyrosinkinashämmare. Sekundär eosinofili förekommer vid bl a allergi, infektioner och autoimmuna sjukdomar men kan också orsakas av maligna sjukdomar som Hodgkins lymfom, T-

cellslymfom och icke-hematologiska cancersjukdomar. Det är av största vikt att ställa korrekt diagnos, genom anamnes, status och riktade undersökningar. Vid misstänkt primär eosinofili görs benmärgsundersökning med flödescytometri, samt genetiska analyser för att påvisa klonalitet. Om ingen klonalitet påvisas och ingen misstanke om sekundär eosinofili föreligger, talar man om ett idiopatiskt hypereosinofilt syndrom vilket är en uteslutningsdiagnos. Behandlingen riktas mot orsaken till eosinofilin (kemoterapi, interferon, antibiotika mm). Akuta symptom som klåda, utslag eller hjärt- och lungpåverkan behandlas med prednisolon.

Torsdagen avslutades med att Cecilie Hveding Bliemark, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, föreläste om nya läkemedel vid myelom. Flertalet utmaningar finns inom myelombehandling, t ex nya kombinationer av redan dyra läkemedel där det finns få head-to-head studier om vilka kombinationer som är bäst, samt att flera nya läkemedel ligger utom läkemedelsförmånen. Proteasomhämmaren carfilzomib, ges i kombination med dexametason och eventuellt lenalidomid, hos patienter som tidigare fått minst en behandling. Till

skillnad från behandling med bortezomib ses inga neuropatibiverkningar. Ixazomib är den första orala proteasomhämmaren på marknaden. Flertalet monoklonala antikroppar verksamma vid myelom är på intågande. CD38-antikroppen daratumumab kan ges i monoterapi eller i kombination med Len/Dex eller Vel/Dex hos patienter med recidiverande myelom. Elotuzumab är en antikropp mot SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), ett glykoprotein som uttrycks på myelomcellens yta. Läkemedlet har ingen signifikant egen effekt och måste kombineras med andra läkemedel t ex bortezomid eller lenalidomid. Carfilzomib i kombination med dexametason är det enda nya läkemedlet som i nuläget rekommenderas av NT-rådet.

I framtidens myelombehandling kommer underhållsbehandling att vara av vikt. Underhåll med lenalidomid bör ges till alla standardriskpatienter medan högriskcytogenetik enligt studiedata har bättre effekt av proteasombaserad behandling än av IMiD:s. Vid



relapsbehandling kommer troligen trippelbehandling rekommenderas. Monoklonala antikroppar bör inte ges som singeldrog till relapserande patienter då 70 % inte svarar.

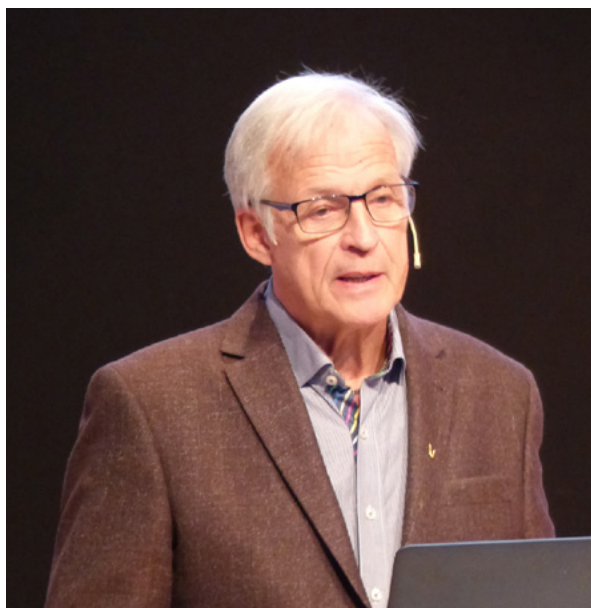
Fredagen började med att Gunnar Birgegård, Akademiska sjukhuset, gav oss en intressant överblick över erytrocyten och dess livsviktiga funktioner. Bakgrunden till upptäckten av erythropoetin av Erslev år 1953 berördes. Hur kroppens syrgassensor fungerar och var den finns har länge varit fall för diskussion. Flera teorier har presenterats så som glomus-caroticum-hypotesen och haem-protein-hypotesen. Ingen av dessa har dock visat sig stämma.

Den enligt Birgegård viktigaste fysiologiska upptäckten på decennier gjordes 2001 i och med upptäckten av HIF1-proteinet (hypoxia inducible factor) som inducerar transkription av Epo. HIF1 bryts ned av HIF-hydroxylaser, som alltså fungerar som kroppens syrgassensorer. Denna nedbrytning hämmas vid hypoxi. Studier pågår med läkemedel som inhiberar HIF-hydroxylaserna och på så sätt ger en ökad bildning av Epo.

Proteinet hepcidin som bildas i levern vid inflammation nedreglerar järntransportören ferroportin. Järn ackumuleras då i makrofagerna och vi får en funktionell järnbrist med minskad transferrinmättnad. Ett nytt intressant hormon, erytroferron (ERFE) har nyligen upptäckts. Erytroferron nedreglerar hepcidin och gör att mer järn blir tillgängligt för benmärgen.

Vi fortsatte därefter med en spännande posterwalk, innan Johan Linderöth, Skånes Universitetssjukhus Lund, tog vid med sin föreläsning om Hodgkins lymfom. Sjukdomen delas in i klassiskt Hodgkins lymfom (CHL) och nodulärt lymfocytdominerat Hodgkins lymfom (NLPHL), där den senare endast utgör 5 % av alla Hodgkins lymfom. I utredningen ingår kirurgisk biopsi samt FDG-PET/DT för stadieindelning, som görs enligt Ann Arbor.

Målet vid behandling av Hodgkins är att skräddarsy terapin efter stadium och att inte ge för mycket (risk för toxicitet och senkomplikationer) eller för lite (sämre behandlingssvar) behandling. Linderöth rekommenderade den nationella telekonferensen för Hodgkins lymfom som hålls varannan vecka, där man kan dra patientfall och få råd om behandling.



I nya vårdprogrammet behandlas låga stadier av Hodgkins på samma sätt som tidigare dvs med ABVD samt strålbehandling. För patienter i 60-70 års ålder ges aldrig mer än två cykler bleomycin då toxiciteten för detta preparat ökar med åldern. Bleomycin ska inte ges till patienter över 70 år. Vid avancerade stadier styr IPS samt PET-bild efter två kurer behandlingen. BEA-COPP används till yngre patienter vid IPS >2 och avancerad sjukdom, samt till yngre vid IPS 0-2 om de uppvisar dåligt svar efter två ABVD-kurer.

NLPHL liknar indolenta B-cellslymfom och reciderar ofta efter långa remissioner. De svarar bra på rituximab samt strålbehandling. Internationellt ges ofta klassisk Hodgkinsbehandling, men i nya vårdprogrammet har man övergått till att behandla mer som ett indolent lymfom. CD30-antikroppen brentuximabvedotin (BV) är indicerad vid återfall, vid



refraktär sjukdom eller som underhåll efter ASCT vid högrisksjukdom. Kombinationsbehandling med BV + bendamustin har visat mycket höga ORR hos refraktära patienter.

Fredagseftermiddagen inleddes med att Emmanuel Ezra, kirurg vid Akademiska sjukhuset, höll en entusiasmerande föreläsning om det svåra samtalet. Budskapet i Ezras föreläsning var att vi som läkare inte ska underskatta betydelsen av patientmötet. Han menar att de svåra samtalen ofta blir svåra för att de inte är samtal mellan två jämbördiga parter utan en informationsleverans från läkare till patient och betonar vikten av att möta patienten där han/hon mentalt befinner sig vid tidpunkten för samtalet. Detta konkretiserades genom berättelser om patientmöten ur Ezras yrkesliv. Att stärka patientens känsla av meningsfullhet genom att vara inlyssnande, samt att tillåta patienten att vara delaktig i sin vård, är av stor vikt. Vi kvalitetssäkrar inte våra patientsamtal och Ezra uppmuntrade till så kallade sit-ins med kollegor för att få återkoppling på våra patientmöten. Övning ger färdighet! För de som vill läsa mer om detta ämne har Ezra skrivit en bok "Det goda mötet".

Sist ut var Anna Eriksson, Akademiska sjukhuset, med sin föreläsning om APL. Tillståndet är ovanligt och utgör endast 3 % av AML-fallen i Sverige. Den tidiga dödligheten (inom 30 dagar) är 25 %. Därefter är prognosen dock mycket god med CR på hela 97 %. Den initiala dödligheten orsakas av koagulopati med kraftig fibrinolys och blödningskomplikationer är vanliga. Koagulopatin förbättras prompt på ATRA (Vesanoid)-behandling och tidigt insättande av behandling är av stor vikt. Behandling med ATRA bör inledas vid misstanke om APL

och fortgå tills detta har uteslutits. Primärbehandling med arseniktrioxid (ATO) i kombination med ATRA har i studier gett mycket goda resultat och rekommenderas till alla patienter i låg- och intermediäriskgruppen. För högriskpatienter rekommenderas behandling enligt

AIDA-protokollet (ATRA, idarubicin, Ara-C). Högriskpatienter kan också inkluderas i den europeiska APOLLO-studien, som undersöker behandling med ATO vid högrisk APL. Differentieringssyndrom med symtom som feber, lunginfiltrat, perikardvätska, njursvikt, dyspné, pleuravätska och viktuppgång ses hos 6-26 % av patienterna. Profylax mot detta ges med prednisolon om LPK > 5, samt till alla högriskpatienter.

Nya läkemedel på gång inom APL-behandlingen är den syntetiska retinoiden tambibarotene som är 10 ggr mer potent än ATRA och även har effekt vid ATRA-resistens. Oral arsenikbehandling har börjat användas bl a i Kina. Studier med kombinationen ATO samt bortezomib pågår.



Fortbildningsdagarna 2018 kommer att anordnas i Umeå och vi hälsades välkomna till Umeå nästa år av lokal samordnare Cecilia Isaksson. Vi i Västerås tackar alla inblandade för trevliga och lärorika dagar! För intresserade finns föreläsarnas presentationer upplagda på sfhem.se.

Josefin Hidman
ST-läkare, Västmanlands sjukhus Västerås

ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPLE MYELOM

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.^{1,2,a}
 - ~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^b (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{1,c}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{2,d}
- En kapsel en gång i veckan.^{1,e}

^alen = lenalidomid, dex = dexametason ^bdel(17),t(4;14),t(14;16) ^c1,9 mån för placebo+len+dex. ^d47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen. ^eDoserar 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 uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning.

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, receptbelagt. **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 trombocytvärden 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:** Plånboks-förpackning 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: 18 september 2017.

Posterwalk i Västerås

De 6 presenterade postrarna sammanfattas här mycket överskådligt eftersom merparten av resultaten inte är publicerade. Tre av projekten kommer från Stefan Schedings aktiva grupp i Lund och han presenterade 2 av dem. Vi ser fram emot fina artiklar i framtiden från dessa 6 studier.

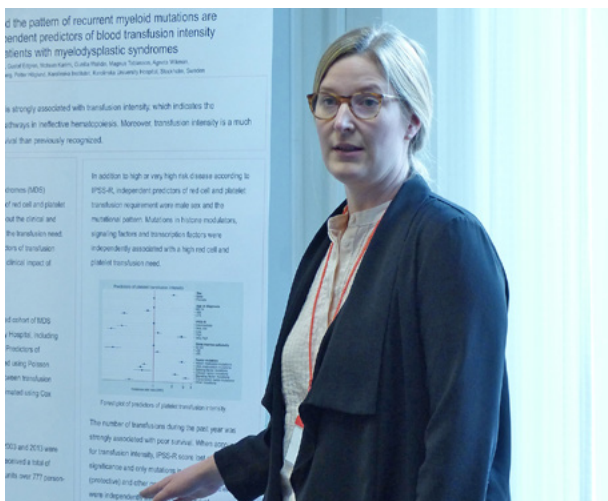
Hanna Abrahamsson (Lund) driver ett projekt i syfte att utveckla en metod för att sortera ut JAK2-muterade hematopoetiska stamceller från MPN-patienter. Gruppen använder flödescytometrisk detektering av fosforylerade STAT för efterföljande RNA-analys. Med en högsaltbuffertmetod kan intracellulär färgning och fluorescensaktiverad cellsortering utföras på hematopoetiska celler med endast mindre försämring av RNA-integritet.



Dimitra Zacharaki (Lund) undersöker förändringar i primära mesenkymala stamceller (MSC) från hematologiska patienter för att skapa en expressionsprofil för olika maligniteter och för att kunna associera viktiga fynd med sjukdomsdiagnos och/eller prognos. Patient- FACS-screening av MSC-markörer vid fyra större hematologiska sjukdomar (MPN, MDS, MGUS och MM) avslöjade olika expressionsmönster inom de olika diagnoserna. Löpande och framtida studier syftar till att ta itu med potentiella funktionsavvikelser hos MSC i samband med MM-sjukdomsprognos och/eller diagnos.



Franziska Ohm (Lund) analyserar barn med högrisk-neuroblastom som behandlas med högdos kemoterapi och autolog transplantation. Överlevnad är dålig på grund av återfall, eventuellt orsakad av tumörceller i graft. I arbetet har utvecklats en akustoforetisk mikrofluidikchipbaserad teknik för effektiv cellseparation. Studien ger bevis för att neuroblastomceller kan isoleras utan användning av antikroppar och/eller beads från mononukleära cellpreparat med hög effektivitet, renhet och bevarade cellfunktioner.



Jenny Ryden's (Stockholm) studie syftade till att identifiera prediktorer av transfusionsmönster vid MDS och att studera den kliniska effekten av transfusionsintensiteten. Förutom högrisk eller mycket högrisk sjukdom enligt IPSS-R var oberoende prediktorer av blodcellstransfusionsbehovet manligt kön och mutationsmönster. Antalet transfusioner under det senaste året var också starkt associerat med dålig överlevnad.

Cecilia Karlström (Stockholm) undersöker patienter refraktära mot trombocytttransfusioner som orsakas av HLA-klass I-antikroppar. Den optimala strategin att tillhandahålla trombocytttransfusioner till refraktära hematologiska patienter har länge diskuterats. 93% av trombocytttransfusioner utan HLA-klass I-mismatch (Eplet0) eller frånvaro av givarspecifika anti-HLA klass I-antikroppar (DSA0) var i denna studie framgångsrika.



