

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2018 årgång 30



Rapporter från EHA

SFH:s relation till Läkarsällskapet

Koagulationsforskning på Danderyds sjukhus

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNÄ* 2,3

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

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



*Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom ^{†1}len = lenalidomid, dex = dexametason ^{‡1,9}mån för placebo+len+dex. ^{§47%} i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen. [¶]Doseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se 2. www.tlv.se 3. www.janusinfo.se 4. Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttallet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Begränsad subvention: Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 12 december 2017. Takeda Pharma AB, Björnstigen 87, 169 03 Solna, 08-7312800, www.takeda.se.



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, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Foto framsida: Stockholmsmässan

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

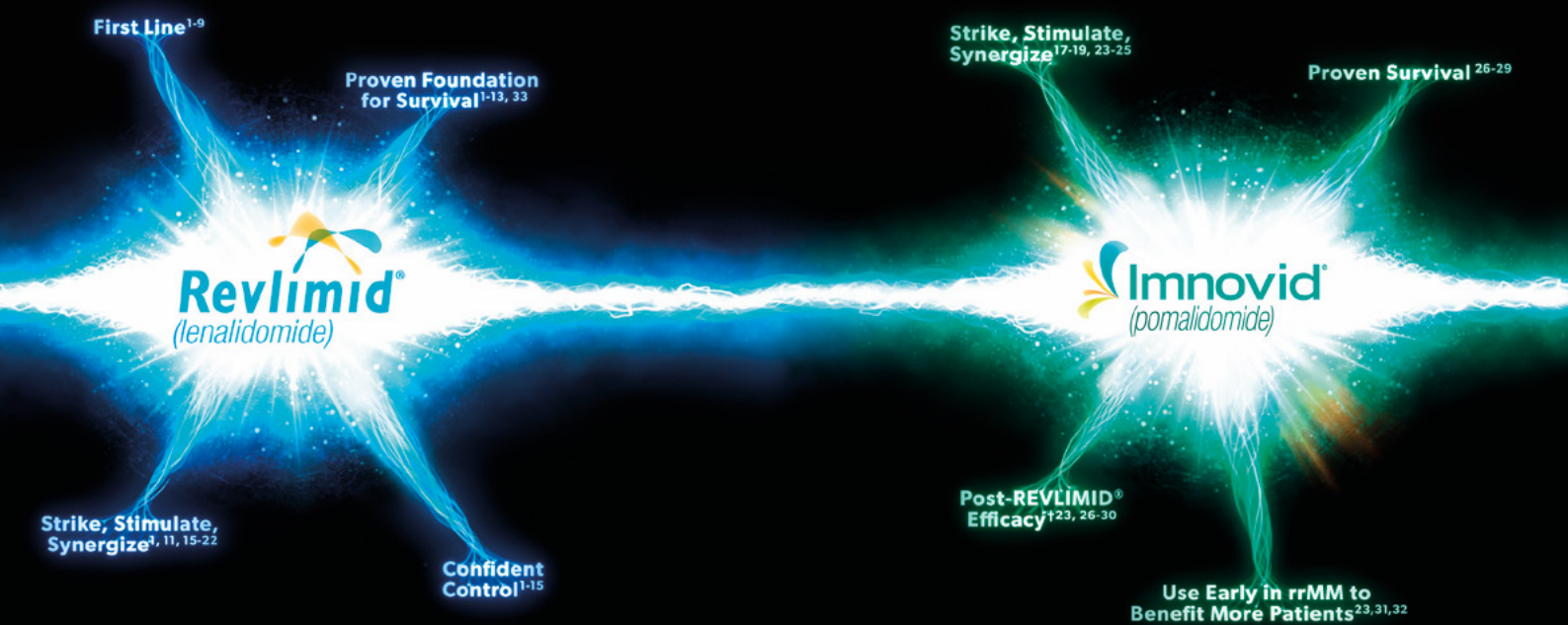
SFHs organisationsnummer 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Kallelse till årsmöte	8
Valberedningens förslag på nya styrelseledamöter	8
SFH:s relation till Läkarsällskapet	9
National societies - samverkan genom EHA	10
EHA	11
Rapport från EHA	25
Kalendarium	26
Rapport från ESH:s MPN konferens	27
The Hellstroms	31
Koagulationsforskning på Danderyd	33
Nya medlemmar	36
Avhandlingar	38
Aktuella artiklar	40



IMiDs – En del i myelombehandlingen



1. REVLMID [Summary of Product Characteristics]. Stockley Park, United Kingdom: Celgene Europe Limited; 2018. 2. Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-1791. 3. McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-1781. 4. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1759-1769. 5. Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014;371(10):906-917. 6. Durie BC, Hoering A, Abidi MH, et al. Lancet. 2017;389(10068):519-527. 7. Attal M, et al. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-1320. 8. Holstein SA, et al. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e442. 9. Facon T, et al. Blood. 2018;131(3):301-310. 10. Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2009;23:2147-2152. 11. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Blood Cancer J. 2014;4:e257. 12. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2015;372(2):142-152. 13. McCarthy PL, et al. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289. 14. Weisel K, et al. Leuk Lymphoma. 2017;58(1):153-161. 15. Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007;357:2123-2132. 16. Kotta V, et al. J Hematol Oncol. 2009;2:36. 17. Borrello I. Leuk Res. 2012;36(suppl 1):S3-12. 18. Hayashi T, et al. Br J Haematol. 2004;128:192-203. 19. Gorgün G, et al. Blood. 2010;116(17):3227-3237. 20. Brissot E, et al. Leukemia. 2015;29(10):2098-2100. 21. Cheng M, et al. Cell Mol Immunol. 2013;10(3):230-252. 22. Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007;357:2133-2142.

23. IMNOVID [Summary of Product Characteristics]. Stockley Park, United Kingdom: Celgene Europe Limited; 2018. 24. Sehgal K, et al. Blood. 2015;125(26):4042-4051. 25. Rychak E, et al. Br J Haematol. 2016;172:889-901. 26. San Miguel JF, et al. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-1066. 27. San Miguel JF, et al. Haematologica. 2015;100(10):1334-1339. 28. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2015;100(10):1327-1333. 29. Moreau P, et al. Leuk Lymphoma. 2016;57(12):2839-2847. 30. Paludo J, et al. Blood. 2017;130(10):1198-1204. 31. Raab MS, et al. Br J Haematol. 2016;175(1):66-76. 32. Kumar S, et al. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-874. 33. Facon T, et al. Blood. 2013;122:2.

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 nylagrad multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellssymtom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med reciderande eller refraktärt mantelcellssymtom. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellssymtom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboemboli och arteriell tromboemboli 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 antieoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativ 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 allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboemboli. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction"). Förvärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. Avstötning av transplanterade organ. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkor 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2018-06-29.

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Imnovid® (pomalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg ATC kod: L04AX06

Indikation: Imnovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Komplet blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga. Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancer screening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symptom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symptom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativ eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem. Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumoni har observerats. Noggrann utvärdering av patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom ska ske för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Avbryt behandlingen under utredning av dessa symptom. Leverstörningar har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månadernas behandling och därefter när det är kliniskt indicerat. Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infekterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. Interaktioner: Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid, ska pomalidomid dosen sänkas med 50 %. **Biverkningar:** De oftast rapporterade biverkningarna har varit anemi, neutropeni, trombocytopeni, trötthet, pyrexia, perifera ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, herpes zoster, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser, yrsel och förvirringstillstånd, interstitiell lungsjukdom, inklusive fall av pneumoni, angioödem och svåra kutana reaktioner, inklusive SJS, TEN och DRESS, leverstörningar, förskräckningar, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse, blödningshändelser som näsblod, intrakraniell blödning och magtarmblödning har rapporterats med pomalidomid. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 14 kapslar. Finns i styrkor 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2018-07-11.

Ledare



Den största fackliga frågan för SFH framöver torde bli den framtida relationen till Svenska Läkaresällskapet (SLS), vilket Hans Hägglund och Erik Ahlstrand skriver om i detta nummer. Frågan har uppmärksamats av SOF, se ledare i nr 3 av deras tidning http://onkologi.org/wp-content/uploads/2018/06/sof_3-18_ma.pdf. Som SOF påpekar handlar det ytterst om ett ställningstagande om våra föreningar ska fortsätta vara sektioner inom SLS. En av konsekvenserna av modellen är att medlemsavgift i SLS betalas av specialistföreningarna i relation till antalet läkare bland medlemmarna. Röstetal och dylikt i SLS baseras sedan på antalet medlemmar. SOF kommer att fatta ett beslut i samband med onkologidagarna i Stockholm 2019. Vår styrelse är positiva till förslaget och kommer att ta upp frågan under utbildningsdagarna i Umeå. Jag delar personligen SOF:s uppfattning att huvudfrågan blir om den kostnad för SFH som fortsatt medverkan i SLS kommer att innebära uppvägs av att vi via SLS bäst kan driva de frågor som är viktiga för vår profession och för våra patienter. Alla SFH:s läkarmedlemmar uppmanas delta i diskussionen och fortlöpande följa information från vår nuvarande och kommande styrelse i frågan.

