

# OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2018 årgång 30



**SFH verksamhetsplan  
Nationell Hodgkinrond  
Rapporter från ASH**

VENCLYXTO® (venetoklax) den första och enda godkända BCL-2-hämmaren för behandling av KLL

# SIKTA HÖGT

med VENCLYXTO

- Venclyxto är en BCL-2-hämmare som verkar genom att återställa apoptosen<sup>1-4</sup>
- Venclyxto visar på 79% ORR hos patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion<sup>5</sup>
- Venclyxto visar på 64% ORR hos patienter som sviktat på en B-cellsreceptorhämmare<sup>6</sup>

Venclyxto uppnådde ORR på 79% (95% CI: 70.5, 86.6, N=107, bedömd av IRC) eller 77% (95% CI: 69.9, 83.5, N=158, bedömd av prövaren) i en enarmad, oblandad fas-II-studie, som genomfördes på flera kliniker, med patienter med recidiverande/refraktär KLL och 17p-deletion. I en andra, pågående, oblandad fas-II-studie, som genomförs på flera kliniker, utvärderas patienter med KLL efter terapivikt på ibrutinib eller idelalisib. I denna studie har Venclyxto uppnått en kombinerad ORR på 64% (95% CI: 51.1, 75.7, N=64).

Referenser: 1. Cory S, et al. *Oncogene* 2003; 22:8590–8607. 2. Plati J, et al. *Integr Biol (Camb)* 2011; 3:279–296; 3. Deng J, et al. *Cancer Cell* 2007; 12:171–185. 4. Certo M, et al. *Cancer Cell* 2006; 9:351–365. 5. Stilgenbauer S, et al. *Lancet Oncology*. 2016;17:768-78. 6. Jones J, et al. Abstrakt 637. Presenterat på ASH 2016.

#### VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** Venclyxto som monoterapi är indicerat för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare. Venclyxto som monoterapi är indicerat för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi. **Dosering:** Startdosen är 20 mg en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den. **Varningar och försiktighet:** Venclyxto kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dositeringsfasen på 5 veckor. Venclyxto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 28 april 2017. För fullständig information, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Det är ännu ej beslutat om Venclyxto kommer ingå i läkemedelsförmånen.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**  
venetoklax tabletter

# OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB

Målning omslag: Olle Broström

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.erger(a)regionostergotland.se

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

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

# Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Versamhetsplan	9
ST-sidor	10
Nationella telemedicinska Hodgkinronden firar 10 år	15
Viktiga större randomiserade studier på ASH	20
En resa till en parallellvärld – Eller "There and back again"	17
Svenska presentationer på ASH	20
Aktuella artiklar	33
Aktuella avhandlingar	38
Kalendarium	39





Texter av och filmer  
med ledande läkare  
inom området.

## LITEN MYELOMSKOLA

Myelomskolan består av en bok och sex filmer som fokuserar på att utbilda både patienter och sjukvården om myelom. Det är ett utbildningskoncept som tar ett helhetsgrepp om sjukdomen, från bakgrund och symtom till diagnostik och behandling samt hur myelom påverkar livet för de drabbade och deras anhöriga. Boken och filmer finns att se på [www.myelomskolan.se](http://www.myelomskolan.se) Där kan du också beställa materialet.

För inloggning till [www.myelomskolan.se](http://www.myelomskolan.se) kontakta Amgen på **08-695 000** eller [medinfonb@amgen.com](mailto:medinfonb@amgen.com)

**AMGEN**<sup>®</sup>

Box 706, 169 27 SOLNA, 08 695 11 00, [www.amgen.se](http://www.amgen.se)

# Ledare



Årets ASH möte bjöd på en del stora randomiserade studier som kan få stor betydelse i kliniken. Det står nu klart att ett per oralt antikoagulantia, edoxaban, inte är sämre än LMWH vid behandling av VTE hos cancerpatienter, något som kommer att underlätta mycket för patienter fr.a i ett palliativt skede. De största kontrollerade studierna som presenterades refereras, och du kan ta del av en kort sammanfattning av de svenska presentationer som jag hade nöjet att ta del av. Det var även i år en fantastisk upplevelse att som representant för SFH få gå runt och prata med alla unga begåvade forskare vi har i Sverige, framtiden är ljus! Givetvis också en ursäkt till de forskare vars bidrag jag missade under ett som vanligt hektiskt möte. Omslaget till detta nummer är en oljeakrylmålning från Atlanta utförd av min gode vän och kollega Olle Broström, tidigare gastroenterolog på Södersjukhuset, som i många år glatt oss på sjukhuset med vackra akvareller av fåglar och natur. På senare år har Olle börjat skapa verk även i stadsmiljö.

Det börjar redan nu bli dags att planera inför EHA i Stockholm i juni. EHA satsar extra på yngre hematologer För andra gången anordnas kunskapsprov för europeisk specialistnivå. Den första genomfördes vid EHA i Madrid förra året. Eftersom examinationen bygger på det europeiska curriculum, hoppas man att den kan bidra till en harmonisering av hematologin i Europa och underlätta rörlighet över gränserna. De nationella tentamina som också innefattar kliniska färdigheter ersätts inte av denna examination. Antalet deltagare kommer att utökas till 200 detta år. De 8 först anmälda svenskarna garanteras få anmälningsavgiften om € 50 ersatt av SFH. Torsdag 14 juni är det satellit-symposier och denna dag går också för andra gången i EHAs historia "Young EHA research meeting" av stapeln. SFH hoppas att många tar del av dessa aktiviteter, mer information från Johanna Ungerstedt, Anna Eriksson och Gunnar Birgegård finns i detta nummer.

Jag hoppas att du har uppmärksammat att EHA även har en ny kostnadsfri tidning vid namn Haemasphere på sin hemsida. Du når den via publications på EHA:s hemsida eller direkt <https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx>. Första numret som kom i december innehåller artiklar om AML, Hodgkin, myelofibros mm av hög kvalitet. Även ASH har en utmärkt open access publikation, Blood Advances, där mycket matnyttiga artiklar av hög klass publiceras. Denna når du via publications på ASH hemsida eller direkt <http://www.bloodadvances.org>

SFH:s diagnosgrupper är mycket aktiva som vanligt. Ett flertal nationella vårdprogram enligt RCC modell är antingen nypublicerade, såsom Waldenström och KLL, eller är på väg ut som storcelliga B-cellslymfom,

myelom med flera. Vi försöker hålla er alla uppdaterade via hemsidan och förhoppningen är att de viktigaste nyheterna i reviderade program skall rapporteras i OHE av diagnosgrupperna.

Slutligen vill jag återigen påpeka att den vetenskap som jag citerar/berättar om är sådan som jag på olika sätt får kännedom om, oftast genom att söka på PUBMED. Någon bias till förmån för vetenskap från Stockholm har aldrig avsetts. Det är tyvärr mycket få kollegor som regelbundet hör av sig när de publicerat nya spännande data. Jag kan garantera att det bästa sättet att bli uppmärksammas av SFH och OHE är att informera mig om vad man har publicerat. Det är också fortfarande tyvärr sällan som handledare och doktorander hör av sig inför disputation vilket är synd. SFH vill verkligen uppmärksamma dessa vetenskapliga höjdpunkter både på hemsidan och i OHE. Så var inte så blygsamma utan hör av er. Detta gäller givetvis också om ni har intressanta utvecklingsprojekt på era enheter.

Jan Samuelsson, redaktör  
jan.samuelsson@regionostergotland.se

## Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se [www.cathrinesstiftelse.se](http://www.cathrinesstiftelse.se)  
Skicka din ansökan till  
[info@cathrinesstiftelse.se](mailto:info@cathrinesstiftelse.se) senast 180531



# Från ordförande



”Det är med stor glädje vi nu kan erbjuda en chefs- och ledarskapsutbildning för svenska hematologer”

Efter en härlig skridskotur i Gripsholmviken sitter jag i den blå timmen och reflekterar över mina intryck som ordförande. Jag blir alltid lika imponerad och stimulerad av de aktiviteter som pågår inom svensk hematologi. På sjukhusen har vi just sammanfattat julhelgernas erfarenheter och sommarplaneringen är redan i full gång. Därefter väntar en av årets höjdpunkter, den 3-5 oktober står Umeå som värd och Cecilia Isaksson som lokalt ansvarig för Fortbildningsdagarna.

För första gången ges en nationell chefs- och ledarskapsutbildning för 24 hematologer och onkologer, utbildningen arrangeras av SFH och SOF i samarbete med Handelshögskolan. Tolv hematologer, två från varje sjukvårdsregion kommer att erbjudas deltagande. Kandidater till utbildningen kan nomineras av respektive verksamhetschef och styrelsen utser sedan deltagarna. Mer information finns i det här numret av OHE. Föreningens övriga aktiviteter framgår av verksamhetsplanen som även finns publicerad på hemsidan.

Ett nationellt ansvar för framtidens cancervård och cancerstrategin, var några av alla frågor som diskuterades på Världscancerdagen den 4 februari. Mötet arrangerades av Nätverket mot cancer, och Göran Hägglund medverkade som moderator. Jag hade förmånen att representera föreningen och diskutera frågor rörande cancer med bland annat Helene Hellmark Knutsson och Annika Strandhäll.

En annan viktig och pågående fråga är att stärka sektionernas koppling till Svenska Läkaresällskapet (SLS). Idag utgörs SLS av 68 sektioner, det är dock inget krav att enskilda medlemmar i sektionerna ska vara medlemmar i SLS. Förslaget är att sektionerna blir de huvudsakliga medlemmarna i SLS och att de ansluts med samtliga medlemmar. Jag anser att det är viktigt med en oberoende läkarorganisation som bevakar frågor kring etik, forskning, utbildning och hälsa. SFHs styrelse behandlar och ger synpunkter på ett stort antal remisser från regeringen, Socialstyrelsen, LV mfl. Detta är ett sätt för oss att vara med och påverka sjukvårdens framtid. Jag ber dig som medlem att sätta dig in i medlemskapsfrågan - mer information finns på [www.sls.se](http://www.sls.se). Styrelsen kommer att bevaka frågan och diskutera den mer i detalj vid medlemmarnas timme i Umeå.

Tre leukemiforskare Zhu Chen (Kina), Anne Dejean och Hugues de Thé (Frankrike) delar på Sjöbergpriset, för kartläggning av de molekylära mekanismerna bakom APLs uppkomst och utveckling av den verksamma behandlingen med A-vitamin och arsenik.

Glädjande är också att svensk hematologi, genom Uppsalas deltagande i en internationell studie jämförande autolog blodstamcellstransplantation med sedvanlig MS behandling, tilldelats det prestigefulla priset ”Van Bekkum Award” för bästa abstrakt på kommande EBMT möte. Grattis!

*”Om det finns någonting i mig som kan kallas religiöst så är det min gränslösa beundran för världens struktur, så långt vetenskapen kan avslöja den” – Albert Einstein*

# Verksamhetsplan för SFH

*Verksamhetsplanen har tagits fram av SFHs styrelse efter diskussion med föreningens utskott och med medlemmarna under medlemmarnas timma i anslutning till utbildningsdagarna. Syftet är att kommunicera de projekt och aktiviteter som pågår inom SFH.*

## Fortbildning

Fortbildningsdagarna (FBD) är fortsatt föreningens viktigaste mötesplats för medlemmar. Nästa upplaga planeras 3-5 oktober 2018 i Umeå med Cecilia Isaksson som lokalt ansvarig. Styrelsen har beslutat att fortsätta med rapportering från viktiga hematologiska kongresser under inkommande år. Tidigare upplagor av Best of ASH på Arlanda har haft goda omdömen men sviktande närvaro. Istället för Arlanda mötet planeras att websända Lunds ASH Highlights den 23 januari till SFHs medlemmar. Liksom föregående år planeras Best of EHA eller Best of Lugano i samband med FBD i oktober 2018.

## Ledarskapsutbildning för hematologer

Föreningen kommer att arrangera en chefs och ledarskapsutbildning för hematologer under 2018 i samarbete med Handelshögskolan och Svensk förening för onkologi. Preliminärt kommer 12 hematologer att erbjudas utbildningen i form av tre internat och en uppföljningsträff under 2018/19. Anslag för utbildningen har erhållits från Cancerfonden.

## Samarbete med HEMSIS/sjuksköterskor i cancervård

Föreningen har som ambition att stärka samarbetet med sjuksköterskor i cancervård/HEMSIS för att på sikt stärka hematologisjuksköterskorna inom hematologisk vård. Under FBD 2017 arrangerades för första gången ett parallellt möte riktat till hematologisjuksköterskor med parallella föreläsningsprogram och gemensam middag. Glädjande har mötet fått mycket bra utvärdering. Föreningen avser att fortsätta samarbetet kring FBD i liknande form i Umeå 2018 och Varberg 2019.

## ST-utbildning

Föreningens ST kurser för blivande hematologer fortsätter under 2018. Preliminärt planeras tre kurser under 2018, cytostatika kurs v 11, KML/ALL v 17 och MPN 1-3 oktober i anslutning till utbildningsdagarna i Umeå.

## Stipendier

Med sista ansökningsdag i januari 2018 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med klinisk inriktning. Under sommar/ höst 2018 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med forskningsinriktning. Vidare kommer kollegor efter godkänt kunskapsprov erhålla resestipendier à 10000 kr i samband med utbildningsdagarna.

## Nationella riktlinjer

Arbeten med nationella riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de hematologiska diagnosgrupperna och ett flertal grupper samarbetar nu med RCC kring vårdprogrammen. Representant från RCC kommer att bjudas in på diagnosgruppsmötet 2018 för att diskutera fortsatt vårdprogramarbete.

## Europeiska utbildningssamarbetet

EHA kommer under 2018 förändra samarbetsformerna med de nationella hematologiföreningarna. Uppstart kommer att ske under EHA mötet i Stockholm juni 2018 då styrelsen kommer att vara representerad.

## OHE

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson kommer att fortsätta som redaktör för tidningen under 2018.

## Hemsidan

Föreningens hemsida är tilltagande välbesökt och är en viktig informationskälla för föreningens medlemmar. Hemsidan produceras i samarbete med företaget Easyweb.

## Hematologiska diagnosgrupperna

Styrelsen planerar att anordna diagnosgruppsmöte torsdagen 1 mars på Arlanda. Syftet med mötet är att stödja diagnosgrupperna i vårdprogramarbete, INCA rapportering, kliniska studier samt biobanksverksamhet. Under årets möte planeras medverkan från bl.a. RCC och NT rådet.



## Bevakning av nya och dyra läkemedel inom hematologi

Ulf-Henrik Mellqvist som avgått från SFHs styrelse kommer under 2018/2019 få ett nyinrättat förtroendeuppdrag för att bevaka frågor kring nya och dyra läkemedel inom hematologi.

## Hur kan vi öka deltagande i kliniska studier

Styrelsens uppfattning är att det är av vikt att en hög andel patienter med hematologiska diagnoser behandlas enligt studieprotokoll för att driva utvecklingen av den hematologiska vården framåt och för att erbjuda den bästa möjliga vården för patienterna. I nuläget är rekryteringen till kliniska studier låg och det finns stora regionala skillnader. Föreningen avser att under 2018 verka för en ökad inklusion och spridning av kliniska studier.

## Initiativ till förbättrad INCA plattform

INCA plattformen för inrapportering av blodcancerdiagnoser har tekniskt halkat efter jämförbara kvalitetsregister. Bl.a. har flera andra register möjlighet att få utdata i realtid och beslutsstöd för enskilda patienter. Styrelsens intention är att under 2018 formera en arbetsgrupp för att modernisera blodcancerregistrets INCA plattform.

## Frivillig specialisttentamen

Under 2018 kommer SFH erbjuda frivillig specialisttentamen samt progresstest för ST läkare. Ny ordförande för tentamensgruppen efter Cecilia Isaksson kommer att tillsättas och det finns även ett behov att uppdatera frågebanken. Preliminärt kommer detta arbete startas i samband med ett internat i under våren 2018.



# Europeisk specialisttentamen i hematologi vid EHA Stockholm

Vid EHA i Stockholm i juni anordnas för andra gången kunskapsprov för europeisk specialistnivå. Den första genomfördes vid EHA i Madrid förra året. Provet består av 100 multiple choice-frågor (MCQ), fördelade på de 8 olika ämnesområdena i EHA:s curriculum. En arbetsgrupp, där Gunnar Birgegård ingår, har rekryterat och utbildat 20 hematologer att författa MCQ-frågor (en handbok i konsten att skriva MCQ har också författats), och ur den frågebank som därvid samlats har 100 frågor valts ut för att täcka curriculum. Frågorna har bearbetats av en ssk reviewgrupp där Gunnar Birgegård, Anna Eriksson och Johanna Ungerstedt ingår. Dessa samt Gunnar Larfors ingår också i frågeförfattargruppen, så den svenska representationen är stark. En ny workshop genomfördes i januari 2018, och frågebanken, som för närvarande innehåller >250 icke använda frågor, kommer att fyllas på under våren.