Hanna Rhodin (Uppsala) har studerat MLL-rearrangemang, den näst vanligaste genetiska subgruppen bland vuxna med ALL i Sverige under åren 1997-2016. MLL är ett högriskkriterium då patienterna ofta drabbas av tidiga och aggressiva recidiv. 3-års överlevnaden för MLL-kohorten som helhet var 38 %, sämre än för andra vuxna med Philadelphia-neg B-ALL där den var 50 %. För MLL-patienter yngre än 65 år hade 3-års överlevnaden ökat under senare tid. Totalt 57 % av MLL-patienterna < 45 år samt 28 % av de mellan 46-64 år rapporterades ha behandlats intensivt med stamcellstransplantation i första remission.

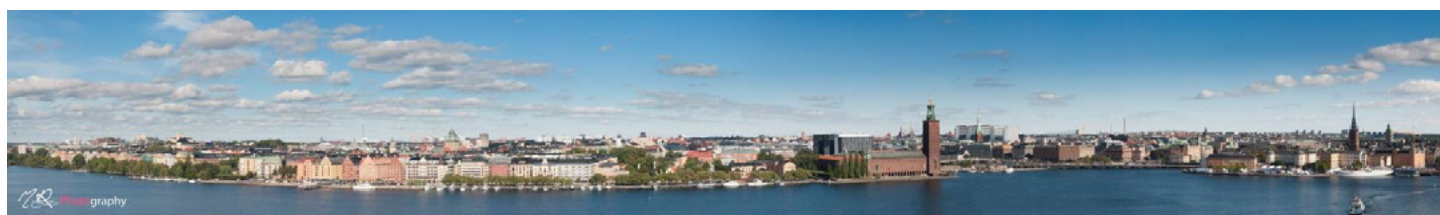
Red.



Föreningen gratulerar följande nyblivna specialister

Julia Cromvik, Anna Eriksson, Gunnar Larfors, Mikael Lisak, Hairong Song, Tobias Svensson, Kim Theilgaard-Mönch, Anders Uddevik, Johanna Ungerstedt, Maria Åkvist

Save the dates April 19 – 20, 2018

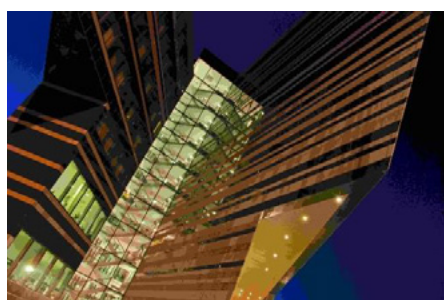


Invitation to Nordic Educational Meeting on CLL: 'What every Hematologist Should Know about CLL in 2018'

The meeting will include keynote talks and sessions on clinical and translational issues concerning novel treatment regimens and updated data on efficacy and safety. Through breakout sessions and workshops, diagnostic work-up, 2nd line treatment, the elderly frail patient with CLL etc. will be addressed in smaller groups. Selected Nordic CLL research projects in progress will be presented by (young) researchers.

The following speakers are so far confirmed:

- **Paolo Ghia:** CLL: a complex disease
- **Susan O'Brien:** New drugs in the pipeline
- **Carsten Niemann & Anders Österborg:** State of the art in treatment of CLL
- **Davide Rossi & Richard Rosenquist:** How to identify high-risk patients?
- **Elias Campo:** The genomic landscape of CLL - have we got lost?
- **Peter Hillmen:** How to treat high-risk patients
- **Jennifer Woyach:** Mutations and resistance to small therapeutic molecules; a growing clinical problem
- **Jennifer Brown:** Incorporation of microenvironmental findings into design of new clinical trials
- **Michael Hallek:** Future directions



Venue: Clarion Sign, central Stockholm, 5 mins from Arlanda Express.

Participation in the meeting is free of charge.

Participants should apply for reimbursement for hotel and travel costs according to local regulations.

Find updates and more details on www.nordic-cll.org.

Please sign up to: coordinator@nordic-cll.org

On behalf of the Nordic CLL Study Group:

Anders Österborg, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
Richard Rosenquist, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
Vesa Lindström, Helsinki University Hospital, Finland
Hoa Tran, Akershus Universitetssykehus, Norway
Carsten Utoft Niemann, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

The meeting is sponsored by pharmaceutical companies which have had no influence on the program

Årets avhandling

Detta år hade ett glädjande stort antal som vanligt högkvalitativa avhandlingar nominerats. Följande avhandlingar granskades av den vetenskapliga kommittén;

- Alya Zriwil "On the origin of B cells. Elucidating the Role of Tyrosine Kinase Receptors in B Cell Development";
- Viktor Ljungström "Exploring next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia";
- Johan Lund "Clinical studies in multiple myeloma";
- Niklas Boknäs "Studies on Interfaces between Primary and Secondary Hemostasis";
- Simona Conte "Genotype-phenotype relations in SF3B1 mutated myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts";
- Katarina Lyberg "Regulation of mast cell function and survival in health and disease";
- Tobias Svensson "Infectious and bleeding complications in patients with hematological malignancies. Studies on diagnosis and prevention";
- Ying Qu "Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia";
- Magnus Borssén "DNA methylation as a prognostic marker in acute lymphoblastic leukemia".

Här återges kommitténs bedömning; "We thank for the opportunity to evaluate the Swedish hematology theses of 2016. They hold a good to high level and we are impressed by the activity in many Swedish university clinics. Very clinically oriented theses by Drs Lund and Svensson are mixed with fine work on Mast cells (Dr Lyberg) and then several theses on AML methylation patterns (Qu), MDS with ringed sideroblasts (Conte) and childhood ALL methylation patterns (Borssen) with advanced methodologies.

We would like to praise Niklas Boknäs coagulation thesis as an original and precise work in the field and hold him as third best.

Our final discussions was around two excellent theses by Dr Zriwil and Dr Ljungström.

Dr Ljungström apparently has a formidable gift for bio-informatics and arranging collaboration efforts and presents data mainly based on next generation sequencing of CLL patients on biological materials from the very strong European collaboration in CLL. He presents a formidable publication list at a very early state in his career, and works in a very productive research environment in Uppsala in auspices of Prof Rosenquist, whose candidate Dr Baliakos, was awarded the prize last year. The papers are sound, original in concept and published in the best journals of hematology. Our congratulations.

Dr Zriwil has written on a very interesting and potentially important subset of early B lymphocyte progenitors. Aspects on differentiation by M-CSF receptor and its role, ETV6-Runx1 fusion and flt3 are addressed in three excellent papers. We marvel at the great variation of methodology used, all through advanced animal models, cellular assays, long-term cultures, transplantation assays, induced pluripotent stem cells, gene expression analysis, RNA sequencing etc. The thesis introduction is also clear and very good.

The committee decided to award Dr Zriwil this year's prize. We warmly congratulate her and her co-workers in Lund, and wish her and all the other young researchers who presented their theses in 2016 all the best in further scientific pursuit.

Trondheim 17 SEP 2017

Henrik Hjorth-Hansen, Trondheim

Kirsten Grønbæk, Copenhagen

Kimmo Porkka, Helsinki

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)



Här beskriver Alya bakgrunden till och innehållet i sin avhandling;

On the origin of B cells Elucidating the Role of Tyrosine Kinase Receptors in B Cell Development

Leukemia accounts for 30 % of all childhood cancers and although around 80 % of the patient can be cured, the origins and causes of this disease remain widely unknown. In 1962, Irving J. Wolman, when reporting on a pair of monozygotic female infant twins with acute leukemia, suggested for the first time that the disease may have originated in utero¹. This hypothesis was subsequently further investigated and is nowadays widely accepted². This emphasized the need of a deep understanding of fetal development, and more specifically, hematopoietic embryonic onset. While the development of the hematopoietic system in adults has been largely investigated, little is known about the fetal hematopoietic hierarchy. In particular, the cytokine requirement for the lymphomyeloid development is not well established. In addition, suitable models for studying this development in humans remain challenging to generate. The B cell lineage has been shown to develop through distinct regulatory mechanisms during embryonic development: several molecular and functional aspects distinguish fetal from adult B lymphopoiesis, such as Interleukin 7 (IL7) dependency³ and the ability of fetal but not adult progenitors to produce B1-a cells, critically involving Lin28b which is exclusively expressed in fetal progenitors⁴. However, much less is understood about the cellular staging and development

of the B cell lineage in the embryo, specifically in human, likely to underpin the genetics and biology of infant and childhood acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), initiated by distinct leukemia-initiating translocations during embryonic development.

In this thesis, I have addressed the cellular and molecular differences between adult and embryonic hematopoiesis, within the different stages of the hematopoietic hierarchy. I also studied the initiation of lymphopoiesis in human primary fetal tissue in comparison to in vitro models.

In the first paper⁵, we focused our attention on the role of the Colony Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1R) in B cell development. Indeed, recently, CSF1R mutations have been found in cases of B-ALL^{6,7}. However, whereas its requirement for myeloid development has been established, so far, no clear role of this receptor or its ligand have been reported in B lymphoid development⁸. In this study, we establish that a distinct subset of the earliest CD19+ B-cell progenitors emerging in the E13.5 mouse fetal liver express CSF1R, previously thought to be expressed and play a lineage-restricted role in development of myeloid lineages. These early embryonic CSF1R+CD19+ ProB cells also express multiple other myeloid genes, and in line with this possess residual myeloid as well as B cell, but not T cell lineage potential. Notably, these CSF1R+ myeloid-primed ProB cells are uniquely present in a narrow window of embryonic fetal liver hematopoiesis and do not persist in adult

bone marrow. Analysis of CSF1R-deficient mice establishes a distinct role of CSF1R in fetal B-lymphopoiesis. The herein identification of a developmentally restricted CSF1R+CD19+ B-myeloid progenitor is intriguing in light of the frequent bi-phenotypic (B cell-myeloid) nature of childhood and infant B-ALL⁹, although further mechanistic studies will be required to establish the potential significance of fetal B-myeloid restricted progenitors for childhood and infant B-ALL. Of further potential clinical relevance, in vitro studies using cell lines and human leukemic B ALL cells have demonstrated their sensitivity to a CSF1R-specific inhibitor⁶, supporting that CSF1R might be a relevant therapeutic target in childhood ALL.

In the second study included in my PhD thesis, we focused our research on the human hematopoietic development. Childhood and adult ALL are clinically and biologically distinct blood disorders. The spectrum of mutations is very different with for example 20 % of childhood ALL exhibiting the fusion gene ETV6-RUNX1 while it only found in less than 3 % of the adult cases¹⁰. Besides different mutations that are observed, different initiating cell/s may further explain the difference between adult and childhood disease. Indeed the ETV6-RUNX1 mutation can already be detected at birth confirming that initiating oncogenic events can occur already in utero in embryonic specific populations². In this study, we aimed to characterize the earliest stages of lympho-myeloid development in primary human fetal liver. We have demonstrated that the first CD19+ B cell emerging in the human embryo expresses IL7R and seems to derive from a newly identified IL7R+ progenitor. Using single cell gene expression analysis and RNA-sequencing, we have shown that this IL7R+ progenitor shifts from a myeloid to a lympho-myeloid gene signature throughout development. Based on this work, we have then developed an in vitro modeling system that allowed us to recapitulate this transition and hierarchy using human pluripotent stem cells and used this system to study the impact of ETV6-RUNX1 mutation. Genome-engineered hPSCs expressing ETV6-RUNX1 displayed a partial block in B cell differentiation at the IL7R+ progenitor cell level and the remaining ProB cells displayed aberrant co-expression of B and myeloid genes resembling the earliest IL7R+ progenitor. This supports that our identified IL7R+ progenitor could represent a potential target cell for in utero ALL initiating pre-leukemic mutation. Overall, our in vitro system brings a useful system to study the disease onset and could be an important tool to understand the initiation of other infant leukemias.

Finally in the last paper, we studied another tyrosine kinase receptor, FLT3 and its role in lymphoid development in mouse. Establishing to what degree FLT3 plays a direct role in regulating lymphoid committed proge-

nitors is of particular relevance for the high prevalence of two types of FLT3 driver mutations, internal tandem duplication (ITD) and recurrent FLT3 point-mutations, both associated with a poor clinical outcome in acute leukemias¹¹, including distinct ETP and B cell progenitor leukemias¹². Since FLT3 expression is highly restricted on B and T cell progenitors, it is possible that the previously established role of FLT3 in regulation of B and T lymphopoiesis¹³⁻¹⁵, reflects its high expression and role in regulation of lymphoid-primed multipotent progenitors (LMPPs). We therefore generated a Flt3 conditional knock-out (Flt3fl/fl) mouse model to address the direct role of FLT3 in regulation of distinct lymphoid progenitor stages as well as potentially ontogeny-specific roles in B and T lymphopoiesis. In addition to confirming a role of FLT3 in regulation of LMPPs and common lymphoid progenitors, our studies allowing a specific deletion of FLT3 in the lymphoid compartment using Rag1cre/+ -induced recombination¹⁶, establish a more prominent and direct role of FLT3 in regulation of adult ETPs and fetal and adult early B cell progenitors. Our findings highlight the potential benefit of targeting acute B cell progenitor and ETP leukemias with clinical FLT3 inhibitors.

Overall, the papers included in my thesis highlight the need for studying embryonic hematopoiesis specifically, since regulatory requirements can change during ontogeny. It also shows the importance of developing new tools in order to understand the onset of infant and childhood blood disorders that derive from mutations occurring already in utero.

I would like to express my most sincere gratitude for receiving the prize for the best PhD thesis in hematology of the year.