Lite förvånande var det jämförelsevis få svenska deltagare på EHA trots att mötet gick i Stockholm och inte sammanföll med midsommarhelgen. Glädjande låg antalet vetenskapliga bidrag på samma nivå som tidigare år, och var av hög kvalitet. Du kan läsa både en kongressrapport från Christian Kjellander och en sammanfattning av de svenska presentationer jag hade förmånen att ta del av. Som vanligt en ursäkt till de forskare som jag inte hittade i programmet eller som hade hunnit lämna sin poster. EHA:s hemsida är tyvärr exceptionellt dålig när det gäller att söka på Sverige som sökparameter. När du läser detta har ansökningstiden till ASH gått ut, vi hoppas på fina presentationer även där.

SFH har en fortsatt ambition att lyfta fram koagulationsforskningen i Sverige. Nu kan du läsa två artiklar om intressanta studier som pågår på Danderyds sjukhus i Stockholm. Anna Ågren beskriver sin forskning som fokuserat på olika aspekter av fibrinolysens funktion inom koagulation, samt experimentella och kliniska studier för utvärdering av olika "bedside metoder" för hemostas, främst tromboelastografi (TEG) och rotations tromboelastometri (ROTEM). Charlotte Thålin studerar den välkända kopplingen mellan cancer och venös tromboembolism (VTE). På Danderyds sjukhus har man sett att upp till 1/10 patienter som får diagnosen VTE visar sig få en cancerdiagnos inom två år. Neutrofiler utsöndrar sitt kärninnehåll i nätknande strukturer av DNA, så kallade neutrophil extracellular traps (NETs). Mycket talar för att NETs kan bidra till det hyperkoagulativa tillstånd som kännetecknar cancer.

I nästa nummer av OHE är tanken att återuppta artikelserien om den hematologiska verksamheten på olika centra i landet. Om du har intressanta projekt, små som stora, på din klinik som du skulle vilja berätta om – hör av dig!

Slutligen hoppas redaktionen och styrelsen att vi blir många som kan umgås och utbyta erfarenheter på våra utbildningsdagar i Umeå. Programmet borgar som vanligt för ett högt utbildningsvärde.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

A hand in a white lab coat is pressing a yellow button with a stylized human figure logo on a machine. The machine has a grid of buttons numbered 68 to 78. Above the grid is a sign that says 'ORR'.

Nu med subvention!*

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

VENCLYXTO för behandling av KLL. Nu med subvention!*

VENCLYXTO, den första BCL-2-hämmaren som godkänts i Europa, ingår från och med 1 maj 2018 i den svenska läkemedelsförmånen enligt ett beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

*Subventionen gäller endast VENCLYXTO i monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter; - med 17p-deletion eller TP53-mutation som olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare, -utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunoterapi och en B-cellsreceptorhämmare.

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 kemoimmunoterapi. **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 tolerar 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 22 mars 2018. För fullständig information, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) till vuxna patienter; med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor(BCR)-hämmare eller patienter utan en 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunoterapi och en BCR-hämmare.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter

Från ordförande



Fortbildningsdagarna i Umeå kommer närmare. Årets program är utmärkt och jag vill rekommendera alla som har möjlighet att delta, samt be om er hjälp att uppmuntra sköterskorna att anmäla sig. Mötet ger oss möjlighet att diskutera viktiga frågor, utbyta erfarenheter och "nätverka" för att fortsätta att utveckla hematologin.

Bakom oss ligger en sommar med en värmebölja som manar till eftertanke. Äldre, sjuka och mindre barn har varit särskilt utsatta. Läkemedelsrum har utrustats med kylanläggningar, patienterna har krävt ett särskilt omhändertagande och personalen har kämpat tappert med såväl värmen som vårdplatsbristen. Frågan är hur vi som förening kan dra vårt strå till stacken när det gäller den globala uppvärmningen? En åtgärd vi alla kan vidta är att välja tåg istället för flyg till utbildningar, möten och kongresser, och när det gäller mer avlägsna destinationer fundera över alternativa lösningar till deltagande på plats.

Det här är de sista "Från ordförande" som jag skriver under min mandatperiod, efter mötet i Umeå lämnar jag med varm hand över ordförandeskapet till Per-Ola Andersson. När sittande styrelse startade sitt arbete tog vi fram 2 mål, det första att under en 3-års period "pilota" gemensamma fortbildningsdagar med sköterskorna och det andra att starta en nationell chef- och ledarskapsutbildning för hematologer och onkologer. Första gemensamma fortbildningsdagarna i Västerås blev framgångsrika och chef- och ledarskapsutbildningen är fulltecknad.

Det är en förmån att som hematolog bevittna den medicinska revolution som pågår. Utvecklingen sedan den första tyrosinkinashämmaren introducerades - den enskilt viktigaste händelsen inom hematologin - för drygt 15-år sedan kan upplevas som trög. Det som händer nu, inte minst inom immunterapi, kommer dock att förändra behandlingen av cancerpatienter för all framtid. Om ytterligare 15 år kommer med stor sannolikhet den sedvanliga behandlingen med kemoterapi och strålning i stort sett ha ersatts med målinriktade behandlingar, genterapi samt cell- och immunterapi som utnyttjar vårt immunförsvar istället för att som idag bryta ner det. Allvarliga biverkningar kommer förhoppningsvis vara ett minne blott, cancerpatienter kommer att i större utsträckning behandlas polikliniskt och/eller i hemmet, den palliativa vården och rehabilitering blir allt viktigare och ännu fler patienter kommer att överleva sin cancersjukdom.

CAR-T är på väg in i den kliniska vardagen. Behandlingen utgör startskottet för mer avancerade terapier. Det väcker nya frågor och utmanar dagens system, inte minst på grund av den förväntade kostnaden. Introduktionen av cellterapi kommer att innebära att regelverk, logistik, affärs- och ersättningsmodeller behöver utvecklas. Ett ännu större samarbete mellan myndigheter, akademi, sjukvård och industrin kommer att krävas. Forskare, kliniker, chefer, politiker och övriga beslutsfattare behöver ta ett nationellt ansvar för den positiva utveckling vi bevittnar, för att säkerställa att våra gemensamma resurser används på bästa sätt.

Avslutningsvis vill jag tacka för förtroendet som föreningens ordförande. Jag är tacksam för samarbetet inom föreningens styrelse, särskilt vill jag tacka Erik Ahlstrand (Örebro), Marie Lindgren (Kalmar), Beta Tomaszewska-Toporska (Lund) och Tomas Erger (Linköping) för stimulerande och utvecklande diskussioner samt OHEs redaktör Jan Samuelsson (Linköping) för det viktiga arbetet med medlemstidningen.

Jag önskar den nya styrelsen all framgång och ser fram emot att följa det framtida arbetet inom SFH.

It's fine to celebrate success, but it is more important to heed lessons of failure – Bill Gates

Bästa medlem!

Du inbjuds härmed till årsmöte i Svensk Förening för Hematologi

Torsdagen den 4:e oktober 2016 kl 17:00
Umeå Kulturhus, Väven, Umeå

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

Välkomna!

Hans Hägglund och Erik Ahlstrand

Valberedningens förslag till nya styrelseledamöter

SFHs valberedning är klara med sina nomineringar till årsmötet i Umeå. Det handlar denna gång om posterna skattmästare-elect (1+2=3år), övrig ledamot (3 år) samt revisorer x 2 (väljs för bara 1 år i taget).

- §6 *Skattmästare-elect*: Caijsa Jönzén, Hudiksvall. Caijsa är specialist i hematologi, överläkare vid hematologisektionen, Medicinkliniken i Hudiksvall.
Övrig ledamot: Katarina Nordfjäll, Östersund. Katarina är disputerad i Umeå, specialistläkare vid hematologisektionen, Medicinkliniken i Östersund.
- §7 *Revisor (omval)*: Per Axelsson
Revisor (omval): Kristina Carlson
- §8 Styrelsens förslag; Martin Höglund (omval), Birgitta Lauri (omval) och Gunnar Juliusson (omval)

För SFHs valberedning
Martin Höglund
Akademiska Sjukhuset

Vad händer med frågan angående sektionernas medlemskap i SLS?