Projektet initierades efter modell av det svenska progressstestet, men eftersom kravet på europeiska examinationer för specialistkompetens ökar från EU, valde EHA att prioritera en examination snarare än ett pro-

gressstest. En extern granskning av den första examinationen har genomförts av biometrisk expertis inriktade på examinationer (CITO) och deras slutsats var: "The first exam was a success and a reliable method of examination". Frågorna har stark klinisk förankring, och 94% av deltagarna angav att examinationen var relevant i förhållande till deras hematologiska träning. Eftersom examinationen bygger på det europeiska curriculum, hoppas man att den kan bidra till en harmonisering av hematologin i Europa och underlätta rörlighet över gränserna. De nationella tentamina som också innefattar kliniska färdigheter ersätts inte av denna examination. Antalet deltagare kommer att utökas till 200 detta år, och du kan redan nu anmäla dig: <https://ehaweb.org/education/european-hematology-exam>. De 8 först anmälda svenskarna garanteras få anmälningsavgiften om € 50 ersatt av SFH. Eftersom denna information tidigare har spridits via föreningens hemsida vet vi ej hur många som redan har anmält sig. Samtidigt hoppas vi att den ringa kostnaden för att få ett bevis på att man håller europeisk standard inte skall utgöra ett hinder för kliniker att examinera sina läkare.

*Anna Eriksson, Gunnar Birgegård och Johanna Ungerstedt vid MCQ-workshop i Haag i januari 2018*





# Young EHA Research Meeting

EHA23 går i år på Älvsjömessan i Stockholm 14-17 Juni.

Torsdag 14 juni är det Satellit-symposier och denna dag går också för andra gången i EHAs historia YOUNG EHA RESEARCH MEETING av stapeln.

Young EHA är en mötesplats för främst prekliniska forskare i Norden, och består av en föreläsningsserie med Keynote 30 min föredrag av inbjuden världsauktoritet inom varje ämne, följt av kortare presentationer av post docs eller gruppleddare, samt diskussion. Programmet går kl 08.30 till 18 följt av mingel.

De fem sessionerna är:

- Genome editing for understanding and therapy of monogenic diseases
- Cellular immunotherapy and immune cells
- Genetic predisposition to hematological malignancies
- Hematopoietic stem cell biology
- New insights into the biology of leukemias

Young EHA organiseras av en vetenskaplig kommitte med ordförande Yen-an Bryceson, övriga medlemmar är Jonas Larsson, Bo Torben Porse, Christian Scharenberg och Johanna Ungerstedt.

I skrivande stund är det lite oklart hur man anmäler sig till Young EHA, vi kommer att ta en liten deltagaravgift, troligen 50 Euro. Om Du är intresserad av att delta eller vill veta mer, maila [johanna.ungerstedt@ki.se](mailto:johanna.ungerstedt@ki.se) eller håll utkik på [sfhem.se](http://sfhem.se) för mer information!

## Nyhet från Svenska ALL gruppen (SVALL)

*SVALL-gruppen har konsulterat och förankrat med NAC/NT-rådet gällande Blinatumomab vid användande som brygga till allogen hSCT för patienter som inte svarar på konventionell kemoterapi. Endast ett fåtal patienter per år beräknas ha denna indikation varför NT-rådet ej tar upp frågan till bedömning. I samråd med NAC förordas att de fall där behandling bedöms*

*kunna bli aktuell lyfts till nationell nivå för bedömning och vid samsyn inom professionen (SVALL-gruppen) får behandling anses vara rekommenderad. I aktuella fall kontaktas SVALL-representant som ombesörjer att frågan lyfts nationellt.  
Helene Hallböök*



# Välkomna till fortbildningsdagarna i hematologi Umeå 3-5 oktober 2018

I ett vintrigt Umeå möttes utbildningsutskottet för att planera höstens hematologiska höjdpunkt. Traditionenligt arrangeras utbildningsdagar i hematologi första veckan i oktober. I år hålls mötet i kulturhuset "Väven" i centrala Umeå. Vi fortsätter samarbetet med hematologisjuksköterskorna med omväxlande gemensamt och parallellt program. Delar av programmet är klart och smakbitar presenteras nedan.

När och hur bör hematologiskt sjuka vaccineras? När är det bättre att avstå? Detta belyses på torsdagsförmiddagens föreläsning om vaccin. Sedan följer en uppdatering om aggressiva B-cellslymfom. Behandling av ALL hos vuxna har förändrats i grunden och nya framgångar blir förhoppningsvis resultatet av kommande europeiskt samarbete, kom och hör vad som är på gång. Torsdag eftermiddag rymmer såväl uppdatering om myelofibros som medlemmarnas timme och meet the expert där ni får välja mellan HLH och diagnoser med norrlandsanknytning, Gaucher och nephropathia epidemica. Årets avhandling presenteras och Blodcancerförbundet delar ut stipendium till författaren.

Alla avhandlingar som har en tydlig hematologisk koppling och som försvarats mellan 1 juli 2017 och 30 juni 2018 kan nomineras. Fyra exemplar av avhandlingen skickas tillsammans med följebrev senast 31 augusti 2018 till:

Monika Klimkowska  
Klinisk cytologi/patologi  
Karolinska universitetssjukhuset  
F41, Huddinge  
141 86 Stockholm

Fredag förmiddag har vi poster walk. Vi uppmuntrar alla att skicka in bidrag! ST-läkares vetenskapliga arbeten kan här nå utanför den egna kliniken. Postrar som tidigare visats på internationellt möte kan här presenteras för svenska hematologer. Abstracts skickas in via SFH:s hemsida, [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se) senast 30 juni 2018. Tio stipendier som täcker kongressavgift, resa och logi delas ut bland inkomna bidrag.

Tidigare år har vi hört om mjälten och erytrocyten. Nu har turen kommit till neutrofilen.

Sedan följer en föreläsning om hur ärftliga mutationer kan ge ökad risk för hematologisk sjukdom.

På fredageftermiddag är programmet gemensamt med sköterskorna. Våra patienter behöver ofta central infart, men vad ska man välja, CVK, venport eller picline? För och nackdelar diskuteras och hur hanterar man bäst infartsrelaterade infektioner? SMER, statens medicinsk-etiska råd, har under hösten lämnat en rapport om dödshjälp. Oavsett ståndpunkt är detta en svår fråga. Vi får med kunnig ledning reflektera över för- och motargument.

Vi söker som vanligt fallbeskrivningar som anknyter till något av årets ämnen: ALL, aggressiva B-cells lymfom, HLH, myelofibros, Gaucher. Fallen presenteras av ST-läkare i anslutning till respektive föreläsning. Fem stipendier som täcker kongressavgift, resa och logi delas ut.

För att erhålla stipendium för abstrakt eller fallbeskrivning krävs medlemskap i Svensk förening för hematologi. Undantag görs för medicinstudenter.

Före 31:a augusti 2018 är anmälningsavgiften 2000 kr (ex.moms), därefter 3500 kr (ex.moms). Anmälan sker via länk på hemsidan. Hotellrum är reserverade för mötets räkning fram till 31 augusti.

Uppmuntra sjuksköterskor och ST-läkare på din hemklinik att delta i mötet. Glöm inte att anmäla dig själv!

Vi ses i Umeå!

Cecilia Isaksson  
Lokalt ansvarig

## Angående ST-kurserna

Bästa ST kollegor!

Svensk Förening för Hematologi anordnar kurser för ST-läkare inom hematologi sedan 2009. Aktuellt har vi som ambition att erbjuda tre kurser årligen och att varje kurs ska ges åtminstone vart femte år. Vårt senaste tillskott i kursportfolion, Cytostatikakursen med Mustapha Hassan som huvudansvarig, var mycket populär och det var 42 sökande till de 25 platser som fanns. Det var tyvärr många av er som inte fick en plats trots att ni kanske anmälde er tidigt efter att kursinformationen hade gått ut och vi har fått ett antal mail om det.

Det är ett återkommande problem att vi inte har utrymme för att alla som vill ska kunna gå våra kurser och det medför att de av er som inte kommer med blir besvikna. Därför är ST-kurserna en fråga som diskuteras på varje möte av ST-utskottet och också med viss regelbundenhet på styrelsens möten. Enkla lösningar som ska öka antalet deltagare är av olika anledningar inte realistiska om vi vill upprätthålla kvalitén på kurserna. Det vi kan göra är att bestämma vem som ska få platserna och vilka kurser som ska ges.

Platsfördelningen fungerar aktuellt på det sättet att alla som aldrig gått en kurs som anordnas av SFHEM prioriteras och övriga platser fördelas enligt "först till kvarn" principen. Anledningen till att vi gör på det sättet är att ni på senaste enkäten svarade att det var så ni ville ha det. En annan fördel är att detta sätt är enkelt att administrera. För att säkerställa att ni har bra möjligheter att

anmäla er när vi går ut med kursinformation måste ni se till att vi har aktuella kontaktuppgifter till er, gärna en mailadress som ni kommer åt också hemifrån.

Vad gäller kursutbudet och vilka kurser som ska ges är det så att vi anordnar 13 olika kurser men det finns 15 kurstillfällen på fem år. Vi har därför möjligheten att välja ut två kurser som kan ges två gånger per femårsperiod. Den första kursen vi har valt ut är cytostatikakursen eftersom den var ännu mer översökt än vad våra kurser brukar vara. Den andra kursen är kursen i benign hematologi eftersom det är ett delmål som inte täcks av våra andra kurser och där det inte finns några uppenbara alternativ till den kursen som föreningen erbjuder.

Jag vet att min förklaring inte hjälper dig som inte fick en plats på cytostatikakursen denna gång. Det är dock så att många kollegor har lyckats bli duktiga hematologer trots att denna kurs aldrig har getts tidigare. Det är trots allt huvudmännens uppgift att se till att ni ST-läkare får en bra utbildning, även om vi i föreningen gör så gott vi kan för att underlätta för er. Men om du saknar delmål 11 enligt gamla målbeskrivningen kommer det sannolikt att vara med på intygen på de övriga kurser som ska ges i år, kursen i KML/ALL v17 och kursen i MPN v40.

Lycka till!  
Thomas Erger, Ordförande ST-utskottet



# Rose-Marie Amini nyutnämnd professor

Rose-Marie Amini har erhållit en professur i hematopatologi vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet. Hon tog Studentexamen vid gymnasieskolan i Hedemora 1988, Läkarexamen 1994, med dr 2002, specialistläkare i klinisk patologi 2006, docent i klinisk patologi 2008, samtliga vid Uppsala universitet. Hennes forskning inom hematopatologi syftar till att ytterligare karaktärisera lymfomsjukdomar. Målet är att förstå vilka olika processer som kan gå fel och var ur-

spårningen inträffade när den normala lymfocyten blev en tumörcell. Rose-Marie studerar olika faktorer och markörer som har betydelse för diagnostik av och prognosen för sjukdomarna. Vidare undersöker hon vad de övriga cellerna i immunsystemet spelar för roll för uppkomsten av lymfom i lymfomcellernas omedelbara närhet i mikromiljön och hur lymfomsjukdomen avspeglas i blodet hos dem som drabbats. En PUBMED sökning ger 71 publicerade artiklar varav exempelvis flera i Blood.

## Tips för er som inte kom med på SHF:s Cytostatika kurs i mars

Grundläggande Cytostatikabehandling 17-19 oktober 2018 Lejonalds slott

Kursen i grundläggande cytostatikabehandling riktar sig till ST-läkare i onkologi och syftar till att ge en översiktlig genomgång av cytostatikabehandlingens principer. Kursen omfattar två heldagar (utsträckta över tre arbetsdagar) och undervisningsformen är katedrala föreläsningar samt ett obligatoriskt casemoment med redovisning i seminarieform. Ämnen som kommer att beröras under kursen är cytostatikaklassifikation med verkningsmekanismer grundläggande farmakokinetik dosering av cytostatika i praktiken akuta biverkningar, sena biverkningar mekanismer för resistensutveckling cytostatika i kombination med strålbehandling signaltransduktionsinhibitorer

Kursen syftar i första hand att ge en översikt över klassiska cytostatika och dess verkningsmekanismer. Tyrosinkinasinhibitorer och antikroppsbehandlingar berörs översiktligt men är ej kursens primära fokus.

Kursen arrangeras av Svensk Onkologisk Förening i samarbete med Cancerakademien oberoende av externa sponsorer.

Kursen i grundläggande cytostatikabehandling arrangeras 17-19 oktober 2018 på Lejonalds slott och kursavgiften inkluderar boende och måltider under kursen. Kursen arrangeras till självkostnadspris utan externt sponsorstöd. Kursavgiften beräknas till ca 7.500 kr (exkl moms), priset ej fastställt ännu.

Program för kursen kommer inom kort

För mer information <http://cancerakademien.se/kurs-2018grundlaggande-cytostatika>

Sista anmälningsdag 15 september.

**ST-läkare i onkologi prioriteras i första hand, men ST-läkare från andra specialistutbildningar är välkomna att söka, och antas i mån av plats.**

# Nationella telemedicinska Hodgkinronder firar 10 år

*Sedan januari 2008 träffas onkologer och hematologer som behandlar patienter med Hodgkins lymfom varannan vecka via videolänk. Svenska Hodgkingruppen, som arrangerar dessa ronder, är en grupp som står bakom Nationellt vårdprogram för Hodgkins lymfom och dessutom driver kliniska och prekliniska studier. Både större och mindre sjukhus brukar delta även om universitetssjukhusen är de fasta deltagarna på ronderna. Jag presenterar här bakgrunden, utmaningar med att driva denna typ av samarbete, framgångsfaktorer och inte minst de stora möjligheter som ett nationellt samarbete av detta slag kan skapa.*



Porträttbild från museet på Guys hospital, London, där Thomas Hodgkin var curator

## Bakgrund

Mot bakgrund av ett behov av att samordna och likrikta implementeringen av nya riktlinjer för strålbehandling beslutade Svenska Hodgkingruppen för drygt 10 år sedan att börja med nationella telemedicinska ronder för att gemensamt bedöma strålplaner. Dessa ronder har senare utvecklats till att även fungera som knäckronder för särskilt svåra fall och ett forum för att diskutera kandidater till olika kliniska studier.

Sena biverkningar har stor betydelse vid denna sjukdom som i hög utsträckning botas och oftast drabbar unga människor med lång förväntad överlevnad. Dessa biverkningar kan vara livshotande, som hjärt-/kärlsjukdomar och sekundära maligniteter, främst lung- och bröstcancer. Andra biverkningar kan påverka livskvaliteten påtagligt, som muskelatrofi i nacke och axlar och hypothyreos. För att minska riskerna för sena biverkningar har både stråldoserna och fältens storlek minskats. De ursprungliga extended fields (som mantelfält) har minskats först till involved field och nu involved site eller involved node. Inritning av dessa strålvolymer förutsätter stadiindelning med PET/CT och stor vana krävs för tillämpningen. Samtidigt har många nya stråltekniker utvecklats för att bättre skraddarsy stråldosen till

behandlingsområdet. Patientgruppen är förhållandevis liten och behov finns därför av en samsyn i landet om hur vi inritar strålvolymer och vilken behandlingsteknik vi använder.

Även tillskottet av nya medicinska behandlingar har ökat de senaste åren. När fler möjliga behandlingar tillkommer ökar också behovet av att diskutera i ett gemensamt nationellt forum. På senare år har det kommit nya recidivbehandlingar, förutom autolog och allogen stamcellstransplantation, såsom framförallt PD-1-hämmare och antikropps-cytostatika-konjugat.

## Teleronderna

Det första som behövdes var att hitta en tid och en lämplig plattform för ronderna. Samarbete krävdes också med dosplanerare och strålonkologer, då de läkare som behandlar Hodgkins lymfom ofta inte själva är strålterapeuter. I början var tekniska problem ofta förekommande och alla som var med på den tiden minns tydligt ljudet när både ljud och bild gick in i en evighets-eko-loop. En surrealistisk upplevelse i klass med slutscenerna i Kubricks 2001. Inte alls njutbart dock.

Successivt vände sig deltagarna vid att både visa sina planer och att ge och ta emot konstruktiv kritik. De tekniska problemen minskade och vi märkte hur vi i landet fick en ökad samsyn gällande strålbehandling av Hodgkins lymfom.

När ronderna hade blivit välfungerande för att bedöma och kvalitetssäkra strålplanerna började de alltmer användas för att diskutera knäckfall. Med tiden har det blivit ett lika viktigt ändamål. Parallellt med knäckfallen kan även kandidater till kliniska studier, både i primärbehandling och recidiv, diskuteras.

## Utmaningar

Införandet av nya ronder och möten innebär som alla vet utmaningar i dagens kliniska (och akademiska) vardag, med många konkurrerande aktiviteter, resursbrist och avsaknad av luft i systemet. Den första svårigheten är att hitta en tid som passar alla. De som prövat vet att det i princip är omöjligt att hitta en återkommande tid för ett möte med fler än några få personer. Sedan gäller det att få deltagarna att prioritera rondens framför andra konkurrerande arbetsuppgifter, inte heller det en lätt uppgift. Tekniken kan också i sig innebära en utmaning.

## Framgångsfaktorer och möjligheter

Vilka faktorer ligger då bakom framgången med dessa ronder? Vi har bestämt oss och hållit fast vid en tid, inte ens hoppats på att hitta en som passar alla (för det går inte) och med tiden anpassade deltagarna andra aktiviteter efter detta. Viktigt är också att ha ett tydligt syfte och att skapa intresse. En annan viktig faktor är att den som anmäler ett fall är väl insatt i det och mailar en beskrivning senast dagen före rond. För en bra diskussion krävs att alla känner till bakgrunden innan och har möjlighet att läsa på. Samtalet bör också styras upp, så att alla får komma till tals. Möjligheten att visa strålfält och radiologiska bilder är förstas också viktig.