1. Wolman IJ. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr.* 1962;60:91-95.
2. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(9):639-649.
3. Carvalho TL, Mota-Santos T, Cumano A, Demengeot J, Vieira P. Arrested B lymphopoiesis and persistence of activated B cells in adult interleukin 7(-/-) mice. *J Exp Med.* 2001;194(8):1141-1150.
4. Kantor AB, Stall AM, Adams S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Differential development of progenitor activity for three B-cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(8):3320-3324.
5. Zriwil A, Boiers C, Wittmann L, et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor marks and regulates a fetal myeloid-primed B-cell progenitor in mice. *Blood.* 2016;128(2):217-226.
6. Lilljebjorn H, Agerstam H, Orsmark-Pietras C, et al. RNA-seq identifies clinically relevant fusion genes in leukemia including a novel MEF2D/CSF1R fusion responsive to imatinib. *Leukemia.* 2014;28(4):977-979.
7. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1005-1015.

8. Tushinski RJ, Oliver IT, Guilbert LJ, Tynan PW, Warner JR, Stanley ER. Survival of mononuclear phagocytes depends on a lineage-specific growth factor that the differentiated cells selectively destroy. *Cell*. 1982;28(1):71-81.
9. Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica*. 2009;94(7):891-893.
10. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG, et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*. 1995;9(12):1985-1989.
11. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):650-665.
12. Armstrong SA, Mabon ME, Silverman LB, et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004;103(9):3544-3546.
13. Sitnicka E, Bryder D, Theilgaard-Monch K, Buza-Vidas N, Adolfsen J, Jacobsen SE. Key role of flt3 ligand in regulation of the common lymphoid progenitor but not in maintenance of the hematopoietic stem cell pool. *Immunity*. 2002;17(4):463-472.
14. Lyman SD, Jacobsen SE. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood*. 1998;91(4):1101-1134.
15. McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*. 2000;95(11):3489-3497.
16. McCormack MP, Forster A, Drynan L, Pannell R, Rabbitts TH. The LMO2 T-cell oncogene is activated via chromosomal translocations or retroviral insertion during gene therapy but has no mandatory role in normal T-cell development. *Mol Cell Biol*. 2003;23(24):9003-9013.



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

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

En resa till en parallellvärld – Eller "There and back again"



För 11-12 år sedan började jag efter tjugofem års arbete som läkare, varav huvuddelen inom hematologi, att känna en viss rastlöshet. Jag hade tillbringat hela mitt vuxna studie- och arbetsliv inom sjukhusväggar eller motsvarande, och kände att jag ville se en annan del av världen. Läggligt nog fick jag i den vevan, på hösten 2007, ett mycket bra jobbanbud som jag efter mycket funderande tackade ja till. Så i januari 2008 började jag som medicinsk rådgivare inom hematologi, på Roche i Sverige. Jag jobbade där i fyra år, varav det sista halvåret som t.f. medicinsk direktör för hela det svenska bolaget. I januari 2012 slutade jag då jag fått ett arbete som medicinsk chef ("head of medical affairs") för Sverige på Novartis Onkologi, med medicinskt ansvar för hela onkologi-hematologi-portföljen. Där arbetade jag i 1 ½ år.

Den första och största skillnaden jag noterade jämfört med sjukhusvärlden var den enormt positiva och stötande stämningen. Man fick dagligen beröm och glada tillrop av kollegor och chefer och ingen arbetsinsats var för obetydlig för att uppmärksammas. Man fick positiva kommentarer för att man gjort nåt bra, gjort nåt snabbt, t.o.m. för att man hade snygga kläder. Arbetsklimatet var väldigt positivt och jag föll direkt själv in i detta beteende. Kulturen var/är verkligen berömmande, inte kritiserande eller gnällig. Man satsar väldigt mycket på

personalvård och personalaktiviteter, som ofta är rejält påkostade. Men det är också höga prestationskrav. Man mäts på så gott som allt man gör, och för den som inte presterar blir det obönhörligen förr eller senare konsekvenser. För en medical-person som jag var kunde sådana prestationsmål vara t.ex. inklusion i företagets kliniska prövningar - ja, det svenska bolaget hålls ansvarigt av sina internationella överordnade om de kliniker som deltar företagets läkemedelsprövningar inkluderar för dåligt, och hållande av timelines för olika projekt där försening inte tolereras om man inte har mycket goda skäl. Ett annat prestationsmål som all personal med kundkontakt (vi läkare är kunderna) har både inom medical och marknad är antal fysiska möten med HCP:s (health care professionals) dvs läkare som ni och jag, men även sköterskor och andra. Alla möten registreras och rapporteras kort av i loggar. En annan stor skillnad jämfört med den offentliga sektorn är att man får bonus. Alla anställda har ett antal årliga bonusmål, varav vissa är gemensamma för hela bolaget, t ex bolagets totala försäljning, och andra sätts individuellt i samråd med sin chef. Bonusen kunde uppgå till en ansevärd andel av den årliga grundlönen.

En sak man måste komma ihåg är att ett arbete på ett läkemedelsföretag går ut på att sälja läkemedel. Kanske

inte om man arbetar globalt inom ett företags centrala forsknings- och utvecklingsavdelning, men alltid om man som jag gjorde arbetar inom ett nationellt eller regionalt marknadsbolag. Man kan inte förvänta sig att som läkare få jobba i en bubbla med bara studier och medicinska ärenden: Även studiernas slutmål är att öka försäljningen av de läkemedel som studeras. Om man har svårt att acceptera säljtänket passar man inte för ett arbete inom läkemedelsbranschen. Själv tyckte jag att den här biten var bland det roligaste och jag hade inga problem med detta, kanske för att det var något helt nytt jämfört med allt jag gjort tidigare. Det är ju inte fråga om att sälja en sak, utan om att sälja in idéer och tankar om nya sätt att göra saker på.

Vad gör man då på jobbet som medical? Några exempel: Roligt: Konstruktion och uppsättande av egna kliniska studier. Rekrytering av studiecentra och genomdrivande av företagets globala studier i Sverige. Taktisk och strategisk planering av marknadsföring av ett läkemedel. Genomgång av företagets pipeline med olika horizon scanning-grupper. Hälsoekonomisk planering för nya läkemedel. Tråkigt: Granskning och godkännande av marknadsföringsmaterial såsom utskick, annonser, presentationer osv. SOP-träning - företaget har ett stort antal standard operating procedures, dvs SOP-dokument. Det pågår en kontinuerlig och synnerligen obligatorisk e-träningsprocess av SOP:ar som kommer in i ens mailbox i en aldrig sinande ström. De ska då läsas och signeras av, ofta ingår även någon form av test. Väldigt tidskrävande och väldigt tråkigt! En sak man ska ha klart för sig är att expertkunskap inom det medicinska området som man arbetar inom inte är nödvändigt. Sådan kunskap kan företaget inhämta ändå genom att anlita expertkonsulter; det är en förstås en fördel men inte väsentligt att kunskapen finns internt. Du kan placeras som ansvarig för i princip vilket terapiområde som helst där företaget tycker att du för ögonblicket passar bäst, och förutsätts då läsa in dig på det nya området. Det är den medicinska grundkompetensen som efterfrågas inom företaget – inte minst av formella skäl – i kombination med en passande personlighetstyp. Vid omorganisationer kan förflyttning av personer mellan olika terapiområden ske snabbt och utan förvarning, och man får ett nytt och kanske okänt terapiområde att ansvara för, och nya kollegor i teamet. Lyckligtvis behövde jag själv inte göra någon sådan omflyttning, men fr.a. under tiden på Novartis Onkologi arbetade jag ju ändå väldigt mycket med annan onkologi där jag inte har någon större grundkunskap och definitivt ingen expertkunskap.

En helt ny sak när jag började var hur företag tänker inom budgetplanering. Från sjukvården är man ju van att allt går ut på att spara och att till varje pris försöka hålla

kostnaderna nere. Inom företaget fick jag snabbt försöka lära mig att situationen är den omvända. De företag jag har arbetat för är framgångsrika, och det fanns gott om pengar. Redan när jag började på Roche fick jag ansvar för en ansemlig medicinsk budget inom mitt terapiområde. Men man förutsattes spendera de pengar man fått: Att underspendera och inte sätta sprätt på sin tilldelade budget var den största ekonomiska synden. Det optimala var att gå på sin budget eller t.o.m. en liten överspendering.

Jag trivdes mycket bra på arbetet under huvuddelen av min tid inom industrin. Men efter dryga fem år började jag känna mig – onyttig. Jag är ju utbildad till läkare och att därmed göra nytta för sjuka människor, och jag började känna mer och mer att jag återigen ville utnyttja min medicinska kompetens för det den egentligen är avsedd till. Jag kunde heller aldrig avidentifiera mig läkarrollen under mina år på företagen: Läkare är nåt man är, inte bara nåt man arbetar som. Jag kunde aldrig förmå mig att presentera mig som "medicinsk rådgivare", "medicinsk chef", osv, utan jag var bara tvungen att säga "jag ÄR läkare men arbetar på ett läkemedelsföretag". Så på sommaren 2013 slutade jag på Novartis Onkologi och fick den stora förmånen att få komma tillbaka till min gamla klinik, hematologen på Karolinska/Huddinge.

Jag är väldigt glad att jag gjorde den här resan, och jag ångrar ingenting. Den har gett mig nya och stora erfarenheter som jag aldrig hade fått annars, jag har lärt känna ett gäng härliga människor av vilka flera nu är några av mina närmaste vänner, och företagsresan har gjort mig till en bättre människa. Men jag ångrar inte heller att jag slutade och gick tillbaka till den verksamhet där min kompetens och mitt hjärta hör hemma: Det är svårt att lära gamla doktorer sitta!

Bo Björkstrand, Karolinska universitetssjukhuset

Feraccru a new oral iron alternative

for Iron Deficiency Anaemia (IDA) in adult
patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)
who failed oral ferrous products.¹



1. Feraccru. Summary of Product Characteristics. Shield. June 2017

www.aoporphan.com



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

Prescribing information for Feraccru 30mg hard capsules

Please refer to Summary of Product Characteristics before prescribing

Presentation: A red hard capsule. Each capsule contains 30 mg iron (as ferric maltol). **Indications:** Feraccru is indicated in adults for the treatment of iron deficiency anaemia (IDA) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Dosage and Administration: Adults:** Feraccru should be taken orally. The whole capsule should be taken on an empty stomach (with half a glass of water). The recommended dose is one capsule twice daily, in the morning and evening. The absorption of iron is reduced when Feraccru is taken with food. Treatment duration will depend on the severity of iron deficiency but generally at least 12 weeks treatment is required. The treatment should be continued as long as necessary to replenish the body iron stores according to blood tests. **The Elderly:** No dose adjustment is necessary. **Children:** The safety and efficacy of Feraccru in children (17 years and under) has not yet been established. No data are available. **Patients with hepatic or renal impairment:** No clinical data is available in this patient population. **Contra-Indications:** Known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients; Haemochromatosis and other iron overload syndromes; Patients receiving repeated blood transfusions. **Warnings And Precautions:** Feraccru should not be used in patients with inflammatory bowel disease (IBD) flare

or in IBD patients with haemoglobin (Hb) levels <9.5g/dL. Iron preparations in excess may cause toxicity especially among children and so Feraccru must not be administered to children. Take special care when used with other dietary and/or iron salt supplementation. Before starting treatment, iron deficiency anaemia (IDA) diagnosis should be made based on blood tests; it is important to exclude underlying causes of anaemia other than iron deficiency (e.g. gastric erosion, colonic carcinoma). Feraccru contains lactose and so patients with rare hereditary problems of fructose intolerance or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. This product also contains Allura Red AC (E129) and Sunset Yellow FCF (E110); these may cause allergic reactions. **Interactions:** Food has been shown to inhibit uptake of Feraccru and so Feraccru should be taken on an empty stomach. Avoid concomitant administration of Feraccru and IV iron, dimercaprol, chloramphenicol and methylidopa. Feraccru should be given at least 2 to 3 hours apart from: penicillamine, bisphosphonates, ciprofloxacin, entacapone, levodopa, levofloxacin, levothyroxine (thyroxine) moxifloxacin, mycophenolate, norfloxacin, ofloxacin, tetracyclines, calcium and magnesium salts e.g. magnesium trisilicate. **Pregnancy and Lactation:** There are no data from the use of Feraccru in pregnant women. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Feraccru during pregnancy. Ferric maltol is not available systemically and is

therefore unlikely to pass into the mother's milk. No clinical studies are available to date. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Feraccru during breast-feeding. **Undesirable Effects:** Common side effects: Abdominal pain, flatulence, constipation, abdominal discomfort/distension, nausea and diarrhoea. **Marketing Authorisation Number:** EU/1/15/1075/001 **Marketing Authorisation Holder:** Shield TX (UK) Ltd, Gateshead Quays, NE8 3DF, UK. **Legal Category:** POM. **Date of Preparation:** September 2017.

For more details contact local distributor: AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Viridings allé 32B, 754 50 Uppsala, Sweden. Phone +46 706 31 87 00.

Rx. Läkemedlet ingår ej i förmånen. www.fass.se

FERC04_17INT

Adverse events should be reported.

Reporting forms and information can be found at www.lakemedelsverket.se.
Adverse events should also be reported to AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Austria)
Phone: +43 1 5037244. E-mail: drugsafety@aoporphan.com

IMBRUVICA® (ibrutinib): en kemoterapi-fri behandling för KLL som ger signifikant förbättrat behandlingsresultat i FÖRSTA linjen och vid FÖRSTA relaps.¹⁻⁵

- Förbättrat progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) jämfört med klorambucil för tidigare obehandlade KLL patienter: median PFS inte uppnått vs 18.9 mån för klorambucil (HR 0.16; 95% CI 0.09-0.28, p<0.001); median OS inte uppnått (HR 0.16; 95% CI 0.05-0.56, p=0.001)¹
- Förbättrat PFS jämfört med ofatumumab eller bendamustine + rituximab (BR)* för patienter som har fått minst en tidigare behandling. PFS vs ofatumumab efter 18 mån: 76% vs 8%, p<0.0001; median PFS vs BR inte uppnått vs 13.3 mån (HR 0.203; 95% CI 0.150-0.276, p<0.0001)²⁻⁴
- Förbättrat OS jämfört med ofatumumab eller bendamustine + rituximab (BR)* för patienter som har fått minst en tidigare behandling. Median OS vs ofatumumab inte uppnått (HR 0.43; 95% CI 0.24-0.79, p=0.005); median OS vs BR inte uppnått (HR 0.652; 95% CI 0.454-0.935, p=0.0190)²⁻⁵

IMBRUVICA® ingår i förmånen vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som mono- eller kombinationsbehandling för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt för KLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation oavsett behandlingslinje.⁶

Referenser

* Refererar till en studie som jämför ibrutinib+bendamustine+rituximab (I+BR) vs bendamustine+rituximab (BR)

1. Burger J, Tedeschi A, Barr P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015;373(25):2425-2437.
2. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016;17(2):200-211. 3. Byrd J, Brown J, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371(3):213-223. 4. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE™ study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia 2017, in press. 5. Fraser G, Cramer P, Hallek M, et al. Three-Year Follow-up of Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Receiving Ibrutinib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) versus Placebo Plus BR: An Update of the HELIOS™ Study. Poster presented at the XVII International workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), New York, NY, USA, May 12-15, 2017. 6. TLV beslut 2015

IMBRUVICA® (ibrutinib)

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.