SFH är sedan föreningens bildande en sektion inom SLS. Det pågår sedan en tid diskussioner att förändra SLS medlemsstruktur så att alla SLS sektioners medlemmar blir medlemmar i huvudföreningen SLS. Argumenten som framförs av SLS är att det skulle stärka den organisatoriska demokratin, öka trovärdigheten och stärka professionens röst i samhället samt att bedriva mer sektionsövergripande aktiviteter. Detta skulle även innebära att läkare som är medlem i SFH automatiskt är medlem i SLS och att SFH betalar en medlemsavgift till SLS baserad på antalet läkarmedlemmar. För mer information se SLS hemsida, https://www.sls.se/globalassets/sls/information-om-sektionsmedlemsfragan_jan2018.pdf.

SFHs styrelse har tillsammans med blivande ordförande och sekreterare efter att ha vägt för- och nackdelar mot varandra ställt sig positiva till den föreslagna förändringen av medlemsstrukturen. Vid SLS fullmäktigemöte i maj 2018 röstade vi därför för ett inriktningsförslag att sektionerna ska bli huvudsakliga medlemmar i SLS. Detta för att i ett nästa steg diskutera frågan i Umeå på medlemmarnas timme och då rösta om huruvida SFH ska vara med i den nya organisationen eller inte. Dvs hur vi som förening ska rösta för ett beslut i maj 2019 när frågan ånyo tas upp vid fullmäktigemötet. Idag står det i våra stadgar §3 att styrelseledamot skall och föreningsledamot bör vara medlem av Svenska Läkaresällskapet. I den fortsatta planen skulle den nya organisationen gälla från och med 1 juli 2019.

Vad hände vid SLS fullmäktigemöte i maj 2018?

Vid fullmäktigemötet bordlades beslut om inriktningsförslaget. Fullmäktige beslutade istället att en arbetsgrupp ska utses med representanter från sektionerna och kansliet, med uppdrag att föreslå stadgeändringar, inklusive följdändringar i sektionernas stadgar, som möjliggör att SLS organisationsstruktur förändras i mer demokratisk riktning.

Under hösten 2018 kommer arbetsgruppens förslag på förändrad medlemsorganisation att skickas ut på remiss. Ett omarbetat förslag efter remissrundan skickas sedan ut till sektionerna i början av nästa år för att behandlas på ordinarie eller extra insatta sektionsårsmöten. Sektionerna ges därmed möjlighet att under våren 2019 anta förslag till följdändringar i sina stadgar och därmed avgöra om de vill vara en del av den nya organisationen. Slutligen, vid fullmäktige 2019

lägger nämnden fram en proposition för beslut om SLS nya stadgar inklusive följdändringar för normalstadgar för SLS sektioner, sektionsavgifter och annat som krävs för att en organisationsförändring ska kunna träda ikraft.

Hur kommer SFH att fortsatt arbeta med frågan?

Mer information i frågan kommer att ges under medlemmarnas timme under fortbildningsdagarna i Umeå. Därefter kommer den nya SFH-styrelsen under våren att behandla remissen med förslag på förändrad organisation. Därefter behöver SFHs medlemmar avgöra om sektionens vill vara en del av den nya organisationen eller inte.

Vilka är de möjliga konsekvenserna för SFH av att vara medlemmar eller inte?

Om SFH bestämmer sig för att inte vara en del av SLS kommer vi sannolikt bli en fristående förening med egna medlemmar. Sektionen ställer sig också utanför möjligheten att besvara remisser och på andra sätt stå utanför möjligheten att påverka som sektion. Det kan sannolikt innebära att de enskilda hematologer som väljer att vara medlemmar i SLS kommer att representera hematologin i Sverige.

Lite fakta

Svenska Läkaresällskapet (SLS) har sin bas i 68 sektioner och består av ca 11 000 medlemmar.

SLS sektioner kan historiskt härledas till framväxten av olika läkarspecialiteter och dateras tillbaka till 1905 i SLS historia.

Enligt stadgarna bedrivs SLS huvudsakliga verksamhet inom dess sektioner, som har till uppgift att bevaka och främja forskning, utbildning och utveckling inom sina respektive ämnesområden.

Sektionerna utser ledamöter till SLS högsta beslutande organ, fullmäktige.

Sektionsindelningen baseras enligt stadgarna på ämnesområden som vunnit allmänt erkänd självständig ställning. Ca 25 miljoner kronor utdelas årligen till SLS medlemmar i form av forskningsanslag, stipendier och resebidrag.

Om samtliga medlemmar i sektionerna blir medlemmar i SLS samlas ca 40 000 medlemmar.

Hans Hägglund och Erik Ahlstrand

Jonas Mattsson flyttar till Toronto



Efter en lång process i mycket hård konkurrens börjar Jonas 1 januari 2019 sitt nya arbete på Princess Margaret Cancer Center i Toronto. Centret är det största i Kanada och anses vara ett av de fem bästa cancercentra i världen. Här arbetar världsledande forskare och kliniker som har gjort betydande upptäckter inom cancerbiologi, teknik, och behandling av cancer. Transplantationsprogrammet blir ett av de största i världen med på sikt över 300 allo-SCT per år. Jonas blir Professor vid University of Toronto och tar över "the Gloria and Seymour Epstein Chair in Transplantation and Cell Therapy" efter Armand Keating. Detta är ytterligare ett gott exempel på att svensk sjukvård och forskning håller hög klass. Jonas poängterar att han inte kunnat få denna tjänst utan alla goda samarbeten med andra svenska forskare och kliniker genom åren. SFH lyfter på hatten för Jonas och vi kan alla återigen känna oss stolta över svensk hematologi.

National societies dinner

EHA organiserade under mötet i Stockholm en "National societies dinner" där ordförande från respektive hematologförening i Europa samt ordförande i ST-utskottet var inbjudna. Då Thomas Erger inte kunde närvara (vår ordförande i ST-utskottet) fick jag nöjet att representera hematologer under utbildning från Sverige.

Först på agendan var "EHA's Medical Education Program, updates and new development". På EHAs learning center finns ett ständigt växande utbud som väl täcker EHA-curriculum. Här kan man göra frågor inom olika ämnen, få veta hur man ligger i förhållande till förväntad kunskapsnivå, länkas till kunskapskällor, ansöka till Master class och mycket mera. Väldigt inspirerande, borde sannolikt på något sätt inkorporeras i hematologi-ST i Sverige.

Specialistentamen skrevs för andra året i rad nu på EHA-mötet i Stockholm. Vi fick veta lite om förra årets tentamen i Madrid. Det var 100 flervalsfrågor som skulle besvaras på 2,5 h. Medelåldern var 35 år och 81 % av de 64 tenterande fick godkänt resultat. Man bedömde resultaten som homogena mellan länder. I år var det ännu fler som skrev provet. Det ligger mycket arbete bakom utformningen av denna tentamen. Man har samlat in frågor från många centra som sedan valideras och granskas. Man har även besökt andra föreningars europeiska tentamina t ex inom kardiologi, urologi och intensivvård.

I Schweiz, där man länge haft både en obligatoriskt skriftlig och muntlig specialistentamen i hematologi, har man nu som ett pilotprojekt ersatt den skriftliga tenta-

men med EHA:s tentamen. Någonting vi kanske skulle sikta mot även i Sverige?

Vi fick höra om "Lobbying for hematology" ett omfattande arbete som EHA gör för att lyfta hematologins frågor på ett europeiskt politiskt plan. Man arbetar också för att öka tillgången på dyra läkemedel i mindre bemedlade europeiska länder.

För att öka antalet medlemmar i EHA har man i Spanien genomfört ett försök till ett subventionerat kombinerat medlemskap i spanska hematologföreningen och EHA. På detta sätt ökade man förra året antalet spanska medlemmar i EHA till 580 st, en ökning med 50 %. Man hade en kombinerad medlemsavgift på 165 euro per år (jämfört med tidigare 235) där mestadels EHA och även lokala föreningen bidrog med rabatten.

Kvällen avslutades med en interaktiv diskussion på ämnet "building the network", alltså hur kan vi lära oss av varandra, samarbeta bättre i Europa och vad kan EHA kan göra för att underlätta detta? Det kom flera bra förslag bl.a om kortare utbyten mellan sjukhus och även känslosamma vädjanden från flera länder angående detta med bristande tillgång till modern hematologisk behandling.

En supertrevlig kväll som avslutades med att vi bestämde att vi borde ses mycket oftare. Väntar spánt på inbjudan till Haag.