Möjligheterna som skapas är stora. En positiv effekt som inte ska underskattas är en känsla av samhörighet nationellt. Det ursprungliga syftet att uppnå samsyn och lik-

riktning (i detta fall hur ny strålteknik ska tillämpas men kan även gälla annat) är en annan. Möjligheten att diskutera svåra fall är viktig och något som också kan uppnås på regional nivå med liknande ronder. Inte minst viktig är också möjligheten att hitta studiekandidater. Studien B-CAP, ett samarbete mellan Nordiska lymfomgruppen och Tyska Hodgkin-studiegruppen är ett bra exempel. I Tyskland, med en mycket större befolkning och väldokumenterat bra förmåga att inkludera patienter i studier har man stora problem med att hitta de äldre patienter som är aktuella för denna studie. Norden är överlägset bättre på att inkludera i den studien, något som säkert beror på flera faktorer men där det goda samarbetet och den kommunikation vi har, bland annat tack vare dessa ronder, har spelat roll. Ett annat bra exempel är studien Keynote-087 för recidiverande eller refraktära Hodgkins lymfom med 200% inklusion jämfört med vad vi förväntade oss. Flera studier pågår för närvarande: Keynote-204 (pembrolizumab vs brentuximab vedotin för recidiv), B-CAP (äldre, brentuximab vedotin i primärbehandling) och Arroven (brentuximab vedotin i rutin) och två startar inom kort: HD21 (BreCADD vs BEACOPPesc för avancerade stadier) och PRO-Hodgkin (protonterapi för låga stadier). Inklusion i dessa studier kan diskuteras via rondens.

## Sammanfattning

De nationella Hodgkin-ronderna firar 10 år. Denna typ av nationella telemedicinska ronder ger stora möjligheter när det gäller att öka samsynen och samhörigheten inom landet. De ger också en stor möjlighet till att exempelvis rekrytera patienter med ovanliga diagnoser till kliniska studier. Svårigheten är att hitta en tid och att få kollegorna att prioritera rondens. Sättet att få det att fungera är att inte ge upp, ha ett tydligt syfte med och skapa intresse för ronderna. Det är också viktigt att alla har information om fallen som ska diskuteras i förväg. Information om ronderna och hur man anmäler fall finns i faktarutan.

Daniel Molin  
Ordförande för Svenska Hodgkingruppen

<i>Ansvariga personer</i>	<i>E-post</i>	<i>Telefon</i>
Ingrid Kristensen	Ingrid.Kristensen@skane.se	070-645 83 29
Daniel Molin	Daniel.Molin@igp.uu.se	070-204 74 18
Tider	Udda veckor, torsdag klockan 12	
Anmälan av patienter	Via e-post enligt ovan	



# Viktiga större randomiserades studier på ASH 2017

Den absolut viktigaste studien som antagligen radikalt kommer att ändra klinisk praxis presenterades under late breaking abstracts sessionen, där som vanligt de allra viktigaste stora randomiserade studierna drogs. I en öppen non-inferiority studie randomiserades 1050 patienter med cancer, inklusive hematologisk malignitet, som hade akut symptomatisk eller accidentellt upptäckt venös tromboembolism till antingen lågmolekylärt heparin i minst 5 dagar följt av oralt edoxaban i en dos av 60 mg en gång dagligen eller subkutan dalteparin i en dos av 200 IE per kg kroppsvikt en gång dagligen i 1 månad följt av dalteparin i en dos av 150 IE per kilogram en gång dagligen. Behandling gavs i minst 6 månader och upp till 12 månader. Primär endpoint var återkommande venös tromboembolism eller större blödning under de 12 månaderna efter randomisering, oberoende av behandlingsvaraktighet. En primär utfallshändelse inträffade hos 67 av de 522 patienterna (12,8%) i edoxabangruppen jämfört med 71 av de 524 patienterna (13,5%) i dalteparin-gruppen (HR, 0,97, 95% konfidensintervall 0,70 till 1,36;  $P = 0,006$  för icke-inferioritet;  $P = 0,87$  för överlägsenhet). Graden av återkommande venös tromboembolism var lägre men graden av större blödning var högre med edoxaban än med dalteparin. Dessa blödningar inträffade fr.a hos patienter med GI cancer som haft blödningsbesvär tidigare. En kommentar var att man tv bör vara försiktigt att ge DOAC till patienter under aktiv behandling med fr.a nya läkemedel då eventuella interaktioner ännu är okända. Studien är publicerad - **Raskob GE** et al N Engl J Med. 2017 Dec 12 e-pub ahead of print.

706 patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som inte var kandidater för stamcellstransplantation randomiserades mellan nio cykler av bortezomib, melfalan och prednison (VMP, kontrollgrupp) eller VMP med daratumumab (daratumumabgrupp) tills sjukdomsprogression. Primär endpoint var progressionsfri överlevnad. Vid en median uppföljning av 16,5 månader i en förutbestämd interimanalys var 18-månaders progressionsfri överlevnad 71,6 % (95 % konfidensintervall [CI], 65,5 till 76,8) i daratumumabgruppen och 50,2 % (95 % CI, 43,2 till 56,7) i kontrollgruppen (HR för sjukdomsprogression eller död, 0,50, 95 % CI, 0,38 till 0,65;  $P < 0,001$ ). Den totala responsfrekvensen var 90,9 % i daratumumabgruppen jämfört med 73,9 % i

kontrollgruppen ( $P < 0,001$ ), och frekvensen CR eller bättre (inklusive stringent CR) var 42,6 %, mot 24,4 % ( $P < 0,001$ ). I daratumumab-gruppen var 22,3 % av patienterna negativa för MRD (vid ett tröskelvärde på 1 tumörcell per  $10^5$  vita celler) jämfört med 6,2 % av de i kontrollgruppen ( $P < 0,001$ ). Den daratumumab-innehållande regimen var associerad med fler grad 3 eller 4-infektioner, i övrigt var biverkningar ej skilda mellan grupperna - **Mateos MV** et al N Engl J Med. 2017 Dec 12, Epub ahead of print.

**Anna Godfrey** (Cambridge, abstract 319) presenterade den mest heroiska studien under ASH. Claire Harrison kommenterade att Anna gick i vanlig skola när Tom Pearson startade denna studie 1997. PT-1 gruppen rekryterade under 15 år ET patienter från 198 sjukhus i 5 länder, för att kunna genomföra en prospektiv, öppen, randomiserad studie som jämförde hydroxikarbamid plus aspirin med enbart acetylsalicylsyra hos patienter med "intermediär risk" ET. Dessa var i åldern 40 till  $\leq 59$  år och saknade följande högriskkriterier: aktuellt eller tidigare TPK  $\geq 1000 \times 10^9/l$  ( $\geq 1500 \times 10^9/l$  från 2004); tidigare ischemi, trombos eller emboli; blödning på grund av ET; hypertoni eller diabetes som kräver behandling. 382 patienter randomiserades, 24 identifierades därefter som oförenliga med protokollet och uteslöts. Median uppföljningstid var 73 månader (intervall, 0 till 187) med en total uppföljning av 2373 patientår. Den sammanlagda primära endpoint var tid från randomisering till arteriell eller venös trombos, allvarlig blödning eller död från vaskulära orsaker. Den var inte signifikant olika mellan armarna (HR 0,98, 95% CI 0,43-2,27,  $p = 1,0$ ). Förekomsten av signifikanta vaskulära händelser för hela studien var 0,93 per 100 patientår. Det sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan armarna ( $p = 0,5$ ) eller i risk för transformation till PET-MF, AML eller MDS ( $p = 0,7$ ). En fördefinierad analys för allvarlig sjukdomsrelaterad komplikation eller dödsfall från någon av dessa orsaker visade ingen skillnad mellan armarna ( $p = 0,6$ ). Det fanns inga signifikanta skillnader i frekvensen av biverkningar inklusive icke-hematologiska cancerformer. Således har vi nu solida data som visar att gällande rekommendation att inte behandla intermediär-risk ET med benmärgshämmande medel är korrekt.

**Marie Scully** (London, LBA-1) presenterade en studie rörande förvärvad eller trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Caplacizumab, en bivalent Nanobody, riktar sig mot A1-domänen av vWF, och hämmar därmed interaktionen mellan ultra-stora vWF och trombocyter. Patienter med akut episod av aTTP som hade fått en plasmabytesbehandling (PE) randomiserades 1: 1 till placebo eller 10 mg caplacizumab, förutom dagliga PE och kortikosteroider. En iv dos av läkemedlet gavs före den första PE behandlingen under studien och en sc dos gavs därefter dagligen under PE-perioden och 30 dagar därefter. 145 patienter randomiserades, 73 till placebo och 72 till caplacizumab. Jämfört med patienter behandlade med placebo var de som fick caplacizumab > 50% mer benägna att uppnå trombocytförbättring vid vilken tidpunkt som helst. Under tiden för behandling med läkemedel resulterade behandling med caplacizumab i en 74% minskning av TTP-relaterad död, återkommande TTP eller en större tromboembolisk händelse ( $p < 0,0001$ ). Under den totala studietiden drabbades 28 patienter i placebogruppen av återfall jämfört med 9 patienter i caplacizumab-gruppen, en minskning med 67% ( $p < 0,001$ ). Behovet av både PE och IVA vård reducerades, det sistnämnda med 64 %. Behandling med caplacizumab var förknippad med en trend mot snabbare normalisering av de organskademarkörer (troponin, LD, kreatin). I caplacizumabgruppen var de vanligaste biverkningarna epistaxis, gingivalblödning och blåmärken.

**John Seymour** (Melbourne, LBA-2) redogjorde för MURANO-studien som bedömer effekten/säkerheten av venetoklas + rituximab (VR) jämfört med bendamustin + rituximab (BR). R/R CLL patienter som kräver behandling (iwCLL-riktlinjer), har haft 1-3 tidigare behandlingslinjer (inklusive  $\geq 1$  kemoinnehållande) och ECOG PS  $\leq 1$  inkluderades.

I VR-armen användes en 4- eller 5-veckors successiv dosökning av V från 20-400 mg dagligen för att mildra risken för TLS. Från och med vecka 6 gavs sedan månatligen R i sex 28-dagarscykler (IV 375 mg/m<sup>2</sup> första dosen, därefter 500 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med V dagligen. Patienter fortsatte med V 400 mg i högst 2 år eller tills sjukdomsprogression. I BR-armen fick patienterna B (IV 70 mg/m<sup>2</sup>) på dag 1 och 2 av var och en av sex 28-dagars cykler i kombination med R med samma R-doseringsschema. 389 patienter randomiserades till VR (n = 194) och BR (n = 195) median (intervall) ålder, 64,5 (28-83) mot 66,0 (22-85) år. Vid data cut-off med en median uppföljning av 23,8 månader (0,0-37,4) var PFS överlägsen för VR vs BR med HR 0,17 (95% CI 0,11-0,25,  $P < 0,0001$ ), median ej uppnådd för VR vs 17,0 månader för BR. Skattad 24-månaders PFS var 84,9% mot 36,3%.

Konsekventa behandlingseffekter på PFS observerades i alla undersökta subgrupper. Viktiga sekundära effektmått visade förbättringar för VR vs BR inklusive en förbättring av OS (HR 0,48, 95% CI 0,25-0,90). Prövarrapporterad ORR var 93,3% med VR vs 67,7% med BR, CR / CRi uppnåddes i 26,8% mot 8,2% av patienterna. Grad 3-4 neutropeni var högre i VR-armen men ingen ökning av febril neutropeni eller grad 3-4-infektion sågs. AE som ledde till dödsfall sågs i 5,2% mot 5,9% av patienterna. En kommentar var att man ej såg någon säker skillnad i effekt under de 6 månader som båda grupperna var under aktiv behandling talande för att merparten av effekten i venetoclaxarmen berodde på fortsatt behandling under 2 år.

**Joseph M Connors** (Vancouver, Plenary Scientific Session 6) rapporterade data från ECHELON-1, en oblandad, öppen, randomiserad, multicenter, fas 3-studie som jämför A (brentuximab vedotin 1,2 mg/kg)+AVD med ABVD som förstalinjesterapi vid tidigare obehandlad avancerad HL. Patienterna randomiserades 1: 1 för att få A+AVD eller ABVD på dag 1 och 15 av upp till sex 28-dagars cykler. Patienter med PET som gav Deauville-poäng på 5 efter cykel 2 kunde byta till alternativ terapi. I slutet av studien rekommenderades primärprofylax med G-CSF för nya patienter som fick A+AVD. Primär endpoint var modifierad PFS (definierad som tid till progression, död eller bevis på ofullständigt svar följt av efterföljande behandling mot HD). 1334 patienter med stadium III (36%) eller IV (64%) HL randomiserades (58% män, medianålder 36 år, range 18-83). Primära endpoint för modifierad PFS uppnåddes (HR 0,770 [95% CI 0,603-0,982],  $p = 0,035$ ), med 117 händelser i A+AVD-armen och 146 händelser i ABVD-armen. 2 års modifierad PFS-fri överlevnad var 82,1 % med A+AVD jämfört med 77,2 % med ABVD. 28 dödsfall sågs i A+AVD-armen och 39 i ABVD-armen (interim OS HR 0.721 [95% CI 0.443-1.173],  $p = 0.186$ ). 7/9 dödsfall under studiebehandlingen i A+AVD-armen uppstod i samband med neutropeni och inträffade hos patienter som inte hade fått G-CSF primärprofylax. Av 13 undersökta dödsfall i ABVD-armen var 11 beroende av eller associerad med lungtoxicitet. Jämfört med standard ABVD förbättrar A+AVD resultatet för patienter med avancerad HL med en 23% riskreduktion i progression, dödsfall eller behov av ytterligare behandling mot cancer. Seymour fick direkt frågan om denna modesta vinst kan motivera den höga kostnaden för läkemedel och gav ett enligt många uppfattning svävande svar. Vad jag förstod av samtal med HD kunniga svenskar tror man ej att denna studie kommer att ändra praxis i Sverige. Studien är också publicerad i N Engl J Med. 2018;378:331-344.

Red.

# Feraccru.

## Ett nytt oralt järnalternativ.

Feraccru<sup>®</sup> är ett nytt oralt läkemedel för behandling av järnbristanemi hos vuxna med inflammatorisk tarmsjukdom, IBD.<sup>1</sup>



1. Feraccru<sup>®</sup>. Produktresumé. September 2017.

[www.aoporphan.com](http://www.aoporphan.com)



**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES

#### Förskrivningsinformation för Feraccru 30 mg hårda kapslar.

##### Se produktresumé (SPC) för förskrivning.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkan. **Feraccru (järnmaltol)**. Hård kapsel, B03AB10, Rx, EF. **Farmakologisk grupp:** Trevärdigt järn, perorala preparat. **Styrka:** Feraccru finns i en styrka som innehåller 30 mg järn som järnmaltol. **Indikation:** Feraccru används för behandling av järnbristanemi hos vuxna patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). **Dosering:** Rekommenderad dos Feraccru är en kapsel två gånger dagligen, morgon och kväll, på fastande mage. Behandlingens varaktighet beror på hur svår järnbristanemin är men oftast behövs minst 12 veckors behandling. Behandlingen ska pågå så länge som krävs för att återställa

järndepåerna, påvisat med blodprover. Administrering av Feraccru enligt produktresumé.

**Varningar och försiktighet:** Feraccru ska inte ges till patienter med pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) eller till IBD-patienter med hemoglobinnivåer (Hb) under 9,5 g/dl. Allt för stora mängder järnpreparat kan ha toxisk verkan, särskilt hos barn. Feraccru får inte ges till barn. Särskild försiktighet ska iaktas om andra kosttillskott och/eller tillskott av järnsalter används samtidigt. Innan behandlingen inleds ska diagnosen järnbristanemi ha fastställts baserat på blodprover. Det är viktigt att utesluta andra orsaker till anemini än järnbrist (t.ex. magsår eller koloncancer). Feraccru har inte studerats på patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. **Feraccru innehåller laktos;** patienter med något av de sällsynta ärftliga problemen fruktosintolerans eller glukos-

galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel. Feraccru innehåller också allurarott AC (E129) och para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Förpackningar:** HDPE-burk med barnskyddat trycklock av polypropen. Varje burk innehåller 56 hårda kapslar. **Övrig information:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se [www.foss.se](http://www.foss.se). Texten är baserad på produktresumé: September 2017.