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01XE27. Receptbelagt (Rx). **Beredningsform och styrka:** Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Indikationer:** IMBRUVICA® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA® som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. **Dosering och administreringssätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång

dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av WM är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. **Varningar och försiktighet:** Fall av hepatit B-virus (HBV) reaktivering har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA® och därför ska patienter testas för HBV-infektion innan behandling med IMBRUVICA® påbörjas. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA® och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation. Datum för senaste översyn av SPC 08/2017. IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

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

Önskar du mer information? Välkommen att kontakta Medicinsk Information
+46 (0)8 626 50 00 | jacse@its.jnj.com | +46 (0) 730 120 847

Save the date

Nordic Platelet Symposium March 16-17, 2018

Scandic Triangeln Malmö, Sweden

With the aim to gather the scientific and clinic competence on platelet related issues in the Nordic countries we are pleased to invite you to this academic symposium.

The Symposium will cover seven topics where both basic and clinical research will be presented as follows:

Topic	Chair(s)
Platelets in trauma and surgery	<i>Anders Jeppsson and Ulf Schött</i>
Platelets and Immunity-focus on ITP	<i>John Semple, Waleed Ghanima</i>
Platelet transfusion therapy-potentials and pitfalls	<i>Jens Kjeldsen- Kragh and Petter Höglund</i>
Platelets issues in Pediatrics and Preganacy	<i>Mimi Kjaersgaard and Jens Kjeldsen Kragh</i>
Diagnosis of platelet disorders	<i>Anne Mette Hvas Tomas Lindahl, Riitta Lassila</i>
Inherited bleeding disorders and the use of whole exome sequencing	<i>Eva Leinoe</i>
Antiplatelet treatment in cardiology and neurology	<i>David Ehrlinge, Peter Svensson</i>

Please register at: www.nordicplateletsymposium.se

For practical information regarding the meeting please contact MedKonf AB, info@medkonf.se, phone: +46-737-029402

Steering committee, Nordic Platelet Symposium:

Riitta Lassila, Helsinki University hospital, Helsinki, Finland

Eva Leinoe, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Tomas Lindal, Linköping Univeristy hospital, Linköping, Sweden

John Semple, Lund University, Lund, Sweden

Ulf Schött, Skane University hospital, Sweden

Eva Zetterberg, Skane University hospital, Sweden

Klinisk koagulationsforskning i Sverige ur ett Malmö-perspektiv

Sverige och inte minst Malmö har sedan decennier bidragit med en mycket framgångsrik preklinisk och klinisk forskning och utveckling inom koagulationsområdet - både vad det blödningsrubbningar och venös trombosjukdom. Därtill har Sverige varit ett pionjärsland för mycket av den kliniska handläggningen inom ärftliga blödningsrubbningar. Forskningsaktiviteten är fortfarande hög med förhoppning att fortsatt kunna bidra till utvecklingen inom ett område där det numera finns en rad potentiellt nya behandlingar runt hörnet och i fallet klassisk blödersjuka (hemofili) t o m bot i form av genterapi. Tanken med denna artikel är att i korthet sammanfatta den forskningsaktivitet som nu drivs vid den kliniska koagulationsenheten i Malmö och vid Lunds universitet.

Forskargruppen består i sin kärna av 2 professorer med kombinationstjänst, 2 seniorprofessorer, 1 docent, 2 disputerade specialistläkare, 1 forskningsadministratör, 2 BMA samt f.n. 7 aktiva doktorander. Den laborativa delen som utförs i Malmö sker på Wallenberg-laboratoriet, i för forskningsgruppen eget DNA-lab samt inom Laboratoriemedicin Skåne. Ett mycket utmärkande drag för forskargruppen är nationella och inte minst internationella nätverk och samarbetsprojekt där flera av projekten huvudsakligen drivs från Malmö. Till gruppen finns även nära kopplad kompetens och samarbetspartners i form av genetiker, hälsoekonom, statistiker samt epidemiolog. Det finns även samarbetsprojekt med industrin.

Här nedan följer en kort beskrivning av nuvarande aktiviteter inom respektive huvudområde - ärftliga blödningsrubbningar samt *venös tromboembolism*.

Ärftliga blödningsrubbningar

Klassisk blödersjuka (hemofili) är könsbundet recessivt nedärvd och förekommer i olika svårighetsgrader (svår, moderat och mild) med en total prevalens på 15 per 100.000 män. Sjukdomen beror på faktor VIII- (hemofili A) eller IX-brist (hemofili B). Till skillnad från hemofili nedärvs von Willebrands sjukdom (VWD), förutom vid den svåraste formen typ 3, autosomt dominant och drabbar både män och kvinnor. Den svåra recessiva formen av VWD har en prevalens på 0,5-3 per miljon invånare. De två stora kliniska problemen vid dessa ärftliga blödningsjukdomar är dels blödningar som sedan

decennier motverkas av en allt mer utvecklad profylaktisk infusion med koagulationsfaktorkoncentrat, dels utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som möjliggör effektiv substitutionsbehandling. De blödningarna som uppkommer är oftast lokaliserade till lederna och kan ge artropati med svår invaliditet och kronisk smärta som följd. Huvudmålsättningen med forskargruppens arbete är att förbättra behandlingen av dessa sjukdomsgrupper samtidigt som komplikationer till sjukdomen och behandlingen minimeras och hanteras på bästa sätt.

Inhibitorstudier

Olika riskfaktorer för inhibitorutveckling har utvärderats genom åren och det är nu allmänt accepterat att genetiska faktorer spelar stor roll, men att även icke-genetiska faktorer kan modifiera en genetiskt styrd basal riskprofil. *Malmö International Brother Study* (MIBS) är en brödrastudie som initierades för flera år sedan utifrån erfarenheten i Malmö av behandling av ett monozygot inhibitorpar. MIBS-studien har genererat helt ny kunskap avseende polymorfismer i immunregulatoriska gener och risk för inhibitorutveckling¹. Den har även utgjort basen för *Hemophilia Inhibitor Genetics Study* (HIGS), som är en utökning och vidareutveckling av MIBS med hundratalet deltagande hemofilicentra runt om i världen. Huvudsyftet med studien har varit att se om fler genetiska loci av immunologiskt reglerande natur och typen av HLA klass II antigener kan vara associerade med inhibitoruppkomst och typen av inhibitorsvar på faktor VIII behandling. Därtill om vissa omgivningsfaktorer har betydelse och om det går att prediktera både risken för antikroppsutveckling samt resultat vid immuntoleransinduktionsbehandling. En genpanel med över 1.000 polymorfa immunregulatoriska gener har analyserats och cirka 50 kandidatpolymorfismer har identifierats². Arbetet med att analysera dessa data fortsätter och försök att utveckla prediktiva modeller pågår - modeller som eventuellt skulle kunna ge klinisk vägledning i val av behandling i syfte att undvika denna komplikation. Med tanke på de nya behandlingsalternativ som nu finns runt hörnet och som inte involverar den faktor patienter lider brist på skulle det vara av stor vikt att kunna förutspå hög respektive låg inhibitorrisk hos den enskilda patienten. I arbetet har ca 100 sk inhibitor-

diskordanta brödrapar en särskilt betydelsefull roll. Även inom hemofili B pågår liknande studier och i B-Natural har ca 40 centra runt om i världen inkluderat ca 200 patienter. Studien fokuserar dock inte bara på antikroppsutveckling utan även på behandlingsrelaterade komplikationer och förekomst av ko-morbiditet. Hemofili B är lite speciell i detta hänseende eftersom dessa patienter vid antkroppsförekomst riskerar utveckla svåra allergiska reaktioner och nefrotiskt syndrom. Även i denna studie kommer brödrapar vara centrala och de familjer och brödrapar som saknar tidigare känd antikropps bildning kommer att fungera som kontroller till de patienter som har utvecklat antikroppar men som saknar hemofilisyskon. Parallellt pågår även en nordisk uppföljning av alla patienter med svår hemofili B (*B-Nord*) där vid sidan av antikropps bildningen även andra kliniska karakteristika kommer att utvärderas.

Genetiska studier

Vårt DNA-hemofili laboratorium kartlägger mutationer i F8 och F9 generna, vilket möjliggör bärardiagnostik i familjerna, prenatal diagnostik men även att enligt ovan prediktera t.ex. risken att utveckla neutraliserande antikroppar. Vi vet också att vissa mutationer kan uppvisa helt olika koagulationsaktiviteter med olika typer av analyser (s.k. en stegs och två stegs metoder). Att kartlägga mutationen har gett alltmer värdefull information i det kliniska arbetet. Vi har nyligen publicerat en översikt av hemofili B-mutationer i Sverige och funnit att den högre andel inhibitorer vi har vid svår hemofili (ca 19 % jämfört med internationella siffror på 2-5 %) sannolikt beror på en högre andel av individer med totala deletioner som är en starkt disponerande genetisk faktor för att utveckla antikroppar men även anafylaktiska reaktioner vid tillförsel av FIX koncentrat³.

Hemofili orsakas av ett helt spektrum av olika mutationer och de flesta familjer har sin egen unika mutation. Vi har intresserat oss för obesläktade individer/familjer med samma mutation – är det unika mutationer som uppstått eller tillhör individerna samma släkt utan att veta om det (s.k. founder-effekt). Polymorfismer i F8/F9 generna är klartlagda med hjälp av SNP (single nukleotide polymorphisms) samt s.k. mikrosatelliter och vi har kunnat visa att cirka hälften av individerna med identiska mutationer tillhör samma familj utan att veta om det. I milda fall har olika metoder kunnat beräkna att mutationen skett för 400-500 år sedan och man kan spekulera om t ex bärarskap haft någon överlevnadsfördel⁴.

Hälften av de fall som diagnosticeras med hemofili har inte någon tidigare känd sjukdom i släkten, s.k. sporadiska fall. Vi har intresserat oss för var mutationen uppstått

i sådana familjer. Vid hemofili A så är modern till indexfallet baserat på s.k. Sangersekvensering i cirka 20-30 % inte bärare av mutationen. Vi har dock med känsligare metodik kunnat påvisa att en del av dessa mödrar är mosaiker och bär mutationen i bara en del av sina somatiska celler⁵. Studier kring hur vanligt mosaicism är vid hemofili B pågår genom att studera sporadiska familjer i tre generationer. Bl a. kommer "ddPCR (digital droplet PCR) som har en mycket hög känslighet att användas. Studierna av mosaicism fenomenet har klinisk betydelse för bärardiagnostiken och ställningstagande till prenatal diagnostik. I de 70-80 % av fallen där en moder till ett sporadiskt fall av hemofili A är bärare är frågeställningen var mutationen uppstått. Vi har kunnat visa att det ofta är den X-kromosom som modern fått från sin friske (inte hemofilisjuka) fader som muterat och betydligt mer sällan att hennes moder bär på en mutation som uppstått tidigare i släktträdet.

I ett par procent av hemofili A så kan man inte finna någon mutation. Dessa fall specialstuderas med NGS (next generation sequencing) metoder och vi har bl.a. funnit förändringar djupt i intronen som sannolikt påverkar splicing och mRNA. Vi planerar fullständig sekvensering av hela generna som ett första steg att finna orsaker till att dessa patienter har hemofili.

Ett annat stort genetiskt projekt syftar till att nå en snabbare och mer exakt diagnos vid ökad blödningsbenägenhet. Ca 10 % av befolkningen har en ökad blödningsstendens, men idag får endast ett fåtal en korrekt diagnos. Blödningsstendensen kan bero på många faktorer såsom koagulationsfaktorbrist, trombocytrubbningar, men även kärl- och bindvävssjukdomar. Utredning som idag endast sker vid de svenska koagulationsmottagningarna innefattar analys av enskilda koagulationsfaktorer, von Willebrandsfaktor (VWF) samt olika trombocytfunktionstest där de sistnämnda kräver färskas prover. För mer exakt diagnostik krävs metoder som bara är tillgängliga i forskningslaboratorier – dessutom diagnosticeras inte alls kärl- och bindvävsrubbningar. I samarbete med genomisk medicin och Hematologkliniken, Rigshospitalet, Köpenhamn genomförs ett projekt där vi vill undersöka om man med hjälp av sekvensering av alla kända gener som är förknippade med blödningsstendens kan nå en snabbare och mer exakt diagnos. Våra första resultat⁶ visar att signifikanta genetiska fynd kan påvisas hos 39 % av patienter med ökad blödningsbenägenhet. Vi avser inom detta projekt även undersöka genetiska varianter som i homozygot form leder till familjär hemofagocytisk lyfihistiocytos (FHL). Dessa gener kodar för transportproteiner som är viktiga för blodcellers degranulering. Tidigare studier har indikerat att de i heterozygot form kan ge upphov till trombocytfunktionsrubbning, men inte de övriga karak-

teristika av FHL. I vårt material bestående av 156 patienter med ökad blödningsbenägenhet har vi undersökt 12 patienter med 8 olika heterozygota varianter i någon av de gener som är associerade till FHL. Via en ny utvecklad metod att mäta degranulering av "dense granule" med elektronmikroskopi har vi kunnat visa att 75 % av dessa patienter hade defekt degranulering⁷. Vi fortsätter nu att funktionellt karakterisera nya ärftliga varianter som påträffas i gener kopplade till blödningsbenägenhet liksom att diagnostisera de patienter som visar sig ha redan beskrivna mutationer.