Sigrun Einarsdottir, Sahlgrenska
SFHEMs ST-utskott



Multivariate Cox regression

	HR
Region group 3	ref
Region group 2	0.72
Region group 1	0.58
aalPI ≥ 2	2.21
Age	1.09

Svenskt på EHA

Lymfoida maligniteter (ALL, HL, NHL, KLL, myelom)

Kristina Sonnevi (Stockholm) presenterade data från Svenska Lymfomregistret i syfte att jämföra överlevnad vid DLBCL hos de äldre i förhållande till behandlingssintensitet.

Vidare jämfördes behandlingsskillnader i olika sjukvårdsområden. Totalt identifierades 799 patienter ≥ 80 år; 47 % var män och 53 % kvinnor. Vid diagnos noterades åldersjusterat internationellt prognostiskt index (aalPI) ≥ 2 hos 49 % och bulky sjukdom hos 20 %. Patienter behandlade med antracyklinbaserad behandling med kurativ avsikt (R-CHOP-21, R-CHOP-14, R-CHOEP) uppvisade signifikant bättre överlevnad med en HR på 2,5 (95 % CI 2,2-3,0) jämfört med patienter behandlade med palliativa behandlingar eller ingen kemoterapi alls. I den regionala analysen behandlade två regioner en relativt stor andel av sina äldre patienter med kurativ intention (58 % totalt) medan tre regioner visade en lägre andel (43 %

totalt) och en region avviker med en väsentligt lägre andel (33 %). Dessa behandlingsskillnader var mycket signifikanta ($p < 0,001$). OS var också signifikant bättre i de mer intensiva regionerna jämfört med de mindre intensiva och den minst intensiva regionen, HR 1,3 (95 % CI 1,1-1,6) och HR 1,5 (95 % CI 1,2-1,9). I denna stora, rikstäckande befolkningsbaserade studie visas således att

även patienter över 80 års ålder drar nytta av antracyklinbaserad behandling med kurativ avsikt.

Elsa Brånvall (Stockholm) undersöker statiner där in vitro-data föreslår flera nedströms effektmekanismer som hämmar cancercellsignalering och tillväxt. Det finns också in vitro-bevis för inhiberat MIP-1 α -uttryck vid MM, vilket tyder på en potentiell skyddande roll mot MM-progression. Vid lymfom finns däremot in vitro-data som antytt att statiner kan inhibera rituximab's bindning till CD20. Den aktuella studien syftade till att bedöma om

statin användning kring diagnos och initial behandling förändrar lymfom/MM-specifik överlevnad totalt eller i subtyper. Genom att använda de svenska befolkningsbaserade nationella hälsovårdsregistren lokaliserades 20.464 patienter med lymfoida neoplasmer: 12.865 med NHL, 3.279 med KLL och 4.323 med MM. Sammantaget använde 20 % statiner vid tidpunkten för diagnosen. Bruk definierades som ett expedierat recept inom 6 månader före eller efter diagnos. Simvastatin stod för 83 % av statinbruk; 68 % använde måttlig intensitet och endast 4 % använde statinbehandling med hög intensitet.

Statin-användning före diagnos associerades inte med förändrad lymfomspecifik död bland patienter med NHL (HR: 0,95 (95 % CI: 0,85-1,07)), de vanligaste NHL-subtyperna eller KLL. Bland patienter med MM associerades statin användning med en statistiskt signifikant reducerad MM-specifik mortalitet (HR 0.81 (95 % CI: 0.70-0.95)).



Resultaten var likartade för statinanvändning efter diagnos (MM HR 0,73 (95 % CI: 0,60-0,89). Det fanns inga tecken på samband mellan statiners dosintensitet och lymfom/MM-specifik död. En fråga är förstås hur säkert det är att patienter verkligen har tagit sina statiner, men Elsa berättade att merparten hade hämtat ut recept flera gånger och ytterligare analyser via längre uppföljning pågår.

Sigrun Einarsdottir

(Göteborg) kunde fira efter Islands vinst i första omgången av fotbolls-VM. Hennes studie belyser immunitet och eventuellt behov av revaccination hos vuxna patienter efter konventionell behandling (inte BMT) för leukemi och lymfom. Vid en median på 17 (6-60) månader efter sista kemoterapi inkluderades 103 pat, 59 år i median (19-86) år med akut leukemi (n=27, fr.a ALL) eller högmalignt lymfom (n=76). Av lymfompatienterna hade 47 (62 %) fått rituximab som en del av standardbehandling. Sera före behandling var tillgängliga i 69 fall som möjliggör jämförelser av immunitet före och efter behandling hos individuella pat. Friska, ålders- och könsmatchade kontroller var tillgängliga för 44 pat.

Difteri: antikropps nivåer efter behandling (IgG per IE/ml) var lägre än före ($p=0,03$) och jämfört med kontroller ($p=0,0005$). Rituximab-behandling hade ingen inverkan på jämförelsen före jämfört efter behandling ($p=0,35$). Antikropps nivåer var inte korrelerade med kön eller myeloid/lymfoid sjukdom ($p=1,0$), men omvänt korrelerade med ålder ($p=0,02$). Det fanns ingen korrelation mellan immunitet (Ab-nivåer) och tid sedan senaste kemo ($p=0,18$).

Tetanus: Postbehandlingsantikropps nivåer (IgG per IE/ml) var lägre än förbehandlingsnivåerna ($n=68$; $p=0,02$) och patienterna var efter behandling i större utsträckning "icke-immun" jämfört med "immun" ($p=0,02$). Det fanns emellertid ingen skillnad i ab-nivåer mellan patienter och friska kontroller ($p=0,52$). Tetanusimmuniteten var liknande i myeloid- och lymfoidgrupperna ($n=102$; $p=0,3$). I lymfoida gruppen var det en trend till en högre grad av "icke-immun" mot "immun" efter tidigare behandling med rituximab: 12/48 vs 3/31; $p=0,07$). Antikropps nivåer var omvänt korrelerade med ålder ($p=0,02$). Det fanns ingen korrelation mellan immunitet (Ab-nivåer) och tid sedan senaste kemo ($p=0,4$).

Polio: Inga skillnader i antikropps nivåer observerades mellan myelo-ida och lymfoida pat ($p=0,18$). Polio serotyp 1 Ab-nivåer efter behandling liknade förbehandlingsnivåer ($p=0,42$) och nivåer hos friska kontroller ($p=0,3$). För serotyp 3 var efterbehandlingsnivåer dock lägre än förbehandlingsnivåerna ($p=0,006$), men det var ingen skillnad i jämförelsen mellan patienter och friska kontroller ($p=0,7$). Det fanns ingen inverkan av tidigare behandling med rituximab i någon polioserotyp på frekvenserna "icke-immun" mot "immun" ($p=0,7$).

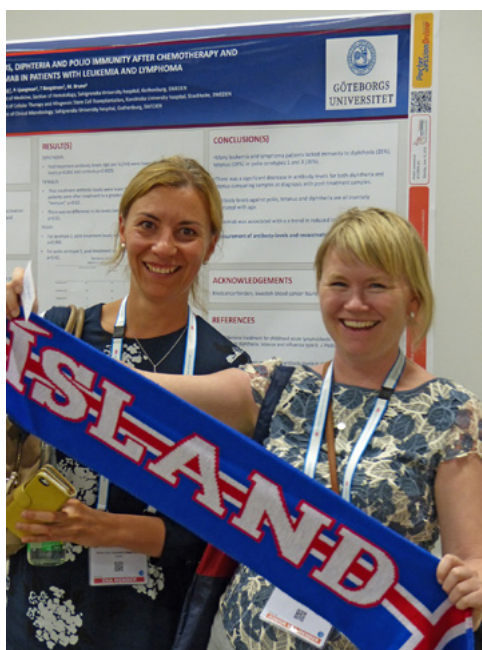
Många leukemi- och lymfompatienter saknade således immunitet mot difteri (35 %), tetanus (18 %) eller polioserotyper 1 eller 3 (26 %).

Det sågs ingen tendens till immunrekonstitution efter långvarig uppföljning. Mätning av antikropps nivåer och revaccination bör således övervägas i denna situation.