**Distributör:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Viridings Allé 32B, 750 54 Uppsala, +46 70 631 87 00, [info@aoporphan.com](mailto:info@aoporphan.com), [www.aoporphan.com](http://www.aoporphan.com)

# Svenska presentationer på ASH

## Transplantation

**Anna Sallfors Holmqvist** (Lund) hade imponerande 2 orala presentationer på ASH. Den första studien belyste långsiktiga resultat efter autoBMT utförd i barndomen, och huruvida dödligheten har förändrats under de senaste fyra decennierna. Man undersökte död oavsett orsak, återfallrelaterad [RRM] och icke-återfallsrelaterad [NRM] mortalitet hos patienter som genomgått autoBMT mellan 1980 och 2010 vid City of Hope, University of Minnesota eller University of Alabama i Birmingham. I denna kohort av 364 unga patienter som var levande 2+ år efter autoBMT var de vanligaste primära diagnoserna Hodgkin lymfom (26 %), neuroblastom (23 %), AML (13 %), ALL (12 %) och NHL (9 %). Fördelningen av kohorten under tre tidsperioder var: <1990 (20 %); 1990-1999 (37 %); 2000-2010 (43 %). Efter en median uppföljning av 14,2 år observerades 104 dödsfall. De främsta dödsorsakerna inkluderade primär sjukdom (49,5 %), efterföljande malignitet (21,0 %) och infektion (18,2 %). Den 10-åriga kumulativa incidensen av RRM (13,6 %) översteg den för NRM (10,2 %). Sammantaget hade kohorten en 23-faldig högre risk för sen dödlighet jämfört med den allmänna befolkningen. SMR ökade signifikant i alla grupper av primära diagnoser. Förutsatt att patienten överlevde 2, 5, 10 respektive 15 år efter autoBMT var den totala överlevnaden 81,9 %, 91,4 %, 95,6 % respektive 99,4 %. Dödligheten var fortsatt högre än den som observerades i den allmänna befolkningen bland de som hade överlevt minst 10 år, men



närmade sig befolkningen hos 15 + år-överlevande. Den totala 10-åriga kumulativa mortaliteten sjönk under de 3 tidsperioderna (<1990: 35,1 %, 1990-1999: 24,4 %, 2000-2010: 20,6 %,  $p = 0,02$ ).

Den andra studien beskrev på samma sätt 1411 patienter behandlade med alloBMT utförd i barndomen som överlevde  $\geq 2$  år. De vanligaste primära diagnoserna var ALL (25 %), AML / MDS 24 %), metabola sjukdomar (14 %) och svår aplastisk anemi (11 %). Fördelningen av kohorten under tre tidsperioder var: <1990 (23 %); 1990-1999 (29 %); 2000-2010 (48 %). Efter en median uppföljning av 14,9 år observerades 295 dödsfall i denna kohort, vilket gav en total överlevnad på 79,6 % vid 20 år efter alloBMT. De främsta orsakerna till för tidig död var infektion (32,0 %), primär sjukdom (24,6 %) och efterföljande maligna neoplasmer (18,4 %). Sammantaget hade även denna kohorten en 15-faldig ökad risk för för tidig död. Relativ mortalitet minskade med tiden från alloBMT, men förblev signifikant förhöjd vid 25 år efter transplantation. Den kumulativa incidensen av NRM överskred den på grund av RRM. Den totala 10-åriga kumulativa dödligheten sjönk under de 3 tidsperioderna (<1990: 18,9 %, 1990-1999: 12,5 %; > 2000: 10,7 %,  $p = 0,001$ ).

## Akuta leukemier

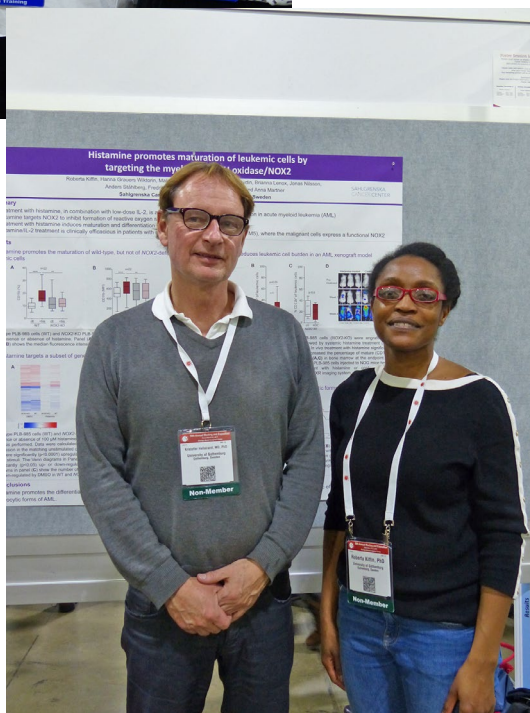
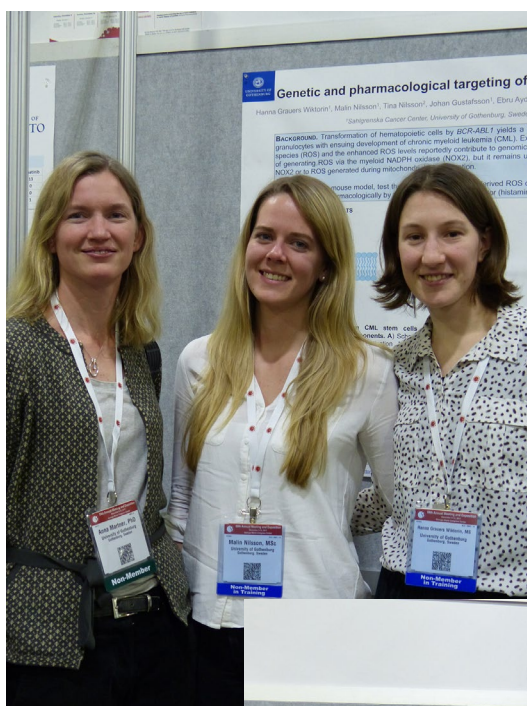
**Linda Fogelstrand** (Göteborg) har gjort en studie i syfte att optimera, validera och kliniskt testa en riktad djup sekvenseringsanalys för leukemi-specifika substitutionsmutationer (enskilda nukleotidvariationer, SNV).

Metoden uppnådde en detektionsgräns (LOD) för SNV med en variant allelfrekvens (VAF) på 0,018 %, och applicerades på 34 benmärgsprover (BM) från 6 barn med AML och jämfördes med 8-färgsmultiparameters-FACS (MFC). Leukemi-specifika somatiska mutationer (2-3/fall) identifierades i diagnostiska prover med användning av exom-sekvensering av sorterade leukemiska celler och lymfocyter och bedömdes därefter i varje prov med användning av djup sekvensering. När gruppen jämförde djupa sekvenseringsresultat med resultat som erhöles med MFC fann man en stark korrelation ( $R_s$  0,90,  $p < 0,001$ ). 18 av 27 prover gav konkordanta resultat: 12 prov MRD + med båda metoderna, 6 prov MRD- med båda metoderna. Nio prover var MRD + med djup sekvensering medan de var MRD- med MFC. Inga prover/mutationer var MRD- med djup sekvensering men MRD + med MFC. För att undersöka användbarheten av metoden för MRD-detektering i perifert blod analyserades blodprover från samma tidpunkt som MRD + BM-prover (27 mutationer i 12 prov, VAF i BM 0,018 % - 5 %). Det noterades en signifikant korrelation mellan VAF i blod och BM ( $R_s$  0,65,  $p < 0,001$ ), åtminstone en mutation detekterades i 10 av 12 undersökta blodprover och alla mutationer med VAF > 0,1 % i BM (19/27) var MRD + i blod.

**Hanna Grauers Wiktorin** (Göteborg) har fortsatt att studera fenomenet att maligna celler hos patienter med BCR-ABL1 + KML uppvisar förhöjd ROS-produktion, vilket anes vara involverat i den genetiska instabiliteten hos BCR-ABL1 + -celler. Bestrålade C57BL/6j möss fick transplantation av vildtyp (WT) eller Nox2 knockout (Nox2-KO) hematopoietiska celler som transducerades för att uttrycka GFP-märkt humant BCR-ABL1. In vitro-experiment bekräftade att Nox2-KO BCR-ABL1+

-celler saknade ROS-produktion via NOX2. Blodprov togs varje vecka från möss som mottog WT- och Nox2-KO-transplantationer för fluorimetrisk kvantifiering av BCR-ABL1+ -celler. Gruppen observerade långvarig överlevnad för möss som fick Nox2-KO jämfört med WT BCR-ABL1 transplantationer ( $n = 43$ ,  $p = 0,017$ ), tillsammans med en trend mot minskad expansion av leukemiska celler in vivo. För att bestämma effekterna av farmakologisk inhibering av NOX2 vid leukemisk expansion administrerades NOX2-hämmaren histamindihydroklorid (HDC) till möss efter WT eller Nox2-KO BCR-ABL1+ transplantationer. In vitro-experiment bekräftade att

HDC reducerade NOX2-beroende induktion av ROS-bildning i WT BCR-ABL1+ -celler. Behandling av åldersmatchade möss med HDC (1,5 mg tre gånger per vecka ip) fördröjde expansionen av WT BCR-ABL1+ -celler vid fyra veckor efter transplantation ( $n = 18$ ,  $p < 0,05$ ), men minskade inte leukemibördan hos möss behandlade med Nox2-KO BCR-ABL1+ transplantationer. Initiala experiment med användning av primära humana KML-celler avslöjade olika uttryck av redoxrelaterade gener i CD34 + CD38-leukemiska stamceller kontra cord blood stamceller. Gruppens hypotes blir således att NOX2 kan vara ett tänkbart terapeutiskt mål vid BCR-ABL1+ leukemi.



### Roberta Kiffin

(Göteborg) från samma forskargrupp har definierat effekter av histamin dihydroklorid (HDC) på mognad och expansion av monocytiska AML-celler in vitro och in vivo med fokus på rollen av det myeloida NADPH-oxidaset (NOX2). NOX påverkas av HDC via H2-typ histaminreceptorer (H2R). De humana AML-cellerierna PLB-985 och OCI-AML3

befanns uttrycka NOX2 och H2R och reagerade på HDC med ökad expression av differentieringsmarkörer och

reducerad cellcykelproliferation in vitro. Dessa effekter var frånvarande i NOX2 - / - (NOX2-KO) PLB-985-celler. Microarray-analys visade att HDC reglerade uttrycket av gener som är involverade i celldifferentiering och cellcykelprogression i NOX2 + men inte i NOX2-KO AML-celler. I en xenograftmusmodell med användning av immunodefektiva NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Sug / JicTac (NOG) möss minskade systemisk behandling med HDC expansionen av graftade monocytiska AML-celler i benmärg men utövade inte anti-leukemisk aktivitet mot NOX2-KO-celler. Primära leukemiska celler från patienter med monocytiska former av AML co-uttryckte NOX2 och H2R och uppreglerade ofta uttrycket av mognadsmarkörerna HLA-DR, FPR1 och FPR2 efter exponering för HDC. Dessa resultat innebär således att HDC riktar sig mot NOX2 för att utöva anti-leukemisk aktivitet mot monocytiska AML-celler och pekar mot NOX2 som ett tänkbart mål vid AML-terapi.

**Minjun Yang** (Lund) studerar uttalad hyperdiploidi (51-67 kromosomer) och ETV/RUNX1-fusion, de två vanligaste primära genetiska händelserna vid BCP-ALL hos barn som tillsammans finns i mer än hälften av fallen. I denna studie utfördes en proteogenomisk analys av dessa två subtyper med syfte att förstå samspelet mellan somatiska genomavvikelser, kopientalvarianter (CNV) och gen- och proteinuttryck i leukemogenesis. Expressionsdata för 12314 gener och 8480 proteiner erhöles, med 8.224 gener/proteiner överlappande mellan datasets. Det sågs ett tydligt linjärt samband mellan förändringarna på transkript- och proteinnivåer för höga hyperdiploida fall jämfört med ETV6/RUNX1-positiva fall (Spearman korrelationskoefficient = 0,62). För enskilda gen/proteinpar uppvisade gener och proteiner involverade i funktioner såsom hematopoes och aminosyrametabolism höga korrelationer, vilket indikerar en allmän reg-

lering på RNA-nivån, medan gener och proteiner som är involverade i basala cellfunktioner såsom spliceosomen, ribosomen, och oxidativ fosforylering visade lägre korrelationer. Vidare analyser visade separat klustring av höga hyperdiploida och ETV6/RUNX1-positiva fall på både RNA- och proteinnivåer. Totalt 2627 gener och 1098 proteiner uttrycktes differentiellt mellan höghyperdiploid och ETV6/RUNX1-positiv BCP-ALL. Evaluering av hela gen/proteindatasetet uppvisade uppreglering av translation- och proteasomassocierade gener och proteiner i höghyperdiploida fall, sannolikt associerade med ökad proteinomvandling och eventuellt associerad med ett aneuploidstressrespons. Överuttryck av cytokinreceptorerna FLT3 och CRLF2 sågs också och cytokinreceptorinteraktionsvägen anrikades. RAG1/RAG2-associerad somatisk rekombination anrikades i ETV6/RUNX1-positiv BCP-ALL. Dessutom var vägar relaterade till kromatinmodifiering och kromosomstruktur nedreglerade markant i höghyperdiploid BCP-ALL, vilket antyder en generell avreglering av transkriptionskontroll. I synnerhet observerades låga nivåer av CTCF och kohesinkomplexet, vilka är viktiga reglerare för kromatinstruktur, i både gen- och proteinuttrycksdata.

**Louise Pettersson** (Halmstad) har i en pilotstudie testat 10 AML-patienter med relaps retro-

aktivt för MRD med IBSAFE, en patentsökt metod, i benmärgsaspirat vid 3 till 13 (genomsnitt 8) uppföljningstidpunkter mellan 145 och 2607 dagar efter diagnos. Först bestämdes mutationsprofilen för varje leukemi vid diagnos och återfall genom hel-exom-sekvensering och riktad AML-genpanelsekvensering. IBSAFE-analyser utvecklades för valda mutationer och användes för att analysera diagnostiska

och uppföljande prover. NGS av AML-prover avslöjade mellan 10 och 36 somatiska mutationer vid diagnos (medel 18) hos varje patient, varav 0 till 7 (medel 4) var kända återkommande AML-mutationer innefattande NPM1, DNMT3A och TET2. För totalt 66 utvalda muta-



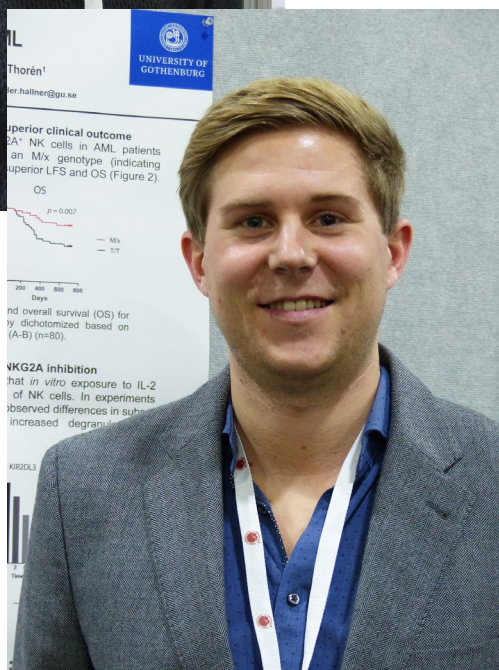
tioner konstruerades och utvärderades IBSAFE-analyser, vilket representerade mellan 5 till 9 mutationer (medelvärde 7) för varje patient. Konkordansen mellan IBSAFE och NGS var utmärkt. MRD-övervakning gav molekylära bevis för återfall före kliniskt återfall hos alla 10 patienter och tre olika mönster av tillväxande och försvinnande mutationer kunde urskiljas. Hos vissa patienter (n = 5) var det möjligt att övervaka två eller flera separata kloner, vilka återkom igen vid återfall. Bland dessa var vissa mutationer odetekterbara vid vissa tidpunkter, medan andra (t ex TET2)

var närvarande vid alla tidpunkter i låga nivåer, eventuellt representerande preleukemiska kloner. Hos andra patienter (n = 4) var de flesta övervakade mutationerna odetekterbara vid vissa tidpunkter. I denna grupp uttryckte den återkommande leukemin endast några av de mutationer som övervakades, demonstrerade klonal heterogenitet med val av en återfallande klon som ofta dessutom visade ytterligare nya mutationer. Hos en patient (grupp 3) sågs inte någon tydlig minskning före stamcellstransplantation för flera av mutationerna (inklusive DNMT3A och TET2) trots morfologisk remission och negativ MFC-MRD, demonstrerande den preleukemiska naturen hos den regenererande hematopoiesen.

**Mattias Pilheden** (Lund) undersöker ALL som uppstår hos spädbarn yngre än 1 år. Dessa fall kännetecknas av genetiska rearrangemang av KMT2A-genen (tidigare MLL) och en mycket dålig prognos. Hypotesen var att det genetiska landskapet hos spädbarn med KMT2A-R ALL är mer klonalt heterogent än andra pediatrika leukemier, vilket kan bidra till dess dåliga prognos. För att testa denna hypotes användes bulk- och encellsgenomik för

att studera mutationsprofiler av subkloner i diagnostiska prover från fyra spädbarn yngre än 6 månader med KMT2A-R ALL. Detta inkluderade patienter med t(4; 11)(q21; q23) KMT2A-AFF1 (n = 3) varav två med relaps och en patient med t(11,19)(q23; p13,3) KMT2A-MLL1 som kvarstod i remission. Analyser av helgenomsekvensdata från de fyra fallen avslöjade i genomsnitt 715 sekvensvarianter (intervall 54-1199) per fall över genomet. Med användning av kombinerade data från helgenom och exom-sekvensering identifierades ett

genomsnitt av 55 (intervall 51-65) icke-tysta mutationer som påverkar kodande gener eller icke-kodande RNA, varvid 83 % har stöd i båda sekvenseringsmetoderna. I genomsnitt 63 % och 92 % av de icke-tysta mutationerna som detekteras genom helgenom och exom-sekvensering var subklonala, demonstrerade en förbättrad förmåga att detektera lågfrekventa varianter med högre sekvenseringsdjup. Subklonala mutationer i gener inom PI3K/RAS signaleringsvägen detekterades i 2/4 fall där varje patient uppvisade både en KRASG12D och en FLT3V491L samt en ytterligare NRAS-G13D i ett av fallen.