Kliniska behandlingstudier

Profylaxbehandling av hemofili i Sverige är världsunik pga materialets storlek och den långa uppföljningstiden. I tidigare studier har vi visat att det viktiga är att starta förebyggande behandling tidigt och rutinen är sedan många år att påbörja behandling vid ca 1 års ålder. I farmakokinetiskt styrda profylaxstudier har vi även kunnat visa att de flesta patienter kan reducera koncentrationen och därigenom göra behandlingen betydligt billigare samtidigt som effekten är minst lika bra. I två nu aktuella studier jämförs den årliga frekvensen av blödningar samt preparatåtgång vid individualiserad behandling med nya faktor VIII konzentrat med ändrad kinetik. I studierna jämförs blödningsmönster i form av antal, typ och lokalisering före och efter att man mätt patientens lägsta faktor-nivå på aktuell behandlingsregim. I kartläggning av den förebyggande behandlingens effektivitet utförs även ultraljudsundersökningar av de större lederna för att utvärdera den aktuella behandlingen och jämföra eventuella tidiga ledförändringar med rapporterat blödningsmönster.

Personer med svår hemofili fick tidigare veta att de inte kunde ägna sig åt sport eller annan krävande fysisk aktivitet. Detta har ändrats med modern profylaxbehandling, men det råder fortfarande skilda uppfattningar om vilka sporter som kan rekommenderas. Vi har därför låtit såväl friska frivilliga som personer med svår hemofili genomgå ett maximalt arbetsprov och mätt nivån av enskilda koagulationsfaktorer samt den globala koagulationen med trombelastografi och trombingenerering. Vi har kunnat konstatera att hos friska frivilliga ökade koagulationsförmågan främst beroende på en ökad nivå av FVIII och VWF medan koagulationsförmågan sänktes hos personer med svår hemofili - sannolikt beroende på en ökad fibrinolysaktivitet⁸. Vi kommer nu gå vidare och undersöka om halveringstiden på faktorpreparat ökar till följd av den ökade nivån av VWF som sågs både hos kontroller och hos personer med hemofili.

Att regelbunden profylax skyddar mot ledblödningar och möjliggör ett mestadels normalt liv är nu mer eller

mindre accepterat. Däremot har det saknats bra underlag för profylaxens betydelse för att förhindra livshotande intrakraniell blödning, en blödningstyp som vid svår hemofili kan uppstå spontant. Vi initierade därför för några år sedan en multicenterstudie med sammanlagt 31 hemofilicentra från hela världen där de flesta var medlemmar i antingen PedNet (*European Paediatric Network for Haemophilia Management*) eller INPH (*International Network of Pediatric Hemophilia*). PedNet är ett nätverk som skapades för 20 år sedan av läkare som behandlar barn med hemofili. Nätverket registrerar alla barn som diagnostiseras vid 33 deltagande hemofilicentra i 16 länder. Registret har nu data på över 1.800 barn med hemofili varav cirka 1.000 med svår hemofili. Registret håller hög kvalitet och har extern monitorering likt GCP-rutiner. Det finns basdata kring sjukdomen, förlösning, diagnos, men också årliga uppföljningsdata av behandling, preparat, doser, dosintervall, antikroppsutveckling och allvarliga blödningar. Ett flertal arbetsgrupper studerar olika vetenskapliga frågeställningar. I den aktuella studien över intrakraniella blödningar, som styrs från Malmö, inkluderades 1.515 barn med svår hemofili. Genom både retro- och prospektiv insamling av data har vi kunnat visa att regelbunden profylax mer än en gång per vecka är överlägsen behandling en gång per vecka och vid behov⁹. Vi arbetar nu vidare med att studera patienter med mild eller moderat hemofili. I en annan aktuell studie inom samma nätverk insamlas data kring förlösningssätt på ca 900 barn med svår och moderat hemofili. Blödningskomplikationer jämförs med matchade kontroller och en preliminär utvärdering tyder på att förlösning med sugklocka eller tång ökar risken för allvarliga blödningar men däremot är det ingen skillnad i blödningar hos den nyfödde beroende på om förlösningen skett med kejsarsnitt i jämförelse med vaginal icke-instrumentell förlösning.

När det gäller vuxna patienter som får regelbunden faktorbehandling under lång tid så förefaller det som om dessa patienter i större utsträckning än normalpopulationen drabbas av hypertoni och njursjukdom. Anledningen till detta är oklart. Det är också oklart hur det förhåller sig med insjuknandet i och utgången av hjärt-kärlsjukdom samt cancerutveckling. Alla dessa komorbiditeter studeras närmare i nationella registerstudier samt internationella samarbetsprojekt.

Von Willebrands sjukdom

VWD är den vanligaste kongenitala blödningssjukdomen och drabbar båda könen lika. Den indelas huvudsakligen i tre undergrupper: typ 1 med en kvantitativ sänkning av von Willebrand faktorn (VWF), typ 2 med kvalitativ förändring av VWF och typ 3 som saknar VWF. Typ 1 VWD

utgör omkring 70 % och så mycket som 1 % av befolkningen har visats kunna ha denna typ. De flesta individer med typ 1 VWD har dock milda blödningssymtom och det finns en gråzon där diagnosen är svår att fastställa. Molekylärgenetiska undersökningar visar att många individer med marginellt sänkta värden för VWF inte har någon mutation i motsvarande gen utan andra förklaringar kan finnas, exempelvis har de med blodgrupp 0 ca 30 % lägre värde än de med annan blodgrupp. Vid typ 2 VWD är svårighetsgraden varierande, men allvarliga symtom kan förekomma liksom vid typ 3 samt hos enstaka fall vid typ 1. Typen av blödningar är en konsekvens av att VWF har två olika huvudfunktioner, dels betydelse för den primära hemostasen med bindning av trombocyter, dels utgör VWF bärarprotein för faktor VIII. Vid svårare fall av VWD är substitutionsbehandling med VWF-innehållande koncentrat nödvändig och vid frekventa blödningar ges regelbunden profylaxbehandling. I andra fall räcker oftast behandling med desmopressin och/eller tranexamsyra eller ibland tillfällig substitutionsbehandling.

Sverige är föregångsland när det gäller profylaxbehandling även vid VWD men det råder oklarhet avseende indikation och hur den ska bedrivas. I syfte att kartlägga hur profylax bedrivs internationellt och för att utarbeta riktlinjer för behandlingen bildade vi för drygt 10 år sedan ett internationellt nätverk, von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). I en enkätstudie kunde visas att profylaxbehandling vid typ 3 var vanligare i Europa (28,7 %) än i USA (12,2 %) dvs det fanns ingen konsensus hur denna behandling skulle bedrivas och därför designade nätverket de s.k. VIP studierna (*VWD International Prophylaxis*). Dessa var i huvudsak tänkta såsom prospektiva doseskaleringsstudier vid olika primärindikationer för profylax (epistaxis, kraftiga menstruationer, ledblödning, gastrointestinal blödning). Samtidigt igångsattes en retrospektiv studie som hittills är den största publicerade VWD studien avseende profylaxbehandling. I denna kunde visas att profylax i jämförelse med vid behovs-behandling gav en betydande sänkning av antalet blödningar - omkring 50 - 90 % beroende på primär indikation¹⁰. I en uppföljande studie på ett utökat patientmaterial kunde visas att profylax hade ungefär samma goda effekt oavsett indikation, men att gastrointestinala (GI) blödningar var särskilt svårbehandlade och förutom profylax ofta även krävde ytterligare åtgärder¹¹. I den prospektiva studien har man kunnat visa att profylaxbehandling vid VWD är effektiv och att start av profylax bör ske i form av doseskalering beroende på kliniskt svar eftersom effekten varierar mycket mellan typ av blödning och individ¹². Därtill att konsumtionen av sjukvård i form av öppenvårdsbesök och sjukhusinläggningar drastiskt minskar när profylaxbehandling sätts in.

Inom ramen för studien Congenital Bleeding Disorders in Sweden (CBDS) studeras morbiditet och mortalitet samt sjukvårdskonsumtion vid VWD i jämförelse med ålders- och könsmatchade kontroller från bakgrundsbefolkningen. Nationella register har sammankopplats och mellan åren 1987 och 2009 har 2.790 individer med VWD identifierats samt 13.920 kontroller. Sjukvårdskonsumtionen visar sig vara dubbelt så hög för individer med VWD vilket kan förklaras av blödningar. Som nämnts ovan kan denna ökade konsumtion sänkas betydligt med hjälp av profylaxbehandling. Ytterligare analys av dessa data pågår avseende förekomst av maligna sjukdomar och hjärtsjukdom. Det senare har ansetts vara mera lågprevalent vid VWD pga de sänkta värdena för VWF och även FVIII. Dessa studier liksom effekten av profylax på blödningar och sjukvårdskonsumtion kommer att framläggas i en avhandling under 2018.

Venös tromboembolism

Med start 1998 började vi bygga upp en databas med tillhörande biobank rörande venös tromboembolism (VTE) som diagnostiserats vid Skånes Universitetssjukhus. Studien avslutades 2008 och innefattar drygt 2.000 patienter. Databasen har fått namnet MATS (*Malmö Trombophilia Study*). I databasen finns bl a epidemiologiska data, data över riskfaktorer och återfall i VTE samt trombofiliutredning på de inkluderade patienterna. I biobanken finns plasma/serum och DNA.

Databasen har möjliggjort samarbetsprojekt på både nationell och internationell nivå och bl a två avhandlingsarbeten. Tyngdpunkten idag ligger på ett samarbete med Centrum för Primärvårds Forskning på SUS där vi i olika arbeten studerat genetiska riskmarkörer för VTE och återfall i VTE^{13,14}.

I det nationella kvalitetsregistret Auricula finns över 100.000 patienter och i drygt 20 vetenskapliga publikationer har antikoagulation vid förmaksflimmer, VTE och mekanisk hjärtklaff studerats. Dessa arbeten finns att hitta i årsrapporten för 2016 som är publicerad på Auriculas hemsida (www.ucl.ac.uk/auricula). Studierna har drivits tillsammans med i första hand Professor Anders Själander, Sundsvalls Sjukhus och Umeå Universitet. Huvudinriktningen har varit att utvärdera och hitta strategier för att förbättra antikoagulationsvården i Sverige. Vidare har forskningen följt och utvärderat introduktionen av NOAK i Sverige – exempelvis har studierna visat att NOAK jämfört med högkvalitativ warfarin-behandling fungerar bra och med lägre blödningsrisk¹⁵. Sedan 2011 har 8 läkare disputerat på data som genererats via databasen och fortsatt forskning med fokus på NOAK planeras.

Barn och ungdomar behandlas jämfört med vuxna sällan med perorala antikoagulantia. Huvudindikationen för insättning är medfödda hjärt- och kärlfel. Barn med warfarin följdes tidigare - precis som i de flesta andra länder - oftast upp via den behandlande barnläkaren som i många fall enbart doserar på ett fåtal patienter. I Sverige har vi bra erfarenheter av centraliserade antikoagulations (AK)-mottagningar för vuxna och sedan hösten 2014 har vi centraliserat all pediatrik oral antikoagulation på SUS Malmö/Lund till en specialiserad pediatrik antikoagulationsmottagning. Dosering och monitorering sker via datorprogrammet Auricula och mottagningsbesök till både sjuksköterskor och läkare sker på AK-mottagningen. Under de senaste två åren har 53 barn blivit inskrivna varav 36 hjärtpatienter som alla erhållit warfarin. Två intrakraniella blödningar registrerades i denna grupp. Sjutton patienter remitterades för insättning av oral antikoagulation på grund av venös trombos. Av dessa patienter fick 10 NOAK trots att det inte finns barnspecifika rekommendationer. Här rapporterades riklig mensblödning i ett fall och huvudvärk i ett annat. Genom att centralisera pediatrik antikoagulation till en specifik pediatrik AK-mottagning har vi kunnat få en bra översikt över patientgruppen och deras biverkningar. Förhoppningsvis kan vi inom kort utvärdera även objektiva mått som TTR på en del av patienterna som kvalitetsmått.

I Norden blir alla barn med akut lymfatisk leukemi (ALL) behandlat efter NOPHO-protokollet som även registrerar trombos. En utvärdering i NOPHO-gruppen för trombos visade att barn med ALL har en förhållandevis hög risk för sinustrombos och att framförallt barn äldre än 15 år med T-ALL drabbas de första veckorna av behandlingen¹⁶. Resultaten kommer nu att påverka det nya NOPHO-protokollet och innebär trombosprofylax för barnen med den högsta risken för trombos.

Övriga studier

Atypiskt hemolytiskt syndrom (aHUS)

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och atypiskt hemolytiskt syndrom (aHUS) karakteriseras båda av trombocytopeni, hemolytisk anemi och njursvikt. De har dock olika orsaker. TTP orsakas av brist på ADAMTS13 medan aHUS beror på rubbningar i komplementsystemet. Detta gör att behandlingen är helt olika. Tillståndet är potentiellt livshotande och har dålig prognos om inte rätt behandling ges. För att avgöra om aHUS är underdiagnostiserat tillstånd i Sverige har vi granskat journaler från 316 patienter remitterade till koagulationslaboratoriet i Malmö på misstanke om TTP, men där misstanken avskrivits pga normala ADAMTS13 värden. Laboratorieanalyser gjorda på prover från 78 av dessa patienter

(25.6 %) ingav misstanke på komplementmedierad aHUS. Endast en av dessa patienter hade fått den kliniska diagnosen aHUS. Resultaten bekräftade således hypotesen om att befintliga standardmetoder är otillräckliga för att detektera komplementmedierad aHUS¹⁷. Vi kommer nu gå vidare med DNA analyser för att bekräfta våra fynd och vi har infört som klinisk rutin att patienter som remitteras på misstanke om TTP också erbjuds diagnostik avseende aHUS.

Sammantaget har koagulationsverksamheten i södra regionen fortsatt hög aktivitet och forskargruppen ser med tillförsikt på en framtid med förbättrade diagnostiska metoder och nya behandlingsalternativ. Koagulationsfrågeställningar är förhållandevis vanligt i vår kliniska vardag och även framgent välkomnas förslag och tankar på samarbetsprojekt i olika former och på olika nivåer.