Anna Elinder Camburn

(Auckland) har tagit fasta på D-vitaminbrist som en riskfaktor för äldre patienter med DLBCL behandlade med R-CHOP på grund av postulerad nedsatt rituximab-medierad cellulär cytotoxicitet. Syftet med denna retrospektiva studie var att analysera den långsiktiga överlevnaden hos äldre patienter med DLBCL diagnostiserade under olika

årstider. Mellan 2010 och 2016 rapporterades totalt 2263 fall av DLBCL i Nya Zeeland hos patienter 18 år eller äldre. 755 diagnostiserades under vintermånaderna och 761 diagnostiserades under sommarmånaderna. De återstående 747 patienterna diagnostiserades mellan de två årstiderna. Kvinnor 50 år eller äldre som diagnostiserades under vintermånaderna hade en signifikant sämre överlevnad jämfört med de som diagnostiserades under sommarmånaderna (55,9 mot 87,6 månader, $p=0,039$). För män 50 år eller äldre observerades inte någon signifikant skillnad i överlevnad (median OS 62,6 vs 48,8 månader, $p=0,297$). Denna skillnad i överlevnad hos kvinnor kan teoretiskt delvis bero på den ökade förekomsten av vitamin D-brist hos äldre kvinnor i samband med minskad exposition för solljus under vintermånaderna. Anna berättade dock att man ännu ej gjort multivariatanalys inkluderande mer etablerade riskfaktorer.



Mohammad Hojjat-Farsangi (Stockholm) presenterade fortsatta studier av ROR1 - ett transmembranprotein i receptortyrosinkinaser (RTK) - familjen. Vid KLL är ROR1 uppreglerat. KAN0439834, en liten hämmande molekyl (ROR1-SMI) har syntetiserats med syftet att binda till TK-domänen av ROR1 och hämma fosforylering. KAN0439834 inducerade apoptos av KLL-celler ($EC_{50}=250$ nM) med en 60-faldig selektivitet för KLL-celler jämfört med normala PBMC. KAN0439834 var signifikant effektivare än en anti-ROR1 mAb för att inducera apoptos av KLL-celler. När KLL och HS-5-celler odlades samtidigt kunde HS-5-celler förhindra induktion av apoptos av KLL-celler vid låga koncentrationer av KAN0439834, medan vid högre koncentrationer av KAN0439834 hade närvaron av stromaceller ingen effekt. KAN0439834 defosforylerade både ROR1 och SRC, och inhiberade Wnt5a-inducerad ROR1-fosforylering i detta system. KAN0439834 defosforylerade ROR1, LRP6 och associerade nedströms signalmolekyler som AKT, mTOR och CREB. Oral administrering av KAN0439834 till NOD-SCID-möss inhiberade signifikant tillväxt av xenografterade humana KLL-celler. Immunohistokemisk färgning av mjälten från mössen visade en signifikant minskning av KLL-celler i behandlade möss men inte i kontroller. KAN0439834 är den första generationen av en ny klass av ROR1-SMI, och kan inte bara vara potent vid KLL utan även i andra ROR1-uttryckande tumörer; sådana studier pågår. Resultaten stödjer den fortsatta utvecklingen av ROR1-hämmare som en ny terapeutisk princip.

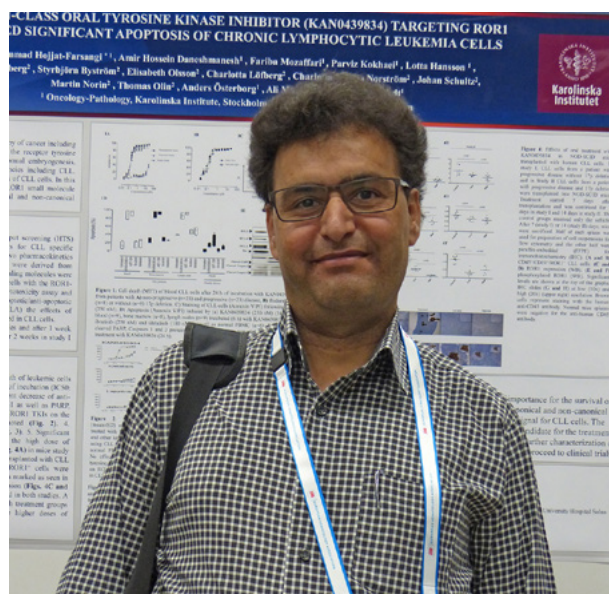
Malin Hultcrantz (New York) har utvecklat en riktad NGS spanel, kallad myTYPE, som har jämförts med FISH

i primära prover från myelompatienter. myTYPE-analysen var utformad för att fånga hela IGH-locuset där den stora majoriteten av kromosom 14-brytpunkter uppträder, enkla nukleotidpolymorfier (SNP) för hyperdiploidi och andra kopienummerförändringar (CNAs), liksom exoner av 120 ofta muterade somatiska gener vid multipelt myelom. För att validera upptäckt av IGH translokationer och CNAs med hjälp av myTYPE analyserades 46 prover från 22 patienter med multipelt myelom samt

benmärgsprover från 16 friska individer. Gruppen fann att den riktade sekvenseringsanalysen myTYPE var lika bra eller bättre för att detektera IGH-translokationer och CNA i jämförelse med FISH. Med hjälp av myTYPE fångades ett högre antal t(4; 14) och t(11; 14) och lika många t(14; 16) i förhållande till FISH. Hyperdiploidi detekterades hos 14 % och 22 % med FISH respektive myTYPE. Större antal 1q gain och 13/13q deletioner hittades med myTYPE, medan antalet 17p deletioner var lika. Med myTYPE detekterades ytterligare CNA såsom 6q deletion, 8p deletion, 16q gain och trisomi 8 som inte upptäcktes med FISH. Translokationer och CNAs kan detekteras med hög känslighet även med helgenomsekvensering, men riktad sekvensering är mindre komplex och mer kostnadseffektiv. Sammanfattningsvis är målinriktad sekvensering med hjälp av myTYPE ett effektivt och känsligt sätt

för att bedöma IGH-translokationer och kromosomala vinster och förluster vid multipelt myelom. Studier pågår för att ersätta FISH i kliniken med myTYPE.

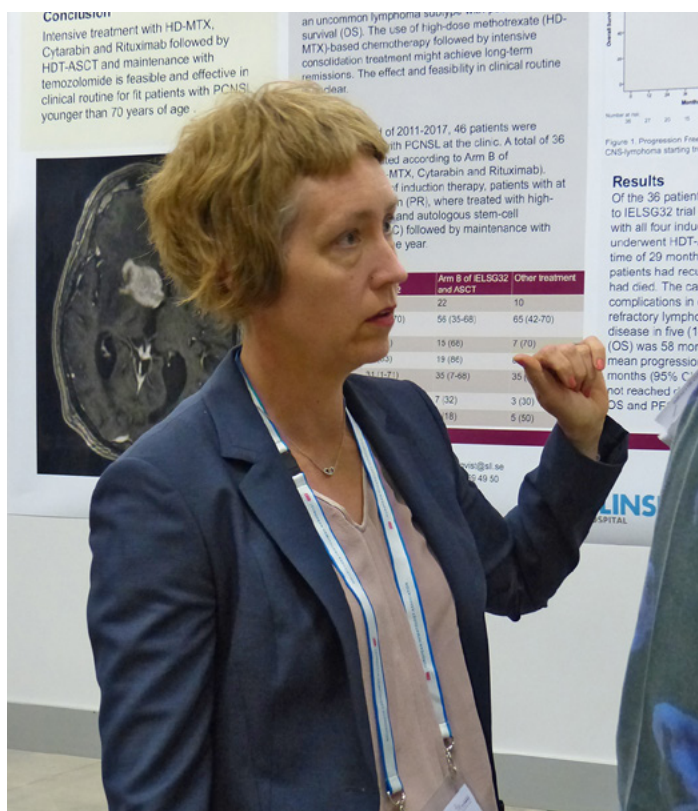
Maria Ljungqvist (Stockholm) har retrospektivt studerat patienter med primärt CNS-lymfom (PCNSL). Patienter i åldern 70 år eller yngre med nyligen diagnostise-