**Alexander Hallner** (Göteborg) studerar NK-celler som regleras negativt av hämmande receptorer, såsom Killer Immunoglobulinliknande Receptorer (KIR) och NKG2A/CD94-heterodimeren. Dessa receptorer känner igen HLA-klass I-molekyler och studier tyder på att en HLA-B-dimorfism i ledarpeptiden vid position -21 dikterar huruvida NK-cellsreglering huvudsakligen bygger

på KIRs eller NKG2A/CD94-receptorn. NK-celleffekten hos 80 AML-patienter som fick immunterapi med histamin-dihydroklorid (HDC) och IL-2 undersöktes. Nivåer av HLA klass I-uttryck lägre än medianen, reflekterade lågkvalitativ NK-celinhivering, visade sig korrelera

med signifikant bättre resultat hos HDC/IL-2-behandlade patienter, indikerande att effekten av immunterapi är NK-cellberoende. I motsats till friska kontroller visade majoriteten av NK-celler i AML-patienter i fullständig remission uttryck av NKG2A, vilket var ännu mer framträdande hos patienter efter 3 veckors HDC/IL-2-behandling eller efter in vitro-kultur av NK-celler med IL-2. Tretioåtta patienter (47,5 %) bar M/x-genotypen i HLA B-21 (som predikterar NKG2A-beroende) och 42 patienter (52,5 %) hade T/T-genotypen (KIR-beroende). Trots den höga andelen NKG2A + NK-celler visade M/x patienter signifikant förbättrad leukemifri överlevnad ( $p = 0,04$ ) och total överlevnad ( $p = 0,007$ ) jämfört med T/T-patienter. Endast patienter med M/x-genotyp gynnades av lågt uttryck av HLA-klass I. Det uttalade uttrycket av NKG2A hos HDC/IL-2-behandlade patienter antyder att kombinationsstrategier, inklusive check-point inhibitorer riktade mot NKG2A tillsammans med HDC/IL-2, kan vara möjliga terapier för att förebygga återfall av AML

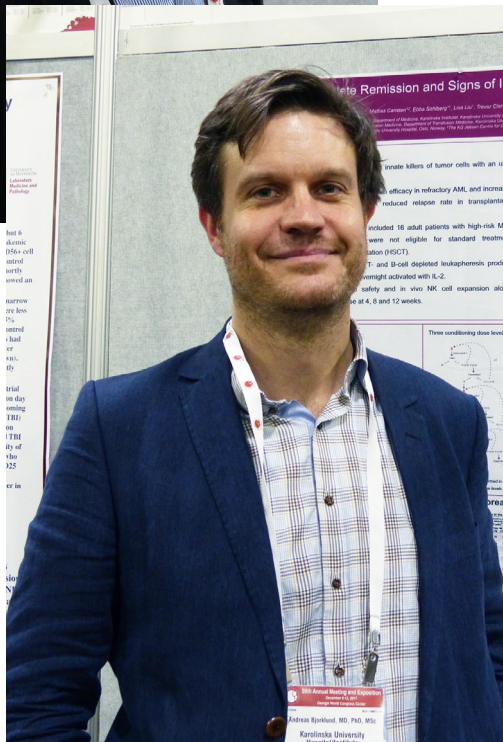
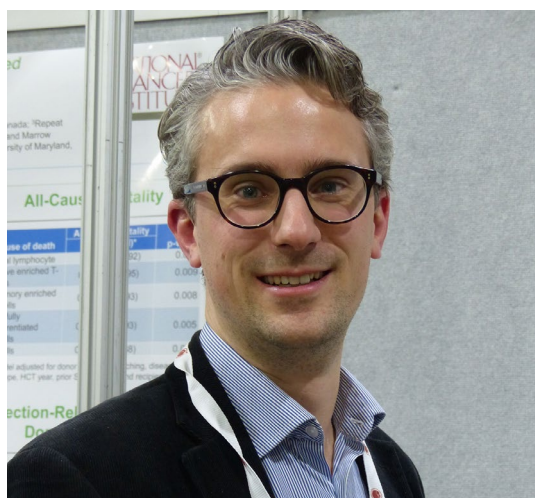
## Cellbiologi och cellterapi

**Erik Boberg** (Stockholm) försöker utröna verkningsmekanismer för mesenkymala stamceller (MSC). 11 patienter med allvarligt steroid-refraktär cGVHD behandlades med upprepade infusioner av MSC. Behandlingen bestod av 6-9 infusioner (en gång i månaden) av  $2 \times 10^6$  allogena benmärgs-MSC / kg. Nio patienter avslutade behandlingen och utvärderades för respons. Vid slutet av behandlingen hade sex patienter svarat på MSC-terapi enligt NIH-kriterier. Vidare visade fem av de sex patienterna varaktigt förbättring vid slutlig utvärdering, 12 månader efter avslutad MSC-behandling. Först undersöktes om det fanns en skillnad i immuncellfördelningen mellan

respondenterna och de icke-respondenterna före och under MSC-infusioner. Gruppen observerade signifikant högre antal naiva T-hjälpar (Th) -celler och naiva B-celler före behandlingen hos respondenterna jämfört med icke-respondenterna. Dessa skillnader var oförändrade under hela behandlingen. Vidare upptäcktes hos svarande patienter en ökning inom 7 dagar efter varje MSC-infusion av naiva Th-celler, regulatoriska T-celler (Tregs) och omogna NK-celler men inte B-celler, vilket ej observerades hos de icke-svarande patienterna. Vid tiden för nästa infusion hade nivåerna återvänt till baslinjen. Tregs delades in i CD45RA + FoxP3low "naiva Tregs",

CD45RA-FoxP3hi "aktiverade Tregs" och CD45RA-FoxP3low "non-Tregs". Respondenterna hade en högre andel "naiva Tregs", medan icke-respondenterna hade en högre andel av "non-Tregs". Därefter evaluerades om de slående skillnaderna i naiva T-celtal och den observerade kortsiktiga ökningen efter MSC-infusion berodde på mobilisering från thymus eller på grund av spridning av befintlig cirkulerande pool. Andelen Ki67 + Th-celler var likartade hos respondenterna och icke-respondenterna, vilket indikerar att mekanismen inte var ökad proliferation. Istället sågs en signifikant skillnad i procenten av thymusderivade celler bland de naiva Th-cellerna. Gruppen föreslår att tillräcklig thymfunktion, som genererar tillräckligt med naiva T-celler och naiva Tregs, krävs för respons på MSC-behandling hos dessa patienter.

**Andreas Björklund** (Stockholm) slutredovisade resultat från en fas I / II-studie där IL-2-aktiverade haploidentiska NK-celler gavs till patienter med primär kemoterapi-refraktär eller relaps av högrisk MDS, sekundär AML (MDS/AML) och AML. Patienterna fick konditionering med cyklofosamid/fludarabin i kombination med total lymfoid bestrålning. För att undvika expansion av regulatoriska T-celler (Treg) gavs inte IL-2 post-NK-cell-infusion. Med hjälp av detta protokoll svarade nio av sexton patienter.



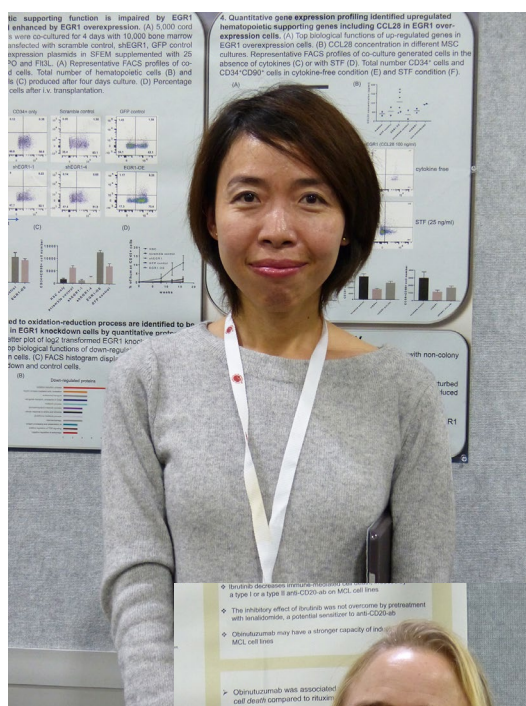


Av de nio patienterna uppnådde sex ett betydande svar med fullständig remission (CR), marrow CR eller partiell respons i kombination med förbättrade hematologiska parametrar. Fem av dessa patienter hade högrisk MDS eller MDS/AML, och en hade relaps av de novo AML. Dessa patienter kunde alla fortsätta till allogen stamcellstransplantation. Fyra av patienterna är fortfarande fria från sjukdom > 4 år efter behandling. Patienterna med ett betydande svar hade detekterbara donator-NK-celler vid dag 7 till 14 efter infusion, och uppvisade partiell eller fullständig eradikering av MDS/AML-subkloner. Resterande lin-CD34 + CD123 + CD45RA + blastceller uppvisade en ökning av totalt HLA-klass I- och HLA-E-uttryck som antyder immuneffekt av NK-cellerna. Patienter utan eller med mindre svar uppvisade en aktivering av CD4 + och CD8 + T-celler såväl som Treg-celler åtföljda av en markant ökning av inflammatoriska cytokiner. Tillsammans stödjer denna studie användningen av haploidiska NK-cellinfusioner som en brygga till allo HSCT, speciellt för patienter med högrisk MDS och MDS/AML.

**Hongzhe Li** (Lund) redogjorde för en studie syftade därför till att undersöka den funktionella rollen för Early Growth Response (EGR1) hos humana primära mesenkymala stamceller från benmärg (BMSC). Kvantitativ genuttrycksanalys visade att EGR1-uttryck var högre i höggradigt CFU-F (kolonibildande enhet, fibroblast) anrikade humana primära linneg / CD45neg / CD271pos / CD140aneg benmärgsceller jämfört med den icke-kolonibildande CD45neg / CD271neg cell-populationen. EGR1-uttryck i odlade celler var nedreglerade i jämförelse med primära BMSC. Multi-linjedifferentieringskapacitet och ytmarköruttrycksprofiler av BMSCs påverkades inte av shRNA-inducerad EGR1-nedreglering. Kolonibildande förmåga

förbättrades dock och populationsdubblingsstiderna reducerades genom EGR1-knockdown jämfört med kontroller. Vidare reducerades HSC stroma-stödfunktionen när EGR1-knockdown-celler användes som stromaskikt. Å andra sidan, medan CFU-F-bildning var praktiskt taget frånvarande i EGR1-överuttryckta celler förbättrades den hematopoietiska stromunderlagsfunktionen avsevärt genom EGR1-överuttryckning. Följaktligen uppvisade CD34pos-celler expanderade på EGR1 överuttryckande

stroma förbättrade in-vivo långsiktiga rekonstitutionsnivåer i NSG-möss jämfört med celler odlade på kontrollstroma. Både lösliga faktorer och kontakt mellan celler var viktiga för EGR1-medierat stöd av hematopoesen. Vidare visade proteomanalys att en grupp proteiner relaterade till oxidativa reduktionsprocesser nedreglerades medan reaktiva syrearter (ROS) -nivåer höjdes i EGR1-knockdown-celler. Dessutom identifierade genexpressionsanalys ett antal hematopoietiska stödgener som uppreglerade i EGR1-överuttryckta celler jämfört med kontrollceller.



## KLL och lymfom

**Alexandra Albertsson Lindblad** (Lund) försöker

tackla problemet att prekliniska data vid KLL har visat en reducerad effekt av anti-CD20-mAb när de kombineras med ibrutinib in vitro, eventuellt på grund av minskad aktivering av NK-celler. Följaktligen undersöktes hur ibrutinib påverkar den cytotoxiska effekten av anti-CD20-mAb på MCL-celler in vitro. Vidare undersöktes om tillsats av lenalidomid, en potentiell sensibiliserare av anti-CD20-ab,

skulle övervinna en inhiberande effekt av ibrutinib. En signifikant lägre celldödsdöd jämfört med kontroll kunde observeras i Jeko-1 med rituximab och ibrutinib vid 0,5  $\mu\text{M}$ : ( $25 \pm 5,56\%$ ,  $p = 0,0227$ ), 1  $\mu\text{M}$  ( $20 \pm 3,03\%$ ,  $p = 0,0241$ ) och 5  $\mu\text{M}$  ( $21 \pm 1,65\%$ ,  $p = 0,0123$ ) och även med obinutuzumab och ibrutinib vid 0,1  $\mu\text{M}$  (48

$\pm 0,26 \%$ ,  $p = 0,0032$ ),  $1 \mu\text{M}$  ( $17 \pm 0,58 \%$ ,  $p = 0,0045$ ) och  $5 \mu\text{M}$  ( $11 \pm 1,09 \%$ ,  $p = 0,0078$ ). För REC observerades en signifikant lägre celldöd vid  $5 \mu\text{M}$  ibrutinib ( $27 \pm 2,7 \%$ ,  $p = 0,0012$ ) i serie med rituximab. I serie med obinutuzumab var celldöd signifikant lägre vid  $0,5 \mu\text{M}$  ( $86 \pm 0,99 \%$ ,  $p = 0,0437$ ) ibrutinib men inte för högre koncentrationer. Lenalidomid påverkar inte graden av celldöd. Ytterligare studier, det vill säga av sekventiell administration, kan avslöja hur man optimerar kombinationen av ibrutinib med anti-CD20-ab för att förbättra resultatet hos MCL-patienter.

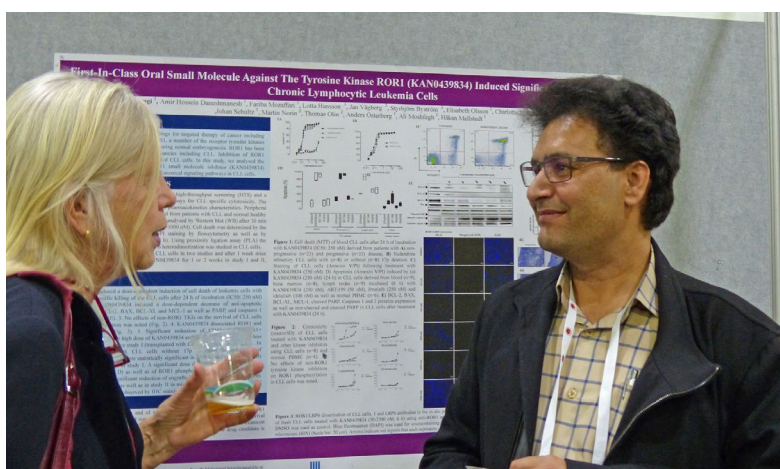
**Fredrik Ellin** (Kalmar) har jämfört olika prognostiska score för systemiska perifer T-cellymfomerna (PTCL). T-cellspecifika prognostiska index som exempelvis PTCL-U (PIT) har utvecklats, men IPI är fortfarande det mest använda prognostiska verktyget i kliniken. NCCN-IPI prognostindex har nyligen utvecklats för DLBCL. NCCN-IPI

bygger mycket på samma parametrar som IPI, men med åldersskikt i fyra grupper, LD separerad i tre kategorier ( $<1 \text{ ULN}$ ,  $1-3 \text{ ULN}$ ,  $> 3 \text{ ULN}$ ) och innehåller också specifika extranodala ställen (CNS, gastrointestinalt, lung- eller benmärgsinblandning) men inte absolut antal platser. I denna studie utvärderades NCCN-IPI jämfört med IPI och PIT i de tre största PTCL-undergrupperna: ALK-neg ALCL, AITL och PTCL NOS. Totalt inkluderades 603 patienter. Vid en median uppföljning av 81 månader hade 449 patienter (75 %) haft ett event och 400 patienter (66 %) hade dött. För patienter med AITL ( $N = 145$ ) hade NCCN-IPI begränsat prognostiskt användbarhet (EFS c-index = 0,580) vilket var sämre än IPI (c-index

= 0,597) och liknar PIT (c = 0,585). Antalet AITL-patienter med lågrisksjukdom med NCCN-IPI var mycket liten ( $N = 2$  [1 %]). NCCN-IPI hade utmärkt prognostisk nytta bland 152 patienter med ALK-neg ALCL (c-index = 0,683), vilket var överlägset IPI och PIT (båda c-index = 0,665). Ett begränsat antal patienter klassificerades dock som lågrisk (15 %) eller högrisksjukdom (8 %). NCCN-IPI hos 306 patienter med PTCL, NOS (c-index = 0,629), var underlägset IPI (c-index = 0,645) och liknar PIT (c-index = 0,631). I likhet med ALK-neg ALCL klassificerades ett begränsat antal patienter som lågrisk (12 %) eller risk för hög risk (14 %). Slutsatsen är att integration av andra kliniskt definierade prognostiska faktorer och molekylära egenskaper behövs för mer exakta prognostiska modeller vid PTCL.