Referenser

1. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015;125(13):2045-51. Epub 2015 Feb 23.
2. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, Schwarz J, Menius ED, Pavlova A, Oldenburg J, Kessing B, DiMichele DM, Shapiro AD, Winkler CA, Berntorp E; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-54. Epub 2012 Dec 6
3. Mårtensson A, Letelier A, Halldén C, Ljung R. Mutation analysis of Swedish haemophilia B families - high frequency of unique mutations. *Haemophilia*. 2016;22(3):440-5.
4. Halldén C, Mårtensson A, Nilsson D, Säll T, Lind-Halldén C, Lidén AC, Ljung R. Origin of Swedish hemophilia B mutations. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):2001-8.
5. Mårtensson A, Ivarsson S, Letelier A, Manderstedt E, Halldén C, Ljung R. Origin of mutation in sporadic cases of severe haemophilia A in Sweden. *Clin Genet*. 2016;90(1):63-8.
6. Leinøe E, Zetterberg E, Kinalis S, Østrup O, Kampmann P, Norström E, Andersson N, Klintman J, Qvortrup K, Nielsen FC, Rossing M. Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Öresund Region, Scandinavia. *Br J Haematol*. 2017 Jul 27.
7. Fager Ferrari M, Leinøe E, Rossing M, Norström E, Strandberg K, Steen Sejersen T, Qvortrup K, Zetterberg E. Germline heterozygous variants in genes associated with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis as a cause of increased bleeding. *Platelets*. 2017;11:1-9.
8. Olofsson HE, Lövdahl S, Thorsson O, Berntorp E, Zetterberg E. Acute effects of exercise on specific and global coagulation parameters in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(5):e416-9.
9. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, Hoffmann M, Kavakli K, Kenet G, Kobelt R, Kurnik K, Liesner R, Mäkipernä A, Manco-Johnson MJ, Mancuso ME, Molinari AC, Nolan B, Perez Garrido R, Petrini P, Platokouki HE, Shapiro AD, Wu R, Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179(2):298-307. Epub 2017 Jul 12.

10. Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox Gill J, Key NS, Kouides PA, Kurnik K, Lail AE, Leebeek FW, Makris M, Mannucci PM, Winikoff R, Berntorp E; VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013;19(1):76-81.
11. Holm E, Abshire TC, Bowen J, Álvarez MT, Bolton-Maggs P, Carcao M, Federici AB, Gill JC, Halimeh S, Kempton C, Key NS, Kouides P, Lail A, Landorh A, Leebeek F, Makris M, Mannucci P, Mauser-Bunschoten EP, Nugent D, Valentino LA, Winikoff R, Berntorp E. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):383-8.
12. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, Leebeek FW, Carcao M, Kouides P, Donfield S, Berntorp E. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost*. 2015;13(9):1585-9.
13. Sundquist K, Wang X, Svensson PJ, Sundquist J, Hedelius A, Larsson Lönn S, Zöller B, Memon AA. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1156-64. Epub 2015 Aug 6.
14. Ahmad A, Sundquist K, Zöller B, Dahlbäck B, Svensson PJ, Sundquist J, Memon AA. Identification of polymorphisms in Apolipoprotein M gene and their relationship with risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;116(3):432-41. Epub 2016 Jun 9.
15. Sjögren V, Byström B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norrving B, Själander A. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181000
16. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):485-94.
17. Åkesson A, Blom AM, Klintman J, Zetterberg E. Indications of underdiagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in a cohort referred to the Coagulation Unit in Malmö, Sweden, for analysis of ADAMTS13 2007-2012. *Nephrology*. 2016;27(4):467-72.



Jan Astermark, Överläkare Professor



Erik Berntorp, Seniorprofessor



Nadine Gretenkort Andersson, Överläkare PhD



Rolf Ljung, Seniorprofessor



Peter Svensson, Överläkare Professor



Eva Zetterberg, Bitr överläkare Docent

Foto: Charlotte Carlberg Barg

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

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_x, 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

Proteomik inom koagulationsforskning

Venös tromboembolism (VTE) är den tredje vanligaste kardiovaskulära sjukdomen i västvärlden efter hjärtinfarkt och stroke, med en incidens av 1-2/1000 personår. Dödlighet efter akut insjuknande är 4 procent inom 30 dagar och förblir förhöjd flera år efter insjuknandet. De som drabbas har hög risk för återfall och kroniska symtom, liksom allvarlig blödning under blodförtunnande behandling. Trots omfattande forskning är vår förståelse av de mekanismer och faktorer som predisponerar för VTE ofullständiga, och flera kliniska utmaningar kvarstår avseende diagnostik och handläggning av patienter med VTE.



Jag heter Jacob Odeberg och är professor i kliniskt tillämpad proteomik vid KTH, kombinerat med en tjänst som specialistläkare vid Koagulationsmottagningen inom 'Patientområde Hematologi' vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Från början är jag civilingenjör och disputerad i biokemi/bioteknologi vid KTH. Samtidigt med mina doktorandstudier började jag läsa medicin, och fortsatte sedan kombinera forskning med först AT och sedan ST i internmedicin och hematologi. Idag leder jag en forskargrupp vid Science for Life Laboratory (SciLifeLab) Stockholm, innefattande både kliniker och pre-kliniker, och mitt huvudsakliga forskningsintresse rör VTE, med fokus på förbättrade verktyg för diagnostik och risk prediktion.

Alla som tjänstgjort på en akutmottagning har sannolikt upplevt att det finns ett behov av bättre och mer specifika plasma markörer för att kunna diagnosticera (eller utesluta) akut VTE utan att vara beroende av bilddiagnostik. Den kliniska bilden vid djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) kan variera mycket och leda till feltolkning. VTE diagnosticeras idag med bilddiagnostik (såsom ultraljudsundersökning (UL) vid DVT eller datortomografi av lungartärer (DTLA) med kontrast vid lungemboli). Bristande logistik eller tillgänglighet exempelvis under jourtid eller vid hög patientbelastning kan försena diagnos och korrekt behandling. D-dimer är den enda plasma biomarkören som idag används vid diagnostik, men den är ospecifik eftersom förhöjd nivå även ses vid t.ex. graviditet, hög ålder, tumorsjukdom och inflammation. Diagnostiskt används D-dimer tillsammans med kliniska riskfaktorer i Well's riskscore, men endast för att utesluta VTE vid låg

misstanke. Det medför att det idag sker ett högt utnyttjande av medicinsk bilddiagnostik vid misstänkt VTE, speciellt utav DTLA vid LE misstanke. Vid Karolinska Universitetssjukhuset utfördes exempelvis under 2016 mer än 3300 DTLA på klinisk misstanke om LE där endast 16 % av undersökningarna kunde påvisa en LE, vilket är i paritet med internationella studier. Vidare så saknas idag kliniskt tillämpbara risk scores för prediktion av återfallsrisk. Av de som drabbas av en första VTE är risken för återfall inom 5 år efter avslutad behandling ca 20-30 %. Även om långtidsbehandling med antikoagulantia är effektiv för att förebygga nya tromboser är det förenat med en årlig allvarlig blödningsrisk på ca 2-3 %, där var tionde person som drabbas av en allvarlig blödning dör.

Min forskning handlar bland annat om att identifiera nya plasma biomarkörer med potentiell tillämpning inom diagnostik, och för riskprediktion av VTE där ett långsiktigt mål är att kunna utveckla mer tillförlitliga risk-prediktionsmodeller som integrerar plasma biomarkörer med genetiska och kliniska riskfaktorer. Sådana prediktionsmodeller kan möjliggöra individanpassad prevention och behandling av VTE, och därigenom balansera risk för allvarlig blödning under antikoagulantia behandling med risk för terapivikt eller återfall utan behandling.

Genom att min forskargrupp är placerad inom SciLifeLab har vi en nära koppling till flera teknologiplattformar och faciliteter för s.k. OMICS-baserade analyser. Framför allt använder vi oss av faciliteten för Biobank Profiling (www.scilifelab.se/facilities/plasma-profiling) med en teknologiplattform för storskalig affinitetsproteomik. Proteomik

betyder att man studerar hela (eller stora delar) av det totala proteininnehållet ('proteomet') i exempelvis plasma. Detta genererar stora datamängder och möjliggör hypotesgenererande studier. Vid affinitetsproteomik används proteinspecifika bindare eller affinitetsreagens (oftast antikroppar) för att detektera och analysera proteinprofilen i ett prov. Med tillgång till världens största resurs av proteinspecifika antikroppsreagens (>48,000) framtaget i Human Protein Atlas (HPA) projektet (www.proteinatlas.org), tillsammans med en teknologi som bygger på s.k. 'suspension bead arrays', har vi möjlighet att i microliter skala screena tusentals patientprover med avseende på relativa nivåer av ett mycket stort antal proteiner. Inom VTE fältet var vi först med att tillämpa denna approach för att identifiera nya plasma biomarkörer för VTE, baserat på den pågående Venous thromboEmbolism BIOMarker Study (VEBIOS), en studie som jag startade 2010 vid Karolinska Universitetssjukhuset och driver tillsammans med min tidigare doktorand, Dr Maria Bruzelius. VEBIOS är uppdelad i två delar. I den första inkluderas och provtogs patienter när de först söker akutmottagningen med symptom som inger misstanke om VTE, och där utfallet av bilddiagnostisk undersökning definierar fall respektive kontroller. I den andra delen inkluderas patienter med en förstagångs-VTE efter avslutad antikoagulantia behandling, med kontroller rekryterade från populationen. Vi publicerade 2016 de första resultaten från VEBIOS i *Blood* där vi beskrev 'Platelet Derived Growth Factor Beta' (PDGFB) som ny riskmarkör i plasma för VTE (Bruzelius et al 2016).

PDGFB är ett protein som uttrycks framförallt i kärlväggens endotel. I vår grupp är vi speciellt intresserade av att studera proteiner som uttrycks specifikt eller predominant i endotelceller med avseende på roll vid trombosutveckling och risk för VTE. Väl känd för de flesta är Virchow's triad som beskriver trombosbildning som ett resultat av förändringar i blodets sammansättning

(hyper-koagulabilitet), lokala flödesförhållanden (stas), och kärlväggen (endotelkada). Dysfunktion hos endotelet spelar sannolikt en viktig roll vid utveckling vid VTE, men kunskapen om vilka mekanismer och gener som är inblandade är ofullständig, och det finns idag inget riktigt bra test eller markör som mäter endotelial dysfunktion. Cell och vävnadsspecifik expression är en grundförutsättning för att ett protein ska fungera som specifik markör för skada eller patologiska processer i en viss vävnad eller celltyp. Gener vars uttryck är begränsat till en vävnad eller celltyp är också ofta viktiga för de specifika funktionerna hos denna cell/vävnad. Kunskapen om vilka gener som uttrycks i endotelceller (EC) har dock tills nyligen varit ofullständig, i synnerhet om vilka gener som är specifikt uttryckta i endotel jämfört med alla andra celltyper. I ett projekt som letts av min samarbetspartner Dr Lynn Butler vid MMK, Karolinska Institutet, genomförde vi en unik bioinformatisk analys av transkriptom-data och proteinexpressions-data för 32 olika sorters vävnader från 122 individer, data som genererats inom HPA projektet. Det ledde till att vi förra året i Cell Systems kunde publicera den första beskrivningen av vilka proteiner som uttrycks specifikt eller är anrikade i kärlendotelet i kroppens olika vävnader (Butler 2016). Drygt 120 av dessa inkluderades därefter som tentativa biomarkör kandidater för VTE i en 'targeted discovery screen' av plasma prover från VEBIOS studien, vilket resulterade i att PDGFB kunde identifieras.

Sammanfattningsvis hoppas jag att mina projekt i slutändan resulterar i förbättrade kliniska verktyg för diagnostik och risk prediktion av VTE, samt identifiering av nya mekanismer och faktorer inblandade i VTE

Jacob Odeberg, MD PhD, professor i kliniskt tillämpad proteomik

Forskargruppledare, Skolan för Bioteknologi, KTH, Science for Life Laboratory Stockholm

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Ozan Aricak, Karolinska Universitetslaboratoriet, ST-läkare Anna-Maria Bergbrant Wik, Hallands Sjukhus Varberg, Monique Brands-Nijenhuis, Falu Lasarett, ST-läkare Signe Danielsson, Universitetssjukhuset Örebro, ST-läkare Ida Jackson, Falu Lasarett, ST-läkare Jessica Kaminska, Helsingborgs lasarett, ST-läkare Åsa Lindberg, Hallands sjukhus Halmstad, Johan Mattsson

Ulfstedt, Akademiska sjukhuset, Petter Willner Hjelm, Universitetssjukhuset i Linköping, Tove Wästerlid, Karolinska Universitetssjukhuset.

Associerade: Anita Thunell, Pharma Industry, Andrea Kern, Bristol-Myers Squibb AB, Emma Lindholm, Janssen-Cilag Oy, Elin Rhöös, Celgene AB, Ove Schebye, Astellas Pharma. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida (www.sfhem.se).

The **TREATMENT FREE REMISSION** *Talk*

– Föreställ dig att få diagnosen kronisk myeloisk leukemi.
En sjukdom historiskt förknippad med dålig prognos och i
bästa fall – en livslång behandling.

Nu vänder Novartis än en gång upp och ner på behandlings-
landskapet vid KML. När du väljer Tasigna erbjuds ett helt nytt
behandlingsmål där det finns chans att stoppa medicineringen
och ändå kunna ha fortsatt kontroll på sjukdomen¹.

Har du redan börjat prata om denna möjlighet när du diskuterar
tillgängliga behandlingsalternativ med dina KML-patienter?