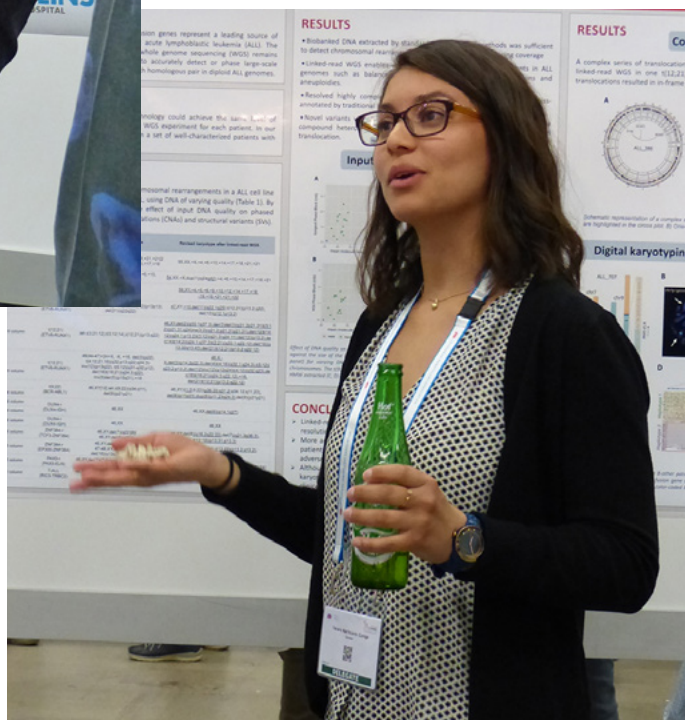
rat PCNSL vid Karolinska Universitetssjukhuset mellan 2011 och 2017 planerades för behandling med cykler bestående av: MTX 3,5 mg/m² på dag 1, Cytarabin 2 g/m² två gånger dagligen på dag 2 och 3 och Rituximab 375 mg/m². Patienter med åtminstone PR efter 4 cykler av induktionsterapi fick konsolidering med HDT-ASC följt av underhåll med temozolomid 150 mg/m² i fem dagar, upprepat var fjärde vecka, i ett år. Under studietiden diagnostiserades 46 patienter ≤70 år. Tio patienter behandlades inte enligt ovan; tre patienter var över 65 år och hade ECOG-score på 3, två patienter var över 65 år och hade svår comorbiditet och två patienter var

liga totala överlevnaden var 58 månader (95 % CI 48-67 månader) och genomsnittlig PFS var 54 månader (95 % CI 44-64). 3-årigt OS och PFS var 81 % respektive 75 %.

Yanara Marincevic-Zuniga (Uppsala) har utvärderat "linked read" helgenomsekvensering (lrWGS) för detektering av patogena strukturella aberrationer i en grupp av 12 välkaraktäriserade patienter med pediatrik ALL. Man upptäckte framgångsrikt alla kända patogena varianter i analyserade DNA-prover med användning av lrWGS. Genom analys av DNA med hög molekyelvikt (~127 Kb medelstorlek) upptäcktes haplotypblock som spände över 18 megabaser av genomiskt DNA med upp till 99 % av SNP vid en WGS-täckning över 20x. Biobankat DNA isolerat genom standard-kolonnbase extraktionsmetoder (~56 Kb medelstorlek) var tillräckligt för att detektera kromosomala rearrangemang associerade med ALL patogener även vid så låg som 10x sekvenstäckning, såväl som aneuploidbedömning jämförbar med den hos mikroarrays. De genomiska brytpunkterna för två balanserade translokationer som involverade ZNF384-genen detekterades vid enkelbasparupplösning. Med användning av haplotypinformation från "linked reads" identifierades också tidigare okända strukturella varianter, såsom sammansatta heterozygota deletioner



under 65 år, men hade dålig prestationsstatus (ECOG 3-4) och comorbiditeter. 36 patienter gavs behandling enligt protokoll. Medianåldern vid diagnos var 59 år (intervall 35-70), varav 6 (17 %) var över 65 år. Tjugotre (64 %) var män. Av de 36 patienterna som man avsåg att behandla enligt protokoll fick 26 patienter (72 %) alla fyra induktionscyklerna och 22 (61 %) genomgick HDT-ASCT. Efter en median uppföljningstid på 29 månader (intervall 1-71 månader) hade åtta (22 %) patienter dött och nio (25 %) hade recidiv. En patient (3 %) dog av behandlingskomplikationer, två (6 %) från primärt refraktärt lymfom och fem (14 %) från recidiv. Median OS och PFS uppnåddes inte under uppföljningen för de patienter som fullföljde hela behandlingen. Den genomsnitt-



av ERG hos en patient med DUX4-IGH-fusionsgenen. Länkad WGS möjliggör alltså detektering av patogena varianter i ALL-genen med en upplösning som överstiger traditionell karyotypering eller short read WGS.

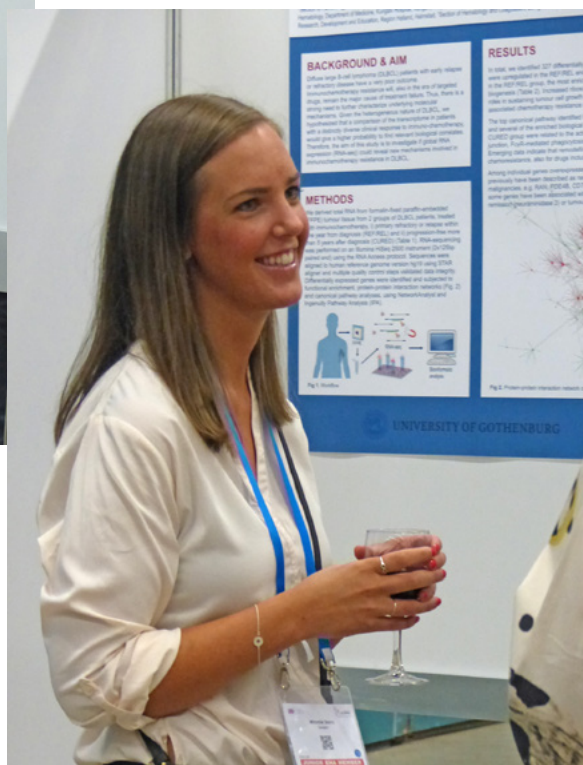
Shumaila Sayyab (Uppsala) undersöker återfall av ALL, som tyvärr medför en överlevnad på endast ~ 45 %, fortfarande en av de främsta orsakerna till cancerrelaterad död hos barn. För att bestämma klonal heterogenitet och klonala utvecklingsmönster hos ALL-patienter från diagnos till återfall utfördes helgenomsekvensering, transkriptomsekvensering, och encells RNA-sekvensering. Prover som samlats in vid diagnos, återfall och remission från 29 patienter av sex olika B-ALL-subtyper och T-ALL studerades. Gruppen har hittat 10 "driver genes" i kohorten, inklusive 7 tidigare kända vid ALL,



såsom NRAS, KRAS, ETV6, PTPN11, PTEN, FBXW7, SH2B3 och tre som verkar vara nya kandidatgener. I den aktuella studien identifierades mutationer i såväl kodande och icke-kodande regioner av ALL-genomet. Genom att kombinera resultaten från WGS-, RNAseq- och SNP-genotypdata för varje individ kan resultaten komma att ge en ny inblick i mekanismer som klonal konkurrens och evolutionär anpassning som styr behandlingsresistens vid ALL.

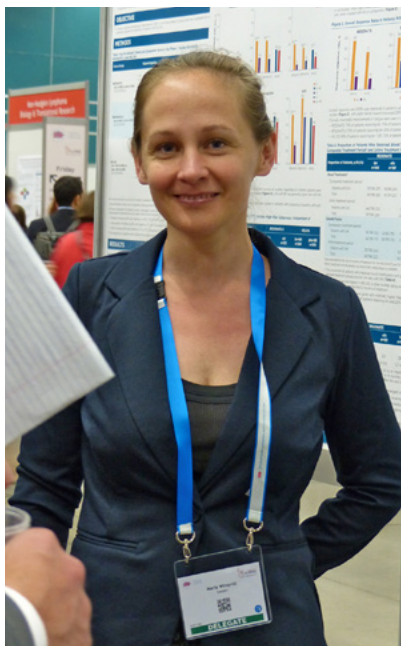
Mimmi Stern (Borås) har undersökt hypotesen att en jämförelse av transkriptomen hos DLBCL-patienter med ett tydligt varierat kliniskt svar på immunokemoterapi skulle ge en högre sannolikhet att hitta relevanta biologiska korrelat. Globalt RNA-uttryck bestämdes i 2 grupper av DLBCL-patienter, behandlade med immunokemoterapi, i) Primärt refraktär eller återfall inom ett år från diagnos (n=26, REF/REL) och ii) progressionsfria mer än 5 år efter diagnos (n=30, CURED). Totalt iden-

tifierades 327 differentiellt uttryckta gener ($p < 0,05$) varav 221 var uppreglerade i REF/REL och 106 i CURED-gruppen. Bland gener uppreglerade i REF/REL-gruppen var de mest anrikade signalvägarna RNA-transport ($p=0,02$) och ribosombiogenes ($p=0,03$). Ökad ribosombiogenes och proteinsyntes spelar viktiga roller för att upprätthålla tumörcelltillväxt, och uppreglering av ribosomala proteiner har associerats med kemoterapiresistens vid olika cancerformer. Den mest uppreglerade vägen var aktincytoskelettsignalering ($p < 0,0001$) och flera av de anrikade biologiska processerna associerade med uppreglerade gener i CURED-gruppen var relaterade till aktincytoskelettet, t.ex. fokal adhesion ($p < 0,001$), adherens "junction" ($p=0,006$), FcγR-medierad fagocytos ($p=0,01$) och reglering av aktincytoskelett ($p=0,01$). Nya data indikerar att ombyggnad av aktincytoskelettet kan spela en roll i kemoresistens, även för droger som ingår i R-CHOP-regimen. Bland enskilda gener överuttryckta i REF/REL-gruppen återfanns flera gener som tidigare har beskrivits som negativa prog-