**Mohammad Hojjat-Farsangi** (Stockholm) har fortsatt att studera ROR1, ett transmembranprotein som är av betydelse för cellproliferation, överlevnad, differentiering, metabolism och polaritet. Vid KLL är ROR1 uppreglerat och fosforylerat konstitutivt. KAN0439834, en liten molekyl (535 Da) syntetiserades med syftet att binda till TK-domänen av ROR1 och hämma fosforylering. I den aktuella studien

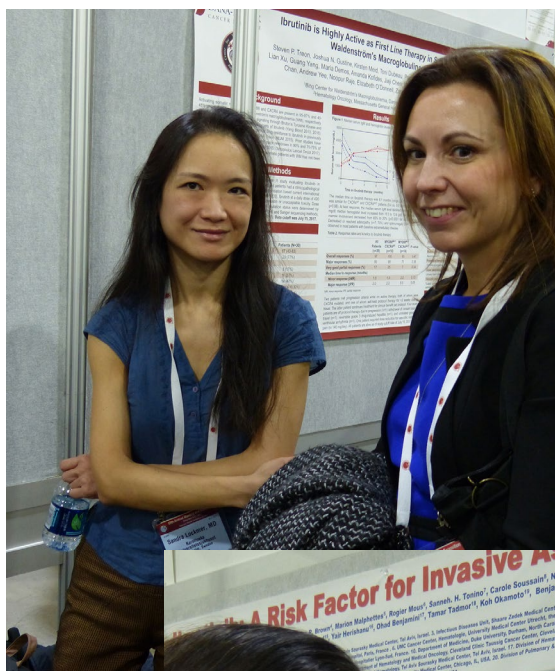
undersöktes effekterna av KAN0439834 på överlevnad av KLL-celler och signalering och in vivo-effekter i NOD-SCID-möss xenografterade med humana KLL-celler. KAN0439834 inducerade effektivt apoptos av KLL-celler (EC50 = 250 nM) med en 60-faldig selektivitet för KLL-celler jämfört med normala PBMC. Molekylen inducerade signifikant apoptos av KLL-celler. När KLL och HS-5-celler samodlades kan HS-5-celler delvis förhindra induktion av apoptos av KLL-celler vid låga koncentrationer av KAN0439834, medan vid högre koncentrationer av KAN0439834 hade närvaron av stromceller ingen effekt. KAN0439834 var mycket specifik för inhibering av ROR1-fosforylering jämfört med andra kinashämmare i



klinisk användning för cancerbehandling. KAN0439834 kan administreras i ett dosschema så att möss får en plasmakoncentration av > 600 nM i minst 6 timmar vilket enligt farmakokinetiska analyser in vitro bör vara tillräcklig för att inducera irreversibel apoptos av KLL-celler. Oral administrering av KAN0439834 till NOD-SCID-möss inhiberade signifikant tillväxt av xenografade humana KLL-celler. Inga större biverkningar observerades hos de behandlade mössen. Immunohistokemisk färgning av mjälten från de två studierna visade en signifikant minskning av KLL-celler hos möss behandlade med KAN0439834 men inte i kontroller.

### Sandra Lockmer

(Stockholm) har utvärderat den långsiktiga effekten och säkerheten av 2 tidigare genomförda kliniska prövningar som använt enbart biologisk terapi bestående av rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, 2 x 4 veckor med eller utan IFN- $\alpha$ 2a. 395 patienter (84 % med follikulärt lymfom) inkluderades i analysen. Efter en median uppföljningstid på 9,4 (0,1-18,1) år från randomisering lever fortfarande 286 patienter, fler kvinnor än män ( $p < 0,05$ ). Median uppföljning för levande patienter var 10,5 år. Dödsorsak var för 62 patienter progression av sjukdom eller terapikomplikationer medan 30 hade dött av icke-lymfom relaterade orsaker. Efter protokollinduktionsbehandling hade 107 patienter (27 %) inte krävt någon ytterligare behandling. Mediantid till ny terapi var 2,1 (0,01-17,5) år. Vid en median uppföljning av 8,7 (0,1-17,8) år från randomisering hade 82 patienter med indolent sjukdom transformerat till diffus storcelligt B-cellymfom, en transformationsratio av 2,3 % per år. Två patienter transformerade till Hodgkins lymfom och en till MCL. Minst en sekundär malignitet diagnostiserades hos 39 patienter, varav 7 var AML / MDS, en var en T-cell-lymfoproliferativ sjukdom och en var KML.



**Sandra Eketorp Sylvan** (Stockholm) har gjort en retrospektiv studie av alla svenska KLL-patienter som fick förstainjeterapi på grund av progressiv symptomatisk KLL mellan 2007-2013. 1053 patienter identifierades. Vid start av behandling var medianåldern 71 år (intervall 31-96), 34 % var kvinnor. Rai-stadium (0-I, II-IV) var 45 respektive 53 %. De vanligaste behandlingarna var klorambucil (CLB) (39 %), FCR (27 %) och FC (16 %). Bendamustin (B) introducerades inte förrän i slutet av studieperioden; sålunda hade endast 6 % ( $n = 63$ ) fått B eller BR. Andra regimer var till exempel alemtuzumab (5 %), CHOP / CVP +/- R (3 %) och rituximab (R) singel (2 %). Doseringsintensiteten var liknande över geografiska områden och typ av institutioner. ORR var 64 % (15 % CR); med CLB 43 % FCR 84 %, FC 75 % och B/BR 75 %. ORR var signifikant associerad med typ av behandling och ålder men inte med kön, Rai-stadium ( $p = 0,051$ ) eller bulky sjukdom. Median PFS var 19 månader och vid en medianuppföljning på 5 år var 49 % av alla patienter levande. PFS och OS var båda signifikant associerade med typ av behandling; CLB-behandlade patienter hade en median PFS och OS på endast 9 och 33 månader. Användningen av CLB minskade under studietiden, men fortfarande fick 1/3 av alla patienter (i vissa regioner upp till 44 %) CLB som primär behandling så sent som 2013. I univariata analyser fanns det ingen tydlig effekt på PFS och OS efter typ av vårdin-

rättning/sjukhus. Multivariatanalys visade att ålder, PS, behandling (alla  $p = 0,00001$ ), Rai-stadium ( $p = 0,003$ ) och kön ( $p = 0,02$ ) var signifikant associerade med OS, medan adherens till riktlinjer inte var signifikant.

**Marzia Palma** (Stockholm) analyserade förändringar i perifera mononukleära celler (PBMC) hos patienter med KLL vid långvarig behandling med ibrutinib. Elva patienter inkluderades i studien, medianåldern var 73 år. Nio ålders- och könsmatchade friska individer inkluderades

som kontroller. Åtta patienter behandlades fortfarande med ibrutinib efter 24 månader, för de återstående 3 patienterna var den sista uppföljningstiden 12 månader. Vid baslinjen hade patienterna betydligt högre absoluta antal CD3 + och CD8 + celler jämfört med friska kontroller. CD3 + normaliserades (dvs uppnådda värden som inte skiljer sig signifikant från friska individer) vid vecka 10. Till skillnad från tidigare publicerade data observerades att CD8 + T-celtnummer började minska vid vecka 10 och var normaliserade efter 12 månader. CD4 + T-celler, som vid början av behandlingen var signifikant skilda från friska, minskade också gradvis hos 9/11 patienter från vecka 16 och nådde vid 24 månader nivåer under normala ( $p = 0,02$ ). Th1 celler (CCR6- / CXCR3 +) -celler, som vid baslinjen var högre jämfört med friska ( $p = 0,0003$ ), normaliserades vid 12 månader, medan Th2 celler (CCR6- / CXCR3-) celler, som vid baslinjen inte var signifikant olika jämfört med friska, minskade under normala nivåer vid 12 månader ( $p = 0,006$ ). Th17, Tregs (CD4 + / CD25 + / CCR4 + / CD127low) och NK-celler förblev också oförändrade. Ytexpression av PD-1 och intracellulär CTLA-4, som var signifikant högre vid baslinjen hos patienter i både CD4 + och CD8 + celler, minskade också gradvis. Proliferativa (Ki67 +) celler, som vid baslinjen var högre bland patienterna både i CD4 + och CD8 + -celler, normaliserades också vid 10 respektive 12 månader. Gruppen påpekade att de möjliga kliniska konsekvenserna av dessa fynd återstår att visas under förlängd behandling.

**Tove Wästerlid** (Lund) har analyserat data från de danska och svenska lymfomregistren för att undersöka behandlingsresultatet vid DLBCL. Under tidsramen för denna studie fick totalt 1200 vuxna patienter 6 eller 8 cykler av R-CHOP-21 i Sverige och Danmark. Av dessa administrerades 1037 (86 %) 6 cykler och 163 (14 %)

fick 8 cykler. Medelåldern var 70 år (intervall 18-91) i kohorten som fick 6 cykler och 68,5 år (intervall 25-90) för patienter som behandlades med 8 cykler. Radioterapi administrerades till 121 (10 %) patienter. En större andel patienter som fick 8 cykler av R-CHOP-21 presenterade med Ann Arbor-fas III-IV, performance status  $> 1$ , förhöjda nivåer av LDH och därmed ett högre IPI score. 5-åriga överlevnaden var 73 % i båda behandlingsgrupperna. Ingen skillnad i utfallet upptäcktes för patienter

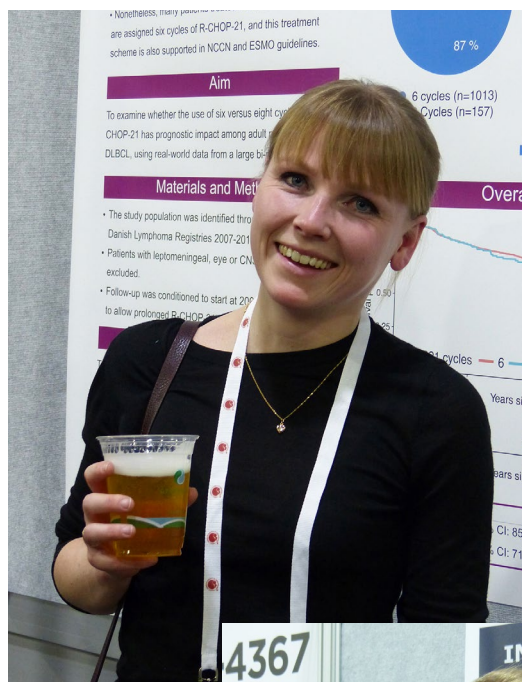
som administrerats 6 mot 8 cykler av R-CHOP-21 i en multivariat analys (riskfaktor: 0,86, 95 % konfidensintervall: 0,62-1,20,  $p = 0,36$ ). Dessutom observerades konsekventa resultat av ingen skillnad i alla patientundergrupper som stratifierades enligt ålder ( $> / \leq 70$ ), IPI (låg / hög) eller ingen strålbehandling.

## Myelom

**Florentin Späth** (Umeå) har studerat intra-individuella förändringar i immunmarkörskoncentrationer över tid för tio immunmarkörer i förhållande till risk att utveckla multipelt myelom. Gruppen identifierade 66 MM patienter som hade

donerat två blodprover före myelomdiagnos och matchade dessa med cancerfria kontroller från Norra Sveriges hälso- och sjukdomsstudie. Blodnivåer av MCP-3, MIP-1a, MIP-1p, VEGF, FGF-2, Fractalkin, TGF- $\alpha$ , IL-13, TNF- $\alpha$  och IL-10 bedömdes. Prover donerades i median  $12,3 \pm 4,7$  (baslinjeprov) och  $4,7 \pm 3,8$  år (upprepade prov) före MM-diagnosen. Medianålder vid myelomdiagnos var  $62,9 \pm 8,6$  år. MM-patienterna hade signifikant lägre

plasmakoncentrationer av MCP-3, VEGF, FGF-2, Fractalkin och TGF- $\alpha$  jämfört med kontroller. I synnerhet minskade dessa immunmarkörer signifikant över tiden medan de var temporärt stabila bland kontrollpersoner. Minskningen var speciellt uttalad för VEGF, FGF-2 och TGF- $\alpha$  bland framtida myelompatienter ju närmare diagnosen provet lämnades. Plasmakoncentrationerna av MCP-3 var inverst associerade med myelomrisk i prover

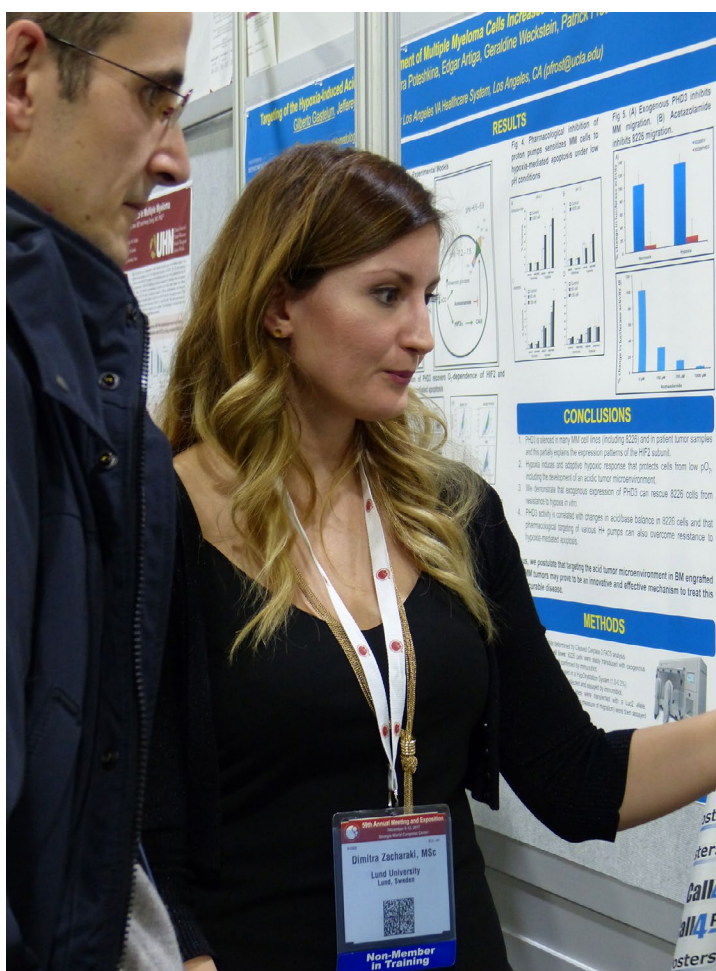


samlade så länge som 12 till 24 år före diagnos. Med tanke på att andra studier visat att MGUS är detekterbart hos majoriteten av myelompatienter i prover som samlats upp till 15 år före diagnos är gruppens hypotes att minskade nivåer av VEGF, FGF-2 och TGF- $\alpha$  kan indikera progression till MM bland MGUS patienter. Därför skulle dessa markörer kunna användas som biomarkörer för att förbättra prediktion av myelomprogression hos patienter som följts för MGUS.

**Stefan Scheding's grupp** (Lund) har tidigare visat att ytmarkeringsexpressionsstudier av primära lin-CD45-CD71-CD235a-CD31-CD271 + mesenkymala stamceller från benmärg (BMSC) från patienter med MM, MGUS och friska åldersjusterade kontroller visade tydliga skillnader i uttrycket av MSC-ytmarkörer, såsom CD146, CD105, CD106, CD230, CD51, CD73 och W5C5. Motiverad av dessa fynd har **Dimitra Zacharaki** fortsatt att undersöka prospektivt isolerade primära BMSC från MGUS- och MM-patienter med hjälp av RNA sekvensering. Femton MGUS och fem MM patienter inkluderades och RNA extraherades från primära MM-BMSC, MGUS-BMSC och kontroll-BMSC. Data visade att MGUS-BMSC-prover grupperades delvis med friska kontroller, men delvis också med MM-BMSC eller som ett distinkt och helt separat kluster. Det stod klart att vissa MGUS-BMSC uppvisade egenskaper som hos BMSC från friska kontroller och några uppvisade redan en transkriptomprofil som liknade MM-BMSC. I nästa steg begränsades därför analysen till de BMSC-prover som grupperades separat och representerade således MGUS-, MM- och normal BMSC-specifika transkriptionsprofiler. Jämförelse av transkriptionsmönstren hos dessa tre distinkta grupper (MGUS-BMSC, n = 3; MM-BMSC, n = 5; kontroll-BMSC, n = 5) visade att totalt 3758 gener uttrycktes differentiellt mellan de tre grupperna. Ytterligare klustring av data i 16 icke-överlappande subsets av differentiellt uttryckta gengrupper visade intressanta expressionsmönster. I ett kluster var 78 gener nedreglerade endast i MGUS-BMSC-gruppen, medan tre kluster innehöll gener som nedregulerades specifikt i MM-BMSC, och två

kluster visade gener som uppreglerade i både MGUS-BMSC och MM-BMSC jämfört med kontroll-BMSC. Anrikning av gener som rapporteras vara nedreglerade i MM-plasmaceller var gener som är involverade i celladhesion och angiogenes samt gener som är involverade i osteoklastdifferentiering jämfört med MGUS-BMSC. Vidare berikades MM-BMSCs för gener som är involverade i integrin-medierade signalvägar, celladhesion och tillväxtfaktorer och kemokiner associerade med MM jämfört med både kontroll-BMSC och MGUS-BMSC. Dessa gener representerar således potentiella kandidater som kan vara inblandade i störningen av normal stromafunktion, vilket leder till sjukdomsutveckling och progression. Följaktligen pågår studier av effekterna av valda gener på stroma-myelom crosstalk dysfunktion.

Red.