Referenser:

1. Tasigna produktresumé 2017-05-24

Tasigna®(nilotinib)

Kapseln innehåller 150 mg resp. 200 mg nilotinib, 112 styck i blister. **Indikation:** Vuxna med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas samt Ph+KML i kronisk och accelererad fas med resistens eller intolerans mot imatinib-behandling. **Dosering:** 300 mg x 2 vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas, 400 mg x 2 vid KML i kronisk eller accelererad fas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Fasta gäller två timmar före och en timme efter dosintag. Utsättning av behandling kan övervägas vid Ph+ KML i kronisk fas efter Tasigna 300 mg x 2 under minst tre år med djupt molekylärt svar i minst ett år innan behandlingen avslutas (TFR). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot aktiv substans eller hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Kardiovaskulära händelser har rapporterats i randomiserad fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter samt i rapporter efter marknadsintroduktion. Omedelbart läkarvård rekommenderas vid akuta tecken eller symtom på kardiovaskulära händelser. Reaktivering av hepatit B har förekommit hos kroniska bärare efter att dessa fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt, fulminant hepatit med levertransplantation eller dödsfall. Testa för HBV-infektion innan behandling. Följ HBV-bärare noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandling och flera månader efter avslutad behandling. Övervaka BCR-ABL-transkriptnivåerna frekvent hos patienter lämpade för att avsluta behandling med validerad metod för molekylära svarsnivåer på minst MR4.5. Informera patient som planerar graviditet under TFR-fasen om eventuellt behov av behandling med Tasigna under graviditeten. **Produktresumén uppdaterad 2017-05-24.** Rx. F. ATC-kod: LO1XE08. **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



Postdoc på Memorial Sloan Kettering Cancer Center



Här följer en sammanfattning av de senaste ca två åren som jag arbetat som postdoc och advanced oncology fellow på Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) i New York, USA. Jag har spenderat en del tid i New York innan och tycker mycket om staden i sig så det var ett av mina första val när jag började planera min postdoc. MSK är ett världsledande centrum när det gäller cancerforskning så det var också ett av mina förstahandsval. Redan kring 2011 började jag och Ola Landgren diskutera forskningsutbyten, alternativt postdoc, och när han flyttade från NIH till Myeloma Service på MSK år 2014 var valet ganska självklart för mig. Efter att vi kommit överens om postdoc och projekt var det dock en hel del förberedelser som behövdes innan jag kunde börja. Bland annat krävdes finansiering för både postdoc och projekt, etiska tillstånd både från EPN och MSK, material transfer agreement samt visum vilka alla innebar ansökningar och en näst intill oändlig pappersexercis.

Forskning

Forskningen på MSK håller väldigt hög standard och institutionen har samlat många av de bästa forskarna i världen inom respektive område. Det är väldigt spännande och inspirerande att arbeta på ett center med så många drivna och kunniga forskare.

Projekt som jag driver sker i samarbete med Ola Landgren, chef för Myeloma Service, och Elli Papaemmanuil, principal investigator inom Center for Heme Malignancies. Elli beskrev bland annat *SF3B1* mutationer vid MDS (Papaemmanuil et al NEJM 2011) och förra året publicerade hon en ny AML klassifikation (Papaemmanuil et al NEJM 2016) som utgår från både translokationer och somatiska mutationer.

Projektet är en så kallad nested fall-kontroll studie som bygger på svenska register och svenska prover. Genom våra databaser har vi identifierat MGUS patienter som transformerat till myelom samt matchade MGUS patienter som inte transformerat. Från fall och kontroller har vi sedan via patologen tagit fram benmärgsprover från MGUS diagnos och senare myelomdiagnos. Målet är att kartlägga genetiska signaturer och markörer för sjuk-

domsprogression från MGUS till myelom. Hittills är alla fall och kontroller identifierade och en stor del av proverna är framtagna och håller nu på att sekvenseras och analyseras på MSK så resultaten kommer om inte allt för lång tid hoppas jag!

För detta och andra projekt har vi utvecklat en riktad next generation sequencing (NGS) panel för att på ett effektivt sätt analysera genetiska avvikelser hos patienter med plasmacellssjukdomar. Med denna riktade NGS panel kan vi detektera kromosom 14 translokationer, (*IGH* locus) copy number abnormalities och somatiska mutationer. Förra året spenderade jag en hel del tid med att avgöra vilka gener som skulle ingå i panelen, bland annat genom att sammanställa och analysera befintliga publicerade och icke publicerade sekvenseringsdata. Panelen innehåller nu 120 gener vilka är av betydelse för sjukdomsutveckling, progression och/eller behandlingstargets, samt ett antal SNPs vilka är associerade med en ökad risk för att utveckla myelom. Med hjälp av denna panel kan vi analysera plasmacellssjukdomar vid olika sjukdomsstadier. Denna panel, nu kallad myTYPE, kommer bland annat att användas för analyser av MGUS och myelompatienter i den isländska screeningstudien iStopMM.

Fellowship

Parallellt med min postdoc har jag också gjort ett kliniskt fellowship på MSK. Det fellowship jag gjort kallas för Advanced Oncology Fellowship och är ett program som finns utöver deras ordinarie fellowship program. De tar in ca fem personer från olika delar av världen vilka gjort färdigt ST utomlands och kommer till MSK för ytterligare utbildning. Som advanced fellow går man utöver vanliga fellows och kan välja lite mer det man är intresserad av. Det kliniska arbetet sker på samma sätt som ordinarie fellows.

Som fellow på MSK, liksom andra sjukhus, arbetar man nästan hela tiden med en specialist/handledare.

Fellows är mindre självständiga jämfört med en svensk ST läkare men de förväntas vara, och är, mer uppdaterade och inlästa på forskning och studier jämfört med motsvariga ST läkare i Sverige. På MSK består en stor del av ST utbildningen av forskning. För-

sta året av ett tre-årigt fellowship är ett tungt kliniskt år där de arbetar enormt mycket under långa dagar. För år 2 och 3 väljer de en forskningshandledare och ägnar majoritet av tiden åt forskning, men har fortfarande klinik några halvdagar i veckan. Fellows på MSK har mycket ST undervisning, ofta på mornarna innan det kliniska arbetet börjar. Undervisningen är enormt strukturerad och de får också träning i forskningsmetoder samt hur man skriver och söker anslag.

När en erfaren specialist har mottagning på MSK sker det med ett helt team. De har en session assistent som sköter logistiken, en sjuksköterska, en forskningssköterska, en nurse practitioner, en fellow och eventuellt en resident också. För fellows är det alltid en form av undervisningsmottagning. Fellow träffar patienten först, går igen anamnes, status och specifika frågor. Sedan presenterar man fallet till specialisten som går in och bekräftar information och diskuterar sjukdomen/plan/behandling. Som fellow skriver man sedan journalanteckningen vilken justeras och dubbelsigneras av specialisten.



Det är ganska annorlunda att arbeta i ett sjukhusystem som bygger på privata sjukvårdsförsäkringar snarare än en heltäckande försäkring för alla. På det stora hela är det svenska systemet mer jämlikt och rättvist, men fördelen med det amerikanska systemet är den snabbare tillgången till nya behandlingar. T.ex är kombinationen carfilzomib/lenalidomid/dexametason (KRd) första linjens behandling för unga hjärtfriska personer med nydiagnostiserat myelom på MSK. Sammanfattningsvis består induktionsbehandlingen av sex cykler med KRd och sedan utvärdering men benmärg inklusive flödescytometri för MRD. Alla patienter rekommenderas att skörda stamceller, men om man sedan går vidare till högdosbehandling i första linjens behandling beror på

behandlingssvaret.

De som är MRD-positiva rekommenderas högdosbehandling, medan de som är MRD negativa kan spara högdosbehandlingen till senare återfall och gå direkt till underhåll. Detta enligt Attal et al, NEJM 2017, där de i en randomiserad studie fann att det gick lika bra för patienter som var MRD-negativa,

oavsett om de är MRD negativa efter enbart induktionsbehandling eller efter induktion plus högdosbehandling. I princip alla patienter börjar efter det med lenalidomidunderhåll i enlighet med den metaanalys som nyligen publicerades av McCarthy et al i JCO 2017. Förutom att nyare läkemedel är en del av standardbehandlingen har de också en rad pågående fas I och II studier med nya läkemedel och behandlingar såsom CAR-T celler, BCMA antikroppar, venetoclax, selinexor med mera.

Sammanfattningsvis är det helt klart annorlunda att arbeta i ett amerikanskt system och det finns fördelar och nackdelar med både det amerikanska och svenska systemen. Generellt sett är MSK en inspirerande institution där man ser många av fördelarna med amerikansk sjukvård. Institutionen har höga förväntningar på de som arbetar här, men det finns mycket resurser och expertis och stor möjlighet för att utvecklas och göra spännande forskning. Jag kan verkligen rekommendera att göra postdoc här för den som är intresserad!

Malin Hultcrantz

Karolinska universitetssjukhuset och MSK

Avhandlingar



Sujata Bhoi (Uppsala) har disputerat på avhandlingen “Prognostic markers and DNA methylation profiling in lymphoid malignancies”.

I delarbete I validerades den prognostiska relevansen av en nyligen föreslagen RNA-baserad markör vid CLL, UGT2B17, genom att analysera expressionsnivåer hos 253 patienter i tidigt stadium. Förutom att bekräfta dess prognostiska inverkan i multivariatanalys kunde Sujata identifiera 30 % av IGHV-muterade CLL (M-CLL) fall med hög expression av UGT2B17 och dåligt kliniskt resultat, trots att patienterna saknade någon annan dålig prognostisk markör.

I delarbete II undersöktes den prognostiska effekten av en tidigare rapporterad 5 CpG signatur som delar in KLL-patienter i tre klinisk-biologiska undergrupper, näm-

ligen naiv B-cell-liknande CLL (n-CLL), minnes B-cell-liknande CLL (m-CLL) och intermediär CLL (i-CLL). 135 CLL-patienter ingick i studien. Man kunde validera signaturen som en oberoende markör i multivariatanalys och vidare rapporterades att delmängd #2 fall var övervägande klassificerade som i-CLL, men uppvisade ett liknande kliniskt förlopp som n-CLL.

I delarbete III analyserades metyleringsstatus och expressionsnivå för miR26A1 vid både CLL (n = 70) och MCL (n = 65). Hög miR26A1-metylering var associerad med IGHV-omuterad CLL (U-CLL) och kortare överlevnad (OS) vid CLL. miR26A1 var likformigt hypermetylerad vid MCL. Vidare resulterade överuttryck av miR26A1 i en signifikant nedreglering av EZH2 som i sin tur ledde till ökad apoptos.

I delarbete IV utfördes DNA-metyleringsprofilering av 176 CLL-fall indelade i en av 8 större stereotypa ”subsets” (delmängder, # 1-8) i förhållande till icke-delmängd CLL (n = 325) och olika normala B-cell-subpopulationer. Huvudkomponentanalys av delmängd vs icke-delmängd CLL avslöjade att U-CLL och M-CLL delmängder generellt klustrar med n-CLL respektive m-CLL, vilket indikerar ett gemensamt cellulärt ursprung. Däremot uppträdde delmängd # 2 som den första definierade medlemmen i i-CLL-undergruppen, vilket i sin tur hänför sig till ett distinkt cellulärt ursprung för subset # 2 och i-CLL patienter. Sammanfattningsvis bekräftar denna avhandling den prognostiska betydelsen av RNA och epigenetiskt baserade markörer vid CLL, ger insikt i mekanismen för miRNA-deregulering i lymfoida maligniteter och beskriver ytterligare DNA-metyleringslandskapet i stereotypa delmängder av CLL.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Ammar Majeed (Stockholm) har undersökt effektiviteten av PCC som givits för behandling av större blödning hos patienter behandlade med rivaroxaban eller apixaban. Mellan 1 januari 2014 och 1 oktober 2016 inkluderades prospektivt 84 patienter. Säkerhetsresultaten var tromboemboliska händelser och all typ av mortalitet inom 30 dagar efter behandling med PCC. PCC gavs med en median (interkvartilinter-

vall) dos på 2000 IE (1500-2000 IE). Intrakraniell blödning (ICH) var den vanligaste typen av blödning som krävde reversering (n = 59; 70,2 %), följt av gastrointestinal blödning hos 13 patienter (15,5 %). Behandling med PCC bedömdes som effektiv hos 58 patienter (69,1 %) och ineffektiv hos 26 patienter (30,9 %). De flesta patienter med ineffektiv hemostas efter PCC hade ICH (n = 16; 61,5 %). Två patienter utvecklade en

ischemisk stroke som inträffade 5 och 10 dagar efter behandling med PCC. Tjugosju patienter (32 %) dog inom 30 dagar. Författarna påpekar att resultaten är begränsade då en kontrollgrupp saknas i studien (Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study, *Blood*. 2017;130:1706-1712)

Anna Ågren m fl (Stockholm) har medverkat i en studie vars syfte var att utvärdera det diagnostiska värdet av helblods ristocetin-inducerad trombocytaggregometri (WB-RIPA) vid von Willebrands sjukdom (VWD). WB-RIPA utfördes hos VWD-patienter (n = 100) och friska kontroller (n = 17) med användning av Multiplate®. De diagnostiska egenskaperna hos testet beskrivs som känslighet/specificitet, positivt och negativt prediktivt värde och ROC-området under kurvan (AUC).

Patienter med VWD hade nedsatt trombocytaggregering med WB-RIPA. Vid en cut-off av 98 U var testkänsligheten och specificiteten hos WB-RIPA för VWD 0,95 och 0,53. En cut-off på 60 U gav en specificitet på 1,00 med reducerad känslighet på 0,76. Alla patienter med typ 3 VWD och > 90 % av patienterna med typ 2 VWD skilde sig tydligt från kontrollerna. Felaktig klassificering kunde hänföras till patienter med typ 1 VWD, vilka delvis visade överlappande WB-RIPA-resultat med friska kon-

troller. Sammantaget diskriminerade WB-RIPA VWD-patienter från friska kontroller exakt med en ROC-AUC på 0,94. Dessa resultat visar att WB-RIPA är ett lovande diagnostiskt test för VWD, speciellt när snabba kliniska resultat krävs (Schmidt DE et al. Whole blood ristocetin-activated platelet impedance aggregometry (Multiplate) for the rapid detection of Von Willebrand disease, *Thromb Haemost*. 2017;117:1528-1533).

Johan Richter (Lund) har tillsammans med internationella kollegor publicerat uppdaterade riktlinjer för KML publicerade av ESMO. De ger uppdaterade behandlingsrekommendationer, inklusive övervakning

och hantering av biverkningar, samt en ny behandlingsalgoritm för KML i kronisk fas (A. Hochhaus et al. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv41-iv51).

I samma nummer av *Ann Oncol* finns flera behandlingsrekommendationer från ESMA, bl.a för mantelcellslymfom där **Mats Jerkeman** (Lund) är medförfattare.