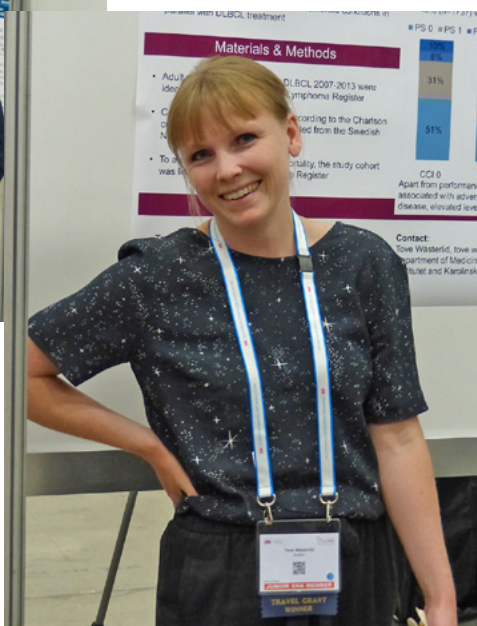
nostiska faktorer, både vid DLBCL och andra maligniteter, t.ex. RAN, PDE4B, CD79B och PAK2. I CURED-gruppen har vissa gener associerats med god prognos (GDPD5, ankyrin 3), upprepad remission (neuraminidas 3) eller tumörsuppression (USP20, HOPX) i andra cancerformer. I en nyligen genomförd studie med hjälp av ett proteomiskt tillvägagångssätt fann gruppen ett liknande mönster vilket kan indikera att gener och proteiner i dessa nätverk kan utgöra nya terapeutiska mål vid DLBCL, se aktuella artiklar i detta nummer.

Maria Winqvist (Stockholm) presenterade en 30-månaders uppföljning av 95 patienter behandlade i svenska compassionate use programmet (CUP) med ibrutinib vid KLL. Alla patienter startade behandling med 420 mg/dag. Medianåldern var 69 år, 63 % hade del (17p)/TP53-mutation, 27 % hade ECOG PS-grad 2-3 och median antal tidigare terapier var 3. Median behandlingstid var 27 månader (intervall 0,6-38) och 51 % kvarstod på ibrutinib vid uppföljning. ORR var 84 % (CR ej utvärderbart). Median PFS och OS var ännu inte uppnådda, men någon platå på kurvor för PFS och OS sågs ej. Vid en median uppföljningstid på 30 månader (intervall 1-38) var OS 63 % och PFS 52 %. Man analyserade effekterna av inklusions/exklusionskriterierna i RESONATE-studien (Byrd 2014): 44 % av CUP-patienterna hade minst ett exklusionskriterium. OS var signifikant ($p < 0,05$) kortare för CUP-patienter som inte matchade dessa kriterier, medan ingen skillnad i PFS noterades. 51 % av patienterna hade en grad 3-4 infektion; 22 % lunginflammation, 13 % febril neutropeni/septikemi och 31 % andra infektioner. 13 % hade grad 3-5 opportunistiska infektioner. 41 % och 20 % hade grad 3-4 neutropeni eller trombocytopeni. Richtertransformation (RT) inträffade hos 12 patienter (13 %) efter en mediantid på 14 månader (intervall 4-36). 37 % av alla patienter hade dött på grund av RT (n=12), KLL-progression (n=6), annan malignitet (n=5), infektion (n=7), diverse toxicitet (n=4) och plötslig död (n=1). Ibrutinibbehandlingen stoppades permanent hos 47 patienter (49 %). Fyra av 6 patienter som progredierade under ibrutinibbehandling testades för BTK-mutationer; alla uppvisade en C481S-mutation i >50 % av cellerna, medan baslinjetesterna (n=2) var negativa. I motsats till en tidigare 10-månadersrapport (Winqvist 2016) var den negativa effekten av del (17p) inte signifikant, men del (17p) patienter som hade ≥ 3 tidigare terapier hade en kort OS på ibrutinib (median 20,7 månader). I multivariatanalyser var OS



associerat med antal tidigare terapier och PFS associerades med baseline-comorbiditeter.

Tove Wästerlid (Stockholm) har gjort en studie syftande till att undersöka förhållandet mellan förekomst av comorbiditeter och lymfomegenskaper, behandlingsintensitet och total och lymfomspecifik överlevnad bland vuxna patienter med DLBCL. 3905 vuxna patienter diagnostiserade 2007-2013 identifierades genom lymfomregistret. Comorbid sjukdom definierades enligt Charlson comorbidity index (CCI), med tillägg av psykiatriska tillstånd. Femtiofem procent av patienterna (n=1737) hade minst en comorbiditet som klassificerades enligt CCI, varav 997 (26 % av den totala populationen) hade ett CCI-värde på ≥ 2 . Som förväntat ökade förekomst av comorbiditet med ålder (CCI >0 bland 15 % mot 65 % av patienterna < 50 år respektive ≥ 80). Den relativa sannolikheten att vid diagnos ha dåligt prestationsstatus jämfört med att vara asymtomatisk



(PS=0) var högre bland comorbida patienter jämfört med dem utan. Ingen motsvarande association observerades med stadium, bulky sjukdom, förhöjda nivåer av LD eller extranodalt engagemang. Patienter med

comorbiditet hade en lägre relativ sannolikhet för att få kurativ behandling (RRR: 0,48, 95 % CI: 0,38-0,61). Sådana patienter som istället gavs palliativ behandling hade ökad risk för både dödsfall oavsett orsak (HR: 2,12, 95 % CI: 1,53-2,94) och lymfomspecifik mortalitet (HR: 1,74, 95 % CI: 1,21-2,51). Däremot associerades comorbiditet bland patienter med kurativ behandling med en ökad risk för dödsfall oavsett orsak (HR: 1,54, 95 % CI: 1,32-1,80), men inte med sämre lymfomspecifik överlevnad (HR: 1,05, 95 % CI: 0,86-1,28). Typen av comorbiditeter var de vanliga dvs hjärt-kärlsjukdom, diabetes, lungsjukdom mm, de tycktes ej vara mer förekommande hos lymfompatienterna än i befolkningen.



Myeloida maligniteter (AML, KML, MDS)

Bengt Rasmussen (Örebro) presenterade nordiska MDS-gruppens prospektiva randomiserade fas II studie som utvärderade effekten och säkerheten av azacytidin (AZA) +/- lenalidomid (LEN). Patienter med hög risk MDS (IPSS INT-2 och hög) och AML med multilinjär dysplasi och 20-29 % blaster (tidigare RAEB-t) med en karyotyp inklusive del (5q) inkluderades. Patienter randomiserades till standarddos av AZA 75 mg/m²/d sc i 5 dagar var 4:e vecka i 6 cykler, eller samma schema för AZA + LEN. Den initiala dosen av LEN var 10 mg dagligen 21/28 dagar. Om väl tolererat ökades dosen till 25 mg dagligen under cykel 4-6.

Sjuttiofem patienter från 12 centra i Sverige, Danmark, Norge och Finland, ingick mellan mars 2012 och januari 2017. Trettio två patienter randomiserades till varje arm. Medianåldern var 71,5 år (35-84 år). Trettio patienter (41 %) var kvinnor. Femtiotvå patienter (75 %) diagnostiserades med MDS och 18 patienter (25 %) med AML. Enligt IPSS var den cytogenetiska riskgruppen god hos 8 patienter (11 %), intermediär hos 4 patienter

(6 %) och dålig hos 60 patienter (83 %). Allvarliga biverkningar var likartade i de två grupperna. 47 patienter (65 %) avslutade 3 cykler och 40 patienter (56 %) fullbordade den totala behandlingsperioden. Det var ingen skillnad i AZA-cykelintervall mellan de två grupperna. I AZA + LEN-armen ökade 7 av 36 patienter (19 %) lenalidomiddosen till 25 mg/dag under cykel 4-6. ORR var 36 % för patienter som fick AZA och 28 % för AZA + LEN ($p=0,85$) och motsvarande CR-frekvens var 28 % respektive 36 % ($p=0,45$). Vid uppföljning efter 7 månader (intervall 0 till 36 månader) efter det att den sista patienten avslutade studien var medianöverlevnaden 14 månader för patienter som fick AZA och 10 månader för AZA + LEN-armen ($p=0,18$). Nio patienter (25 %) i AZA-armen och åtta patienter (22 %) i AZA + LEN-armen hade en hematologisk förbättring ($p=0,81$). Cytogenetiskt svar (karyotyp som visar CR och PR) uppnåddes i 17 % i AZA-armen och 28 % i AZA + LEN-armen ($p=0,13$). Motsvarande FISH-analys visade 39 % i varje grupp. Efter 3 cykler sågs en trend mot en bättre cytogenetisk responsfrekvens (FISH) i AZA + LEN-armen, 50 % respektive 36 % ($p=0,052$).