# Behov av att stärka ledarskapet inom cancervården

## Chefs- & ledarutveckling för yngre hematologer och onkologer

Cancer är en av våra stora folksjukdomar. Forskningen har varit intensiv under många år och cancervården kan numera rädda livet på och minska lidandet för allt fler patienter. Samtidigt finns det mycket mer att göra för att förbättra situationen, såväl när det gäller forskningen som när det gäller det praktiska vård- och utvecklingsarbetet.

**Många aktörer samverkar.** Cancervården är beroende av insatser från ett antal aktörer. Specialistläkare inom onkologi och hematologi har nyckelroller, men behöver samspela med flera andra professioner för att kunna möta cancerpatienternas behov. Morgondagens cancervård är också beroende av vad läkemedelsföretagen tar fram, hur landstingen styr verksamheten, möjligheten till forskningsfinansiering, det som sker på Socialstyrelsen och så vidare.

**Det råder hög komplexitet.** Hälso- och sjukvården kännetecknas också av att det råder en högre komplexitet än i de flesta andra verksamheter. En mängd aktörer, faktorer och hänsyn behöver samspela för att sjukhusvården ska kunna fungera på önskvärt sätt. Komplexiteten är särskilt påtaglig inom bland annat cancervården. Det betyder i sin tur att det ställs stora krav på organisation och ledarskap.

**Behovet av ledarskap.** Att specialistläkare inom cancerområdet har svårt att prioritera chef- och ledarrollen är därför en betydande riskfaktor. Problemet förstärks av bristen på väl fungerande ledarskapsutbildningar skräddarsydda för specialistläkarens särskilda situation och behov. Det finns ett stort behov av förbättrade kunskaper och färdigheter inom ledarskapsområdet.

**Specialistläkaren i fokus.** Det är avgörande att fler yngre specialistläkare kan lockas till chefs- och ledaruppdrag framöver. För att kunna skapa morgondagens cancervård behöver vi inspirera, förbereda och stärka specialistläkare att kliva in i rollen som chef och ledare. Vi behöver specialistläkare som kan utveckla professionen – och som kan leda sjukhusvård, samspela med läkemedelsföretag och myndigheter samt vara en röst för cancerpatienter i samhället.

**Ett skräddarsytt program.** Mot denna bakgrund har Svensk Förening för Hematologi och Svensk Onkologisk Förening tagit initiativet till ett kvalificerat utvecklingsprogram för specialistläkare. Handelshögskolan i Stockholm Executive Education har valts ut som partner för genomförandet. Handelshögskolan har en gedigen erfarenhet av skräddarsydda utvecklingsprogram på vetenskaplig grund för chefer och ledare inom vården.

# Ledarskap för specialister inom cancervården

Som chef och ledare inom cancervården är du beslutsfattare i en verksamhet där olika intressen konkurrerar om ändliga resurser. Cancervården bygger på starka värden och drivs framåt av engagerad personal. Men vad behöver du för kunskaper och färdigheter som chef och ledare? Hur skapar du balans mellan läkaruppdraget och ledaruppdraget idag? Och var är det som krävs för att leda och utveckla cancervård imorgon?

**Målgruppen.** Ledarskap för specialistläkare inom cancervården har tagits fram av Handelshögskolan i Stockholm Executive Education på uppdrag av Svensk Förening för Hematologi och Svensk Onkologisk Förening. Programmet vänder sig både till blivande

chefer och ledare och till specialistläkare med ett par års erfarenhet av sådana uppdrag. Vi ser framför oss en grupp om 24 deltagare.

**Syftet.** Det övergripande syftet med programmet är att förbereda specialistläkare för chefs- och ledaruppdrag inom cancervården genom att fördjupa kunskaper och färdigheter inom ledarskapsområdet. Vi erbjuder en skräddarsydd ledarskapsfördjupning med fokus på:

- Personligt ledarskap – att förmå specialistläkare kliva in i chefs- och ledarrollen
- Verksamhetsförståelse – att skapa ökad förståelse för vårdens förutsättningar
- Styrning och ledning – att tillhandahålla relevanta metoder och strategier

**Upplägget.** Ledarskap för specialistläkare inom cancervården är ett utvecklingsprogram om tre moduler à 2,5 dagar vardera. Deltagarna möts under sammanlagt 7,5 dagar på internat. Vi bemannar programmet med fakultet från Handelshögskolan, kompletterat med föreläsare från andra lärosäten och med resurspersoner från praktiken.

## MODUL 1

Chefs- & ledarrollen inom vården  
18 – 20 september

- Stämna av förväntningar & nuläge - var står jag i mitt ledarskap?
- Chefs- och ledarrollen inom vården – att gå ifrån specialist till ledare?
- Hur styrs vården i Sverige? Och hur fungerar egentligen ett sjukhus?

## MODUL 2

Ledning, styrning & beslutsfattande  
14 – 16 november

- Olika ledarstilar, ledarskap vs. medarbetarskap, grupputveckling
- De ekonomiska begreppen, styrning vertikalt och horisontellt
- Beslutsfattande, hälsoekonomiskt tänkande & värdekonflikter

## MODUL 3

Att leda utveckling och förändring  
30 januari – 1 februari

- Att förstå kultur och normer i vården och inom egen specialisering
- Att leda & skapa förutsättningar för utveckling och förändring
- Att ta hem lärdomarna från programmet och praktisera kunskapen

**Erfarenhetsutbytet.** Programmet leder till spännande möten mellan vetenskapligt grundade och praktiskt relevanta perspektiv. Det innebär unika möjligheter till erfarenhetsutbyte med personer som befinner sig i en liknande situation. Du blir också en del av Handelshögskolan i Stockholm Executive Education Alumni – tillsammans med chefer och ledare

inom och utom sjukhusvården – och får därigenom tillgång till återkommande seminarier och workshops.

**Målsättningen.** Vi vill främja den svenska cancervården genom att inspirera, förbereda och stärka specialistläkare att kliva in i rollen som chef och ledare. Vi ser fram emot fortsatta

kontakter framöver för att möjliggöra genomförandet av en skräddarsydd ledarskapsfördjupning för hematologer och onkologer.

**Kursavgift:** 32 000 kr (exklusive moms)  
Inkluderar Programavgift enligt ovan samt inackordering på kursgård.  
Ansökan görs på separat ansökningsblankett.

*Du söker själv med godkännande av VC, det inte finns någon begränsning för hur många som kan söka per verksamhet. SFHs styrelsen utser sedan 2 personer per region som får gå kursen. Senast 30 mars 2018 skall ansökan skickas eller mailas till: Handelshögskolan i Stockholm Executive Education, Att: Ola Ejlertsson, Box 45180, 104 30 STOCKHOLM. [ola.ejlertsson\(a\)exedsse.se](mailto:ola.ejlertsson(a)exedsse.se)*



Programblad Chef & Ledare inom Cancervården och ansökningsblankett finns att ladda ned på [www.sfhem.se/chefs-ledarutveckling-for-hematologer-och-onkologer](http://www.sfhem.se/chefs-ledarutveckling-for-hematologer-och-onkologer)

# Underhållsbehandling med REVLIMID® (lenalidomid) ger en totalöverlevnad på mer än 9 år, vilket är ett nytt riktmärke för överlevnad, vid myelombehandling<sup>1,2</sup>

REVLIMID® som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation<sup>1</sup>

## Median totalöverlevnad [95% CI]<sup>1</sup>

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. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom. **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 mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörflyssyndrom 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. Allvariga 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 symptom (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 allvariga 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"). Förvärvad 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](http://www.fass.se). **Produktresumén uppdaterad:** 2017-09-18. NS-REV170027 10/2017

1. REVLIMID Produktresumé 2017, [www.fass.se](http://www.fass.se); 2. Holstein S, et al. Lancet Haematol. 2017 Sep;4(9):e431-e442



# Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare



**Gunnar Birgegård** (Uppsala) har efter många års arbete som huvudansvarig för EXELS-studien (Evaluation of Anagrelide (Xagrid®) Efficacy and Long-term Safety) kunnat rapportera resultat av huvudstudien. EXELS är en fas IV, prospektiv, icke-interventionell studie utförd i

13 europeiska länder rörande högrisk ET patienter behandlade med cyto-reduktiv terapi. Av 3721 registrerade patienter fick 3649 cyto-reduktiv terapi. Vid inklusion behandlades 3611 patienter; anagrelid (n = 804), annan cyto-reduktiv terapi (n = 2666, fr.a hydroxyurea) eller anagrelid + annan cyto-reduktiv behandling (n = 141). Viktigt att notera är att medianåldern var 56 vs. 70 år för anagrelid jämfört med andra terapier. Event rates (patienter med händelser/100 patientår) var 1,62 vs 2,06 för total trombos och 0,15 vs 0,53 för venös trombos. Anagrelidbehandling var vanligare associerad med blödning (0,89 vs. 0,43), speciellt om patienten även erhöll annan anti-aggregerande terapi (1,35 vs. 0,33), och myelofibrosut-

veckling (1,04 vs,0,30). Andra cyto-reduktiva terapier var mer associerade med utveckling av akut leukemi (0,28 vs. 0,07) och andra maligniteter (1,29 vs,0,44). Post-hoc multivariatanalys identifierade ökad risk för trombos med tidigare trombohemoragiska händelser, ålder  $\geq 65$ , kardiovaskulära riskfaktorer eller högt blodtryck. Riskfaktorer för transformation var tidigare trombohemoragiska händelser, ålder  $\geq 65$ , tid sedan diagnos och ökande antal trombocyter. Säkerhetsanalyser avspeglade tidigare publicerade data och inga nya säkerhetsproblem för anagrelid påvisades. 41/54 graviditeter (76 %) ledde till levande födda barn (Treatment Of Essential Thrombocythemia In Europe: A Prospective Long-Term Observational Study Of 3649 High-Risk Patients In The Evaluation Of Anagrelide Efficacy And Long-Term Safety Study, Haematologica January 2018 103: 51-60).

**Björn Ingelsson** och **Anders Rosén** (Linköping) har publicerat en studie i PNAS som dessutom kommenterats i Science! Forskargruppen studerar cirkulerande mitokondriellt DNA (mtDNA) som fått ökad uppmärksamhet som en riskfaktor vid tillstånd såsom autoimmunitet, cancer och trauma. I denna artikel rapporteras att humana lymfocyter (B-celler, T-celler, NK-celler), monocyter och neutrofiler härrörande från friska blodgivare, liksom B-celler från patienter med KLL, snabbt matar ut mtDNA som webfilamentstrukturer vid igenkänning av CpG

och icke-CpG oligodeoxynukleotider av klass C. Utsöndringen avbröts av ZnCl<sub>2</sub> oberoende av celledöd (apoptos, nekros, nekroptos, autofag), och fortsatte i närvaro av TLR9-signaleringinhibitorer. B-cell-mtDNA skilde sig från de utsöndrade från neutrofiler angående struktur, ROS-beroende och saknade antibakteriella proteiner. Lymfocyt mtDNA primade mononukleära celler för produktion av IFN av antiviral typ I. Sammanfattningsvis pekar fynden på en tidigare okänd roll för lymfocyter i det antimikrobiella försvaret, genom att använda mtDNA som

signaler i synergi med cytokiner och naturliga antikroppar (Lymphocytes eject interferogenic mitochondrial DNA webs in response to CpG and non-CpG oligodeoxynucleotides of class C. Proc Natl Acad Sci Jan 16 2018, E478–E487).

**Elisabet Bergsten** (Stockholm) har studerat två konsekutiva HLH-studier. I HLH-94-studien gavs systemisk terapi med etoposid, dexametason och från vecka 9 cyklosporin A (CSA). 5-årig överlevnad var 54 %. Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) var indicerad hos patienter med familär/genetisk HLH, relaps eller svår/ihållande sjukdom. I HLH-2004 studien administrerades CSA istället direkt efter diagnos i syfte att minska HSCT-mortalitet och morbiditet. Från 2004 till 2011 uppfyllde 369 barn i åldern < 18 år HLH-2004-inklusionskriterier (5 av 8 diagnostiska HLH-kriterier,

drabbade syskon och/eller molekylär diagnos i FHL-orsakande gener). Vid median uppföljning av 5,2 år levde 230 av 369 patienter (62 %), beräknad 5 årsöverlevnad 61 %. Denna var 59 % hos barn med familjehistoria/genetiskt verifierad FHL (n = 168) och 64 % hos dem utan dessa karaktäristika (n = 201). I jämförelse med historiska data (HLH-94) minskades mortaliteten före HSCT från 27 % till 19 % (p = .064 justerat för ålder och kön). Tiden från behandlingsstart till HSCT var kortare jämfört med HLH-94 (p = .020 justerat för ålder och kön) och rapporterade neurologiska föränd-

ringar vid HSCT var 22 % i HLH-94 och 17 % i HLH-2004 (med HLH-94 Inklusionskriterier). Fem års överlevnad efter HSCT var 66 %. HLH-2004 bekräftar således att en majoritet av patienterna kan räddas genom kombinationen etoposid/dexametason, men intensifiering med CSA-upfront, tillägg av kortikosteroider till intratekal terapi och minskad tid till HSCT förbättrade inte resultatet avsevärt (Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study, Blood 2017 130:2728-2738).

**Mia Eriksson** (Lund) har upptäckt att Toll-like receptor 1 (TLR1) och TLR2 uppregleras på primära AML CD34 + CD38-celler i förhållande till motsvarande normala benmärgsceller. Aktivering av TLR1/TLR2-komplexet med agonisten Pam3CSK4 i MLL-AF9-driven human AML resulterade i induktion av apoptos genom p38 MAPK-beroende aktivering av caspas 3 och myeloid differentiering beroende av NFκB. Genom att använda murina Trp53 - / - MLL-AF9 AML-celler demonstrerades att p53 inte är nödvändig för Pam3CSK4-inducerad apoptos och

differentiering. Dessutom tvingades murina AML1-ETO9a-drivna AML-celler också till apoptos och differentiering vid TLR1/TLR2-aktivering, vilket demonstrerade att de observerade antileukemiska effekterna inte begränsades till MLL-rearrangerad AML. Man utvärderade vidare om Pam3CSK4 skulle visa selektiva antileukemiska effekter. Ex vivo Pam3CSK4-behandling inhiberade murina och humana leukemiinitierande celler, medan murina normala hematopoietisk stam- och progenitorceller (HSPCs) påverkades relativt mindre. I överensstämmelse med

dessa resultat var primära humana AML-celler från flera genetiska subtyper av AML mer sårbara för TLR1/TLR2-aktivering i förhållande till normala humana HSPCs. I MLL-AF9 AML-musmodellen gav behandling med Pam3CSK4 bevis på konceptet för in vivo terapeutisk effekt. Resultaten kan antyda en ny terapeutisk strategi riktad mot AML-celler (Agonistic targeting of TLR1/TLR2 induces p38 MAPK-dependent apoptosis and NFκB-dependent differentiation of AML cells, Blood Adv. 2017 Oct 18;1(23):2046-2057).

**Niklas Landberg** (Lund) undersöker nackdelen med tyrosinkinashämmare dvs deras låga effekt vad gäller att utrota leukemiska stamceller. I studien utfördes RNA-sekvensering av flödessorterade primitiva (CD34 + CD38low) och progenitorceller (CD34 + CD38 +) från KML celler från patienter i kronisk fas. Transkriptionell uppreglering av 32 cellmolekyler i förhållande till motsvarande normala benmärgsceller

identifierades. Med fokus på nya markörer med ökat uttryck på primitiva KML-celler bekräftades uppregleringen av scavenger receptorn CD36 och leptinreceptorn (LEPR) genom flödescytometri. Man kunde avgränsa en subpopulation av primitiva KML-celler som uttrycker CD36 som är mindre känslig för imatinib-behandling. Genom att använda antikroppar riktade mot CD36 visades att CD36-positiva celler kan dö-

das av antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (CD36 defines primitive chronic myeloid leukemia cells less responsive to imatinib but vulnerable to antibody based therapeutic targeting, Haematologica. 2017 Dec 28, Epub ahead of print).

**Vladimir Lazarevic** (Lund) har bedömt rollen för allogen stamcellstransplantation (SCT) hos patienter som diagnostiserats med BCR-ABL1-positiv AML. Femtiofem patienter (medianålder, 48 år, intervall: 19-67) med BCR-ABL1-positiv AML identifierades via EBMT registret. Majoriteten av patienterna (70 %) behandlades med TKI före transplantationen. Vid SCT var 48 patienter i CR (45 i CR1), medan 9 patienter transplanterades i ett mer avancerat stadium av sjukdomen. MRD var negativ (BCR-ABL1 / ABL < 104) vid tiden för SCT hos 36,1 % (14/40).

Efter SCT nådde 16 (61,5 %) av 26 patienter som var MRD positiva vid transplantation MRD-negativitet. Efter en median uppföljning av 6,3 år (0,7-14,2) var NRM, RI, LFS, OS och GVH-fri RFS (GRFS) vid 5 år 18,1 %, 37 %, 44,2 %, 53,8 % respektive 32,1 %. Den kumulativa incidensen av akut GvHD-grad II-IV var 16,4 %, incidensen av kronisk GvHD 24,9 % och omfattande cGvHD 21,4 %. Univariatanalys visade att ålder (<50 vs. ≥50 år) var associerad med RI (5-årig: 22,7 vs. 50 %), LFS (5-årig: 61,9 vs. 31,8 %) och GRFS (5-årig: 52,4 vs 18,2 %), medan MRD-ne-

gativt status före SCT associerades med en förbättrad GRFS (38,9 vs. 16,7 %). Slutsatsen att resultatet är av patienter < 50 år med BCR-ABL1-positiv AML som behandlas med allogen SCT i CR är relativt gynnsamma, vilket möjligen återspeglar den positiva effekten av användningen av TKI (Relatively favorable outcome after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive AML: A survey from the acute leukemia working party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT), *Am J Hematol.* 2018;93:31-39).