Mats har också medverkat i en studie där man undersökt det prognos-

tiska värdet av återkommande genetiska avvikelser i diagnostiska ben-

märgs (BM) prover från 183 yngre patienter med mantelcells-lymfom

(MCL) från de nordiska MCL2- och MCL3-studierna, som representerar nuvarande standard-of-care-regimer. I den univariata modellen var mutationer av TP53 (11 %) och NOTCH1 (4 %) och deletioner av TP53 (16 %) och CDKN2A (20 %) signifikant associerade med sämre utfall (tillsammans med MIPI, MIPI-c, blastoid morfologi och Ki67 > 30 %); I multivariata analyser behöll emellertid endast TP53-mutationer (HR,

6,2; $P < .0001$) prognostisk påverkan för överlevnad (OS), medan TP53-mutationer (HR, 6,9; $P < .0001$) och MIPI-c högrisk HR, 2,6; $P = .003$) hade självständig prognostisk inverkan på tiden för återfall. TP53-muterade fall hade ett dystert resultat med ett median OS på 1,8 år och 50 % risk för relaps vid 1 år, jämfört med ett median OS på 12,7 år för TP53 icke muterade fall ($P < .0001$). TP53-mutationer var signifikant as-

socierade med Ki67 > 30 %, blastoid morfologi, hög risk MIPI och sämre svar på både induktions- och högdos-kemoterapi. Patienter med TP53-mutationer bör inkluderas i studier som undersöker nya läkemedel/kombinationer (Eskelund CW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy, Blood. 2017;130(17):1903-1910).

Fredrik Ellin (Kalmar) mfl svenskar har i ett internationellt samarbete utvärderat event-free survival vid 24 månader (EFS24) och efterföljande total överlevnad (OS) i stora, multinationella kohorter av patienter med perifert T-cellslymfom (PTCL). Patienter med systemisk PTCL diagnostiserades från 2000 till 2012 och behandlades med botande syfte inkluderades från USA och Sverige (initiala kohorter) och från Kanada (kontroll-/upprepningskohort). EFS definierades som tid från diagnos till progression efter primär behand-

ling, återbehandling eller dödsfall. Efterföljande OS mättes efter uppnående av EFS24 eller från tidpunkten för progression om det inträffade inom 24 månader. OS jämfördes med den ålders-, köns- och landsmatchade befolkningen. Sjuhundra sjuttiofem patienter inkluderades i studien (medianåldern vid diagnos var 64 år, 63 % män). Resultaten var likartade i initial- och kontrollkohorterna, och en kombinerad analys genomfördes. Sextiofyra procent av patienterna progredierade inom de första 24 månaderna och hade en

median OS på endast 4,9 månader (5 år OS, 11 %). Däremot uppnåddes inte median OS efter uppnående av EFS24 (5 år OS, 78 %), även om återfall inom 5 år efter uppnående av EFS24 inträffade hos 23 % av patienterna. De bästa resultaten efter att ha uppnått EFS24 observerades hos yngre patienter (≤ 60 år: 5 år OS, 91 %, Maurer MJ et al. International Assessment of Event-Free Survival at 24 Months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma, J Clin Oncol. 2017 Oct 26:Epub ahead of print).

Ilana Moscatelli (Lund) studerar infantil malign osteopetros (IMO), en sällsynt, dödlig, autosomal recessiv sjukdom som kännetecknas av icke funktionella osteoklaster. Mer än 50 % av patienterna har mutationer i TCIRG1-genen, som kodar för en subenhet av osteoklastproton-pumpen. Syftet med denna studie var att utveckla en kliniskt tillämplig lentiviral vektor som uttrycker TCIRG1 för att korrigera osteoklastfunktionen vid IMO. Två däggdjurspromotorer jämfördes; α elongation factor 1 α short (EFS) promotor och chimeric myeloid promotor (ChimP). EFS-promotorn valdes för fortsatta experiment. IMO-osteoklaster kor-

rigerade in vitro av en TCIRG1-uttryckande lentiviral vektor driven av EFS (EFS-T) återställde Ca^{2+} -frisättning till 92 % och nivåerna av bennedbrytningsprodukten CTX-I till 95 % i media jämfört med kontrollosteoklaster. IMO CD34 + -celler från fem patienter transducerade med EFS-T transplanterades i NSG-möss. Benmärgen skördades 9-19 veckor efter transplantation och humana CD34 + -celler valdes, expanderades och såddes på benskivor. Vektorkorrigerade IMO-osteoklaster hade fullständigt återställt Ca^{2+} -frisättningen. CTX-I-nivåerna i media var 33 % jämfört med normala osteoklaster. Detta stöder den fortsatta kliniska

utvecklingen av genterapi för IMO (Targeting NSG Mice Engrafting Cells with a Clinically Applicable Lentiviral Vector Corrects Osteoclasts in Infantile Malignant Osteopetros, Hum Gene Ther. 2017 Oct 3, Epub ahead of print).

Pablo Peña-Martínez (Lund) har identifierat interleukin 4 (IL4) som en selektiv inhibitor av AML-celltillväxt och överlevnad i en cytokinscreening med användning av fluorescensmärkta AML-celler. RNA-sekvensering av AML-cellerna avslöjade en IL4-inducerad uppreglering av STAT6-målgener och anrikning av apoptos-relaterade genuttryckssignaturer. I överensstämmelse med dessa fynd fann man att IL4-stimulering av AML-celler inducerade STAT6-fosforylering och att störningen av STAT6 med

användning av CRISPR/Cas9-genetisk manipulerade celler var delvis resistent mot IL4-inducerad apoptos. För att utvärdera om IL4 hämmar AML-celler in vivo uttrycktes IL4 ektopiskt i AML-celler transplanterade till möss och injicerades även IL4 i leukemiska möss; båda strategierna resulterade i undertryckande av leukemicellbörda och ökad överlevnad. I synnerhet orsakade IL4-exponering minskad tillväxt och överlevnad av primära AML CD34 + CD38-patient-celler från flera genetiska subtyper av AML, medan normala stam- och

progenitorceller var mindre påverkade. Den IL4-inducerade apoptosen av AML-celler kopplades till Caspase-3-aktivering. Resultaten visar att IL4 selektivt inducerar apoptos av AML-celler på ett STAT6-beroende sätt - fynd som teoretiskt kan över sättas till nya terapeutiska strategier vid AML (Interleukin 4 induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells in a Stat6-dependent manner, Leukemia. 2017 Aug 18, Epub ahead of print).

Gunnar Juliusson (Lund) har medverkat i en fas 2-studie där man undersökte effekten av vaccination med dendritiska celler (DCs) elektroporerade med Wilms 'tumor 1 (WT1) messenger RNA (mRNA) som postremissionsbehandling hos 30 patienter med AML med mycket hög risk för återfall. Det noterades ett påvisbart antileukemiskt svar hos 13 patienter. Nio patienter uppnådde molekylär remission som demonstrerades genom normalisering av WT1-transkriptnivåer,

varav 5 upprätthölls efter en median uppföljning av 109,4 månader. Sjukdomsstabilisering uppnåddes hos 4 andra patienter. Fem-års OS var högre hos respondenter än hos icke-respondenter (53,8 % mot 25,0 %; $p = 0,01$). Hos patienter som fick DCs vid CR1 sågs en vaccininducerad reduktion av relapsfrekvens på 25 % och 5-års återfallsfri överlevnad var högre hos respondenter än hos icke-respondenter (50 % vs 7,7 %; $P < .0001$). Hos patienter i åldern ≤ 65 och > 65 år som fick DC

i CR1 var 5 år OS 69,2 % respektive 30,8 %, jämfört med 51,7 % och 18 % i det svenska akut leukemiregistret. Långsiktigt kliniskt svar korrelerades med ökade cirkulerande frekvenser av polyepitop WT1-specifika CD8 + T-celler. Långsiktig OS var korrelerad med interferon- γ + och TNF- α + WT1-specifika responser hos CD8 + T-lymfocyter (Anguille S et al. Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia, Blood. 2017;130:1713-1721).

Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) är medförfattare till en omfattande analys av myeloida neoplasmer med dysplasi med användning av transkriptom-sekvensering, i syfte att identifiera genuttrycksbaserad klassificering av myelodysplasi med biologisk och klinisk relevans. "Unsupervised clustering" av genuttrycksdata i benmärg CD34 + -celler från 100 patienter identifierade två undergrupper. Den första subtypen karakteriserades av ökat uttryck av gener relaterade till erytroid/megakaryocyt (EMK) linjer, medan den andra subtypen uppvisade uppreg-

lering av gener relaterade till immatura stamceller (IMP). Jämfört med den första så kallade EMK-subtypen visade IMP-subtypen uppreglering av många signalvägar och nedreglering av flera vägar relaterade till metabolism och DNA-reparation. IMP-undergruppen var associerad med en betydligt kortare överlevnad i både univariat (riskfrekvens [HR] 5,0 [95 % konfidensintervall (CI), 1,8-14], $P = 0,002$) och multivariatanalys (HR 4,9 [95 % CI, 1,3 -19], $P = 0,02$). Leukemisk transformation var begränsad till IMP-undergruppen. Den prognostiska betydelsen av denna

klassificering validerades i en oberoende kohort av 183 patienter. Gruppen konstruerade också en modell för att förutse undergrupperna med hjälp av genuttrycksprofiler i ofraktionerade mononukleära celler från benmärg (BMMNC). Modellen förutsade framgångsrikt kliniska resultat i en testuppsättning av 114 patienter med BMMNC-prover. Tillägg av den genetiska klassificeringen till klinisk modell förbättrade möjligheten att prediktera patientens resultat. Dessa resultat indikerar biologisk och klinisk relevans av en genuttrycksbaserad klassificering, vilket kommer

att förbättra riskbedömningen och behandlingsstratifieringen av MDS

(Shiozawa Y et al. Gene expression and risk of leukemic transformation

in myelodysplasia, Blood. 2017 Nov 2, Epub ahead of print).

Björn Andreasson (Uddevalla) m fl svenskar har fortsatt vårt internationella QoL samarbete. Myelofibros (MF) patienter med trombocytopeni har som känt en dålig prognos, samtidigt som förekomsten av trombocytopeni ofta utesluter användning av JAK2-hämmare. I denna studie bedömde vi livskvalitet och symptombelastning hos 418 MF-patienter med (n = 89) och utan (n = 329) trombocytopeni med användning av data från MPN-QOL-studiegrupp databasen, inklusive utvärderingsformuläret Myeloproliferative Neoplasm Symptom (MPN-SAF) och

Total Symptom Score (MPN10). Trombocytopeni, definierad som trombocytantal $<100 \times 10^9/L$, var associerad med anemi (76 % jämfört med 45 %, $p < 0,001$), leukopeni 29 % vs 11 %, $p < 0,001$) och behov av erytrocyttransfusion (35 % vs 19 %, $p = 0,002$). Trombocytopena patienter hade mer fatigue, tidig mättnad, inaktivitet, yrsel, nedstämdhet, hosta, nattsvevningar, klåda, feber och viktminskning. Totala symptomvärden var också högre (33 mot 24, $p < 0,001$). Patienter med svår trombocytopeni ($\leq 50 \times 10^9/L$) var mer benägna att ha anemi

(86 % vs 67 %, $p = 0,04$), leukopeni (40 % vs 20 %, $p = 0,04$) och behov av transfusioner (51 % vs 20 %, $p = 0,002$) men hade få skillnader i symptom jämfört med patienter med måttlig trombocytopeni ($51-100 \times 10^9/L$). Dessa resultat tyder på att MF-patienter med trombocytopeni har en större symtombörda än MF-patienter utan trombocytopeni och kan dra nytta av ytterligare terapi (Scotch AH et al. Symptom burden profile in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: Lessons and unmet needs, Leuk Res. 2017 Oct 14; Epub ahead of print).



Mozobil® (plerixafor)

MOZOBIL® (plerixafor), 1,2 ml injektionsvätska, lösning 20 mg/ml, Rx, EF, L03AX16. **Indikationer:** Mozobil är indicerat för att i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos vuxna patienter med lymfom och multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera. **Dosering:** Rekommenderad daglig dos är 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg, 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger > 83 kg. Mozobil ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. Effekt och säkerhet hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. **Varningar och försiktighet:** Mozobil i kombination med G-CSF ökar antalet cirkulerande leukocyter liksom hematopoietiska stamcellspopulationer. Antalet vita blodkroppar ska övervakas under behandling med Mozobil. Klinisk bedömning ska ske vid administrering av Mozobil till patienter med neutrofilantal i perifert blod som överskrider $50 \times 10^9/L$. Trombocytopeni har observerats, alla patienter som får Mozobil och genomgår aferes ska övervakas avseende antalet trombocyter. Fall av anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats. Vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope kan inträffa efter subkutan injektion. För ytterligare information, se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Mozobil tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm tel+46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 10/2017. SASE.PLE.17.09.0287a(1)_OKT 2017



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

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress
9-12/12	ASH
2018	
18-21/3	EBMT
1-5/6	ASCO
14-17/6	EHA
3-4/10	SFH Fortbildningsdagar
7-11/12	ASH

Plats
Atlanta

Lissabon
Chicago
Stockholm
Umeå
San Diego

Studiegruppsmöten

2018

25/1	Svenska AML gruppen
12-13/4	Nordiska MDS gruppen

Arlanda Sky City
Köpenhamn

SK-kurser 2018 Preliminärt planerade kurser

v. 11	Cytostatika
v.17	ALL/KML
1-3 oktober	MPN

Stockholm
Stockholm/Uppsala
Umeå

2019

januari	Hemapatologi
april	KLL

tdb
tdb



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. Kromblastomykosinfektion 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 myelo-dysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner. Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunsuppressiv behand-ling 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 reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin.

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

09-17-AMF-1195138-0000 sep 2016

Styrelsen önskar alla medlemmar
God Jul & Gott Nytt År
med många skratt





Victories Over Cancer

Every patient with cancer will face their own unique journey. Along with you, we are committed to helping to redefine that journey. At Janssen Oncology, our dedication lies in developing best-in-class research and solutions to help you and your patients discover everyday moments of victory.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

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

PHNORD/NPR/0717/0001a JC-170319-1