**Per Ljungman** (Stockholm) är andreförfattare av en artikel som beskriver en fas 3 dubbelblind studie där CMV-seropositiva transplantatmottagare, 18 år eller äldre, randomiserades i ett 2: 1-förhållande till letermovir eller placebo, administrerad oralt eller intravenöst, till vecka 14 efter transplantation. Letermovir administrerades i en dos av 480 mg per dag (eller 240 mg per dag hos patienter som tog cyklosporin). Patienter som utvecklade kliniskt signifikant CMV-infektion (CMV-sjukdom eller CMV-viremi som ledde till förebyggande behandling)

avbröt provregimen. Från juni 2014 till mars 2016 genomgick totalt 565 patienter randomisering och fick letermovir eller placebo som startade en median av 9 dagar efter transplantation. Bland 495 patienter med odetekterbart CMV-DNA vid randomisering hade färre patienter i letermovirgruppen än i placebogruppen kliniskt signifikant CMV-infektion vid vecka 24 efter transplantation (122 av 325 patienter [37,5 %] mot 103 av 170 [60,6 %],  $P < 0,001$ ). Frekvensen och allvarlighetsgraden av biverkningar var likartade i de båda grupperna totalt sett. Illamå-

ende rapporterades hos 18,5 % av patienterna som fick letermovir och hos 13,5 % av de som fick placebo; ödem hos 14,5 % och 9,4 %, och förmaksflimmer eller fladder i 4,6 % respektive 1,0 %. Antalet myelotoxiska och nefrotoxiska händelser var likartade. Mortalitet oavsett orsak vid vecka 48 efter transplantation var 20,9 % bland letermovirbehandlade patienter och 25,5 % i placebogruppen (Marty FM et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation, *N Engl J Med.* 2017;377:2433-2444).

**Jeanette Winterling** (Stockholm) har evaluerat yrkesstatus och faktorer i samband med sjukskrivning och sjukpension bland vuxna långtidsöverlevande som tidigare behandlats med allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) under barndomen. Dessutom jämfördes yrkesstatus med den hos en referensgrupp. Uppgifterna samlades in med frågeformulär och från journaler. SCT-gruppen inkluderade 59 vuxna (18-45 år gamla: svarsfrekvens 63 %) behandlade

med allo-SCT i barndomen i median 17 (intervall 3-28) år tidigare. Referensgruppen inkluderade 296 individer slumpmässigt utvalda från den allmänna befolkningen. Resultaten visar att 54 % av de långtidsöverlevande arbetade deltid eller heltid. En större andel av SCT-gruppen var sjukskrivna eller hade sjukpension (19 % mot 6 %:  $p < 0,001$ ) jämfört med referensgruppen. Logistisk regressionsanalys avslöjade att sjukskrivning eller sjukpension bland

långtidsöverlevande var förknippad med sena effekter relaterade till allo-SCT. Resultaten understryker att långtidsöverlevandes engagemang i betalt arbete påverkas många år efter behandlingen och framhäver behovet av att inkludera yrkeshjälp vid rehabilitering efter allo-SCT i barndomen (Occupational status among adult survivors following allogeneic stem cell transplantation in childhood, *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Jan 8, Epub ahead of print).

**Simon Pahnke** (Uppsala) har bearbetat det Nordiska registeret för hematopoetiska stamcellsgivare (NRHSD), som har registrerat besläktade och obesläktade givare från 10 transplantationscentra i Sverige, Norge, Finland och Danmark sedan 1998. En prospektiv observationsstudie av 1957 givare har utförts, med inriktning främst på skillnader

na mellan besläktade och obesläktade givare. Besläktade givare rapporteras ha fler komorbiditeter, men liknande biverkningar av donationen, jämfört med obesläktade givare. Biverkningar efter BM eller PBSC-donation var generellt kortvariga och i denna studie rapporteras inga dödsfall, hjärtinfarkter, mjältrupturer eller tromboemboliska händelser. Ett

intressant fynd är att besläktade givare uttrycker mer tvekan att donera igen när de tillfrågas igen 1 månad efter donation (Short-term side effects and attitudes towards second donation: A comparison of related and unrelated haematopoietic stem cell donors, *J Clin Apher.* 2017 Aug 18, Epub ahead of print).

**Isabelle Magalhaes** (Stockholm) intresserar sig för CD19-chimär antigenreceptor (CAR) T-cellimmunoterapi, som ju har visat lovande resultat vid behandling av avancerade B-cellmaligniteter. Eftersom T-celldefekter är vanliga hos patienter med KLL jämfördes T-celler från dessa patienter med friska givare (HDs) och därefter CD19 CAR T-cellerna som framställdes av patienter och HD. Trots initiala skillnader vid jämförelse av fenotypen av cirkulerande T-celler hos patienter med KLL och

HD, uppvisade CD19 CAR T-cellerna som framställdes av patient- eller HD-celler en liknande fenotyp (effektorminne eller terminalt differentierad), båda var specifikt aktiverade och dödade CD19 målceller och utsöndrade cytokiner (dvs IL-2, TNF och IFN- $\gamma$ ). Frekvensen av CD19 CAR-T-celler som producerar IFN- $\gamma$  var signifikant högre i celler producerade från patienter jämfört med de som framställdes från HD. Vidare visade data att den polyfunktionella profilen av CD19 CAR T-celler

modulerades på olika sätt av CD19 K562-celler och autologa B-celler. Den ökade IFN- $\gamma$ -produktionen av CD19 CAR T-celler som producerats från patienter med KLL efter in vitro-stimulering, kan, om detta också är fallet in vivo, bidra till en högre risk för cytokinfrisättningsyndrom hos patienter (CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells From Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Display an Elevated IFN- $\gamma$  Production Profile, *J Immunother.* 2018 Jan 8, Epub ahead of print).

**Cecilie Blimark** (Göteborg) presenterar information om patienter i Svenska myelomregistret diagnostiserade mellan 2008 och 2015, inklusive uppgifter om förstahandsbehandling fram till 2014, med uppföljning fram till december 2016. Basdata var tillgängliga med 97 % täckning på 4904 patienter (medianålder 71 år, 72 % var 65 år eller äldre) och ettårig uppföljning av 3588 patienter med symtomatisk sjukdom (92 % av patienterna som ursprungligen rapporterades). Den åldersjusterade förekomsten var 6,8 myelomfall per 100 000 invånare och år. Bland de initialt symptomatiska patienterna ( $n = 3\ 988$ ) hade 77 % osteolytiska lesioner eller kompressionfrakturer, 49 % hade anemi, 18 % nedsatt njurfunktion och 13 %

hyperkalcemi. Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation gavs till 77 % av patienter upp till 66 år och till 22 % av patienter 66-70 år. Under studietiden erhöll 68 % bortezomib, talidomid och/eller lenalidomid som en del av förstahandsbehandlingen, en ökning från 31 % 2008 till 81 % 2014. Medianöverlevnad för patienter 65 år eller yngre var 7,7 år och 3,4 år för de 66 år och äldre. Patienter som diagnostiserats med myelom de senaste åren hade signifikant högre nivåer av komplett eller mycket bra partiell remission ( $p < 0,05$ ) och med en signifikant högre överlevnad; HR på 0,84 (95 % CI 0,77-0,92;  $p < 0,05$ ). Det noterades en liten, men signifikant överlevnadsförmån hos patienter som behandlades på

universitetssjukhus (HR 0,93; 95 % CI 0,87-0,99,  $p < 0,05$ , Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry (SMR), *Haematologica.* 2017 Dec 7, E-pub ahead of print).

**Mehdi Osooli** (Malmö) har utfört en studie vars syfte var att undersöka ledkirurgi och överlevnad bland personer med svår hemofili med särskild tonvikt på tillgång till profylax under de första åren av livet. Deltagande hade svår hemofili A eller B och behandlades i Malmö från 1960-talet och framåt. Tid från födsel till ledkirurgi analyserades för deltagare negativa för faktorchämmare och som var levande år 2000. Överlevnad i hela kohorten med svår hemofili jämfördes med Sveriges allmänna manliga befolk-

ning och ett urval personer med svår hemofili från Storbritannien (UK). Sammantaget inkluderades 167 patienter, varav 106 (63,5 %) hade fullständiga uppgifter om ledkirurgi. Bland de som föddes före 1970, 1970-1979 och  $\geq$  1980 hade 37 %, 21 % och 0 % behövt sin första ledkirurgiska operation vid 30 års ålder. Det fanns inga sekundära ledkirurgiska operationer rapporterade i kohorterna födda  $\geq$  1970. Personer med allvarlig hemofili och negativa för HIV behandlade i Malmö har uppnått ungefär samma

överlevnad som hos den allmänna manliga befolkningen i Sverige och lever något längre än personer med svår hemofili från UK. Tidig start av profylaxbehandling, även om den är kostsam, har således markant förbättrat överlevnad och radikalt minskat behovet av ledkirurgi hos personer med svår hemofili (Surgery and survival in birth cohorts with severe haemophilia and differences in access to replacement therapy: The Malmö experience, *Haemophilia*. 2017;23:e403-e408).

**Monika Klimkowska** (Stockholm) har arbetat utifrån antagandet att personer med Gaucher-sjukdom (GD) har en makrofagproliferation och -störning som modulerar lokala inflammationsrelaterade fenomen inklusive angiogenes i benmärgen (BM). BM biopsier från 11 obehandlade GD-patienter och 36 kontroller undersöktes avseende morfologi och angiogenesassocierade egenskaper. Dessa omfattade mikrovaskulär densitet, (MVD), kärlstruktur och pericyttäckning, uttryck av VEGF-A och angiopoietiner (ANG-

PT1 och 2). I GD BM var cellulariteten högre och Gaucher celler (GC) grupperade i sammanhängande men dåligt avgränsade områden, vilket ledde till oregelbundna öar med normal hematopoes. MVD var 2,6 gånger högre i GD-märgar jämfört med kontroller ( $p < 0,001$ ). I GC-rika områden var MVD 1,4 gånger högre ( $p = 0,026$ ), och kärlkitekturen var onormal jämfört med GC-fattiga områden. MVD korrelerade med BM-cellularitet, särskilt i GC-rika områden. Dessutom var  $30 \pm 17$  % av GD BM-kärl pericytbelagda, signifikant

färre än hos kontroller ( $48 \pm 16$  %,  $p < 0,001$ ). Uttrycket av ANGPT1 och 2 var signifikant högre i GD BM-kärlväggar än i kontroller (7,2- och 13,2 gånger högre), medan VEGF-uttryck var 20 gånger lägre ( $p < 0,05$  för alla). Således visar human GD BM ökad angiogenes med defekt pericytbeläggning och skev VEGF/ANGPT1 och 2 balans, antagligen relaterad till lokal ackumulering av GC (Aberrant bone marrow vascularization patterns in untreated patients with Gaucher disease type 1, *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:54-59).

## Nya medlemmar

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

Ordinarie: ST-läkare Maria Andersson, Örnsköldsviks sjukhus, ST-läkare Johanna Borg Bruchfeld, Falu lasarett, ST-läkare Deborah Boström, Sundsvalls Sjukhus, ST-läkare Lisa Forsgren, Skellefteå lasarett, ST-läkare Magdalena Johansson, Skellefteå lasarett, ST-läkare Niklas

Landberg, SUS, ST-läkare Daniel Moreno Berggren, Akademiska Sjukhuset, ST-läkare Joanne Silan, SUS, ST-läkare Linda Westman, Sundsvalls Sjukhus.

Associerade: Rikard Bönström, Nordic InfuCare - IMM, Olga McLeod, Diaceutics Ltd. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)

# Avhandlingar

**Bianca Tesi** (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Genetic Studies of Susceptibility to Inflammation, Autoimmunity, and Hematological Malignancy". Avhandlingen består av 6 delarbeten där Bianca är förste författare av dem alla. Studierna i avhandlingen utnyttjar den senaste utvecklingen inom DNA-sekvenseringsteknologi och en ökad förståelse för genetisk variabilitet för att utforska den genetiska arkitekturen och det fenotypiska spektrumet vid hemofagocytisk lymfocytos (HLH). Vidare belyses genetiska faktorer bakom autoimmunitet och hematologiska maligniteter i utvalda familjer. Som vanligt hittar du avhandlingen i sin helhet på hemsidan, <http://www.sfhem.se/avhandlingar-hosten-2017>.

Familjär HLH (FHL) är ett allvarligt hyperinflammatoriskt tillstånd, genetiskt heterogent, orsakad av defekt perforinmedierad lymfocytotoxic aktivitet. I delarbete I användes en sekvenseringspanel som täcker 12 HLH-relaterade gener hos 58 prospektiva patienter med HLH och man uppnådde en molekylär diagnos i 22 fall (38%). I delarbete II visar Bianca att perforinbrist på grund av bialleliska PRF1 missense-varianter är associerade med bred intrafamiljär variabilitet och olika klinisk presentation som inte uppenbart är relaterat till HLH, såsom Hodgkin lymfom. Med hjälp av exom-sekvensering identifierades i delarbete III bialleliska patogena varianter i IFNGR1 respektive IFNGR2 hos två patienter med HLH och disseminerad mykobakteriell infektion. Tidigare studier har visat att HLH-patologi i stor utsträckning drivs av IFN- $\gamma$ . De aktuella resultaten talat istället för förekomsten av IFN- $\gamma$ -oberoende mekanismer för utveckling av HLH.

I delarbete IV upptäcktes bialleliska kodande och icke-kodande varianter i RAB27A, genen som är ansvarig för Griscelli syndrom typ 2 (GS2), i fem orelaterade patienter med atypisk HLH, normal pigmentering och en funktionell defekt tydande på FHL. En komplex strukturell variant som stör transkriptionsstartsiten (TSS) för ett RAB27A-transkript delades bland patienterna. Vidare visades att det störda TSS används mindre av melanocyter jämfört med lymfocyter, vilket förklarar bristen på hypopigmentering hos dessa patienter vilket annars är typiskt vid GS2.

I delarbete V rapporteras den positiva effekten av hematopoietisk stamcellstransplantation hos en 14-årig pojke med LRBA-brist och en sjuårig historia av allvarliga autoimmuna störningar. Slutligen i delarbete VI avslöjas medfödda heterozygota missense-varianter i SAMD9L,



en gen som belägen på 7q21, i två familjer där flera individer drabbats av cytopeni, immunbrist, MDS med cytogenetiska aberrationer av kromosom 7 och neurologisk sjukdom. Bianca kunde visa en "gain-of-function" (GOF) effekt av dessa mutationer, ledande till en hämmad cellproliferation. Dessa SAMD9L GOF-varianter förlorades i MDS-celler och hematopoietisk mosaicism noterades ofta bland mindre drabbade bärare.

Sammantaget ger avhandlingen en ökad förståelse för HLHs fenotypiska och genetiska spektrum. Den visar effekten av högkvalitativ sekvensering vid diagnostik av individer som drabbats av allvarlig inflammation, autoimmunitet och hematologiska malignitet, samt framhäver SAMD9L som en viktig gen för reglering av hematopoietisk cellproliferation.

I nästa OHE kommer du att kunna ta del av avhandlingar från Khadija Abdulkarim (Kungälv/Göteborg) och Christian Scharenberg (Skövde/Stockholm), som disputerar efter detta nummers pressläggning. **Om du själv skall disputera eller om du är handledare för en doktorand som skall disputera – hör av dig så rapporterar jag i OHE och lägger ut på hemsidan**

[jan.samuelsson@regionostergotland.se](mailto:jan.samuelsson@regionostergotland.se)

# Hematologiskt Kalendarium

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

## Studiegruppsmöten

7/3	Svenska ALL gruppen	Arlanda
12-13/4	Nordiska MDS gruppen	Köpenhamn
18/4	Svenska KLL gruppen	Clarion Sign Stockholm
23-24/4	Nordiska KML gruppen	Helsingfors
24/5	Svensk-norska BMT gruppen	Arlanda
31/5-1/6	Styrgruppsmöte Svenska Mastocytosgruppen	Noors slott, Uppsala

## SK-kurser

14-16/3	Cytostatika	Rosersbergs slott
23-25/4	ALL/KML	Sigtunahöjden, Sigtuna
1-3 oktober	MPN	Umeå

## 2019

januari	Hemapatologi	tbd
april	KLL	tdb

# medicininstruktioner.se

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

Instruktionsfilmer inom **BLODSJUKDOMAR**  
– **BLÖDARSJUKA, BLODPROPP, CANCER**

Mer än 40 behandlingsområden



**Beställ kostnadsfria påminnelsekort:**  
[info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)

**Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt**

**Medicininstruktioner Sverige AB**  
031-779 99 87 · [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)



medicin  
instruktioner.se

## 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](http://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](mailto:infoavd@sanofi.com). Datum för senaste översyn av produktresumén: 10/2017. SASE.PLE.17.09.0287a(1)\_OKT 2017

 **mozobil®**  
(plerixafor)

**SANOFI GENZYME**   
Sanofi AB | Box 30052, 104 25 Stockholm | [sanofi.se](http://sanofi.se)