Kristin Ayoola Gustafsson (Uppsala) studerar KML patienter med primär resistens mot första och andra generationens TKI, speciellt i frånvaro av mutationer i ABL1-kinasdomänen och/eller ytterligare cytogeniska abnormiteter. Patientkohorten bestod av 20 KML-patienter i kronisk fas (man/kvinna: 10/10, medianålder: 52) och primär resistens, definierat som närvaron av $>1\%$ BCR-ABL1 p210 IS efter ett år av TKI-behandling. Longitudinella prover med median uppföljning av 21 månader var tillgängliga hos 7 patienter. Kontrollgruppen bestod av 10 ålders- och könsmatchade KML-patienter med MMR inom 6-12 månader med första-linjens TKI-terapi. 12 av 20 patienter (60 %) hade en patogen trunkerande variant i antingen ASXL1 (n=7, median VAF=23 %), DNMT3A (n=2, median VAF=51 %), IKZF1 (n=2, median VAF=9 %), GATA2 (n=1), TP53 (n=1) eller NRAS (n=1). Alla dessa 12 patienter hade endast t (9; 22) translokation vid diagnos och förvärvade inte ytterligare cytogenetiska abnormiteter under sjukdomsprogression. Longitudinella prover hos 3/7 patienter med trunkerande ASXL1-mutationer och en median uppföljning av 18 månader visade stabil ASXL1 VAF parallellt med BCR-ABL1-nivå och inga ytterligare patogena varianter. Intressant var att 5/7 patienter med patogena varianter i ASXL1 behandlades med tredje generationens TKI, men visade inget svar och så småningom blev de transplanterade. Tre av dessa patienter med tillgängliga kliniska data kvarstår i MMR efter transplantation med en median uppföljning på 9 månader. Bland de 8 patienter utan mutationer i TruSight myeloidpanelen utvecklade 3 klonal evolution med stora avvikelser (+ 8=2, der20=1), medan 2/5 av de återstående patienterna bar varianter med okänd betydelse (VUS) i CUX1-



genen (median VAF=45 %). Inga patogena varianter eller VUS detekterades i kontrollgruppen. Om dessa fynd kan verifieras efter studier av ett större material bör en diskussion föras om detta skall införas tidigt i klinisk rutin för patienter som ej svarar optimalt på behandling.

Anna Eriksson (Uppsala) har analyserat ett stort antal proteiner i plasmaprover från konsekutiva akuta leukemi- och lymfompatienter som jämfördes med friska kontroller. Totalt mättes 183 proteiner i 265 plasmaprover som togs vid diagnos; 113 akut leukemi AML: 69, ALL: 35, APL: 9, 158 lymfom (DLBCL: 105, HL: 53), och 60 friska kontroller. Resultaten erhöles som normaliserat proteinuttryck (NPX) i en log2-skala där ett högt NPX-värde motsvarar en hög proteinkoncentration. För varje protein bedömdes skillnaden i NPX mellan grup-

per (leukemi vs kontroller, lymfom vs kontroller och leukemi vs lymfom). Jämfört med kontroller var de 10 mest signifikant differentierande proteinerna vid leukemi: vWF, SYND1, TNF-RSF6B, MPO, VIM, TNF-R1, IL-6, CTSD, ADAM-TS15 och FURIN; alla med högre nivåer vid leukemi utom ADAM-TS15. När lymfomprover jämför-

des med kontroller var de 10 mest differentierande proteinerna: PAI, MMP-9, VIM, AZU-1, MPO, HGF, PDGF-subenhet A, S100A11, TGF- α och FURIN; alla med högre nivåer vid lymfom. Analysen möjliggjorde också att skilja mellan patienter med leukemi och lymfom. Av de 5 leukemi-patienter som klustrade med lymfom hade

4 av 5 lymfoblastiska lymfom. För de 2 DLBCL fallen som klassificerades som leukemier hade båda benmärgsengagemang av lymfom. Prover från patienter med akut leukemi hade således högre nivåer av proteiner associerade med hemostas, cell till matrixintegration och inflammation, medan prover från lymfompatienter hade högre nivåer av proteiner associerade med stroma och neutrofilaktivitet.

Edda María Elvars-dóttirs (Stockholm) poster presenterades av **Isabel**

Hofman. Tidigare etablerade in vitro-modeller som används för att studera ringsidoblaster (MDS-RS) är baserade på CD34-berikade primära celler odlade i suspension, vilket underlättar produktion av erytroida progenitorer och ackumulering av avvikande mitokondriellt ferritin. Dessa modeller stödjer dock inte terminal erythropoes, inklusive effektiv produktion av erytroida öar och RS. I denna modell isolerades mononukleära celler (MNCs) och CD34 + celler från 10 friska individer (NBM) och 9 MDS-RS-patienter. Cellerna odlades i 4 veckor i "byggnadsställningar" (scaffolds) gjorda av kollagenbelagd polyuretan (3D-kultur) eller i tidigare rapporterade suspensionskulturer. Celler som extraherades före sådd och under vecka 2, 3 och 4 av odling utvärderades för proliferation.

Den proliferativa förmågan hos MNCs och CD34 + celler isolerade från NBM- och MDS-RS-patienter upprätthölls under 4 veckor av 3D-kultur. I suspensionen växte dock endast MNC utöver 2 veckors kultur. Celler som extraherades under den fjärde veckan av NBM-kulturer, förutom CD34 + celler i suspension, gav upphov till kolonier efter LTC-CFC-analyser, vilket indikerar kvarhållen självförnyelsepotential. CD34 + celler odlade i 3D visade överlägsen proliferation och genererade den högsta andelen erytroida celler innefattande enukleerade erythrocyter. Det var viktigt att SF3B1-mutationsallfrekvensen bibehölls i alla MDS-RS-kulturer. Erythroida öar identifierades i alla kulturer med undantag för CD34 + sus-



pensionen. Detta kultursystem kommer att användas för att studera nya behandlingsalternativ för MDS-RS och för studier av andra maligniteter med defekt erytroiddifferentiering in vitro.

Anna Lücking (Lund) har utvärderat KML patienter som genomgår allo-HSCT angående indikation, sjukdomsfas vid transplantation och resultat. Från det svenska KML-registret identifierades 119 patienter med KML

som genomgick allo-HSCT mellan 2002 och augusti 2017. Patienter som diagnostiserats med KML vid ålder < 65 år hade en kumulativ sannolikhet att genomgå allo-HSCT inom 5 år på 12 %. Hos patienter transplanterade i CP1 (n=57, 48 %) var indikationer för allo-HSCT TKI resistens (58 %), högrisksjukdom/T315I-mutation (21 %), TKI intolerans (9 %) och andra orsaker (12 %). Av patienter transplanterade i >CP1 (n=47, 40 %) diagnostiserades 62 % initialt i accelererad fas (AP) eller blastkris (BC). Av 15 patienter transplanterade i

AP/BC diagnostiserades 12 i CP initialt. Vid transplantation i CP1, >CP1 eller AP/BC, användes en obesläktad donator hos 68 %, 70 % och 93 % av patienterna. Myeloablativ konditionering användes hos 46 % av patienterna transplanterade i CP1, 77 % i >CP1 och 53 % i AP/BC. Median uppföljning för patienter som lever var 7,2 år. 5-årig överlevnad (OS) för patienter transplanterade i CP1, >CP1 och AP/BC var 96 %, 69 % och 34 %.

Totalt drabbades 37 av 119 patienter av återfall och 81 % av återfallen inträffade inom 2 år. Kännetecknen för återfall var kopplade till sjukdomsfasen vid allo-HSCT med huvudsakligen molekyllära återfall hos patienter transplanterade i CP1. Vid 10 av 12 relapser i denna grupp uppnåddes MR3 genom behandling med DLI och/eller TKI. Hematologiskt återfall inträffade hos 7 av 8 patienter transplanterade i AP/BC och 5 av dessa patienter dog på grund av återfall. Sannolikheten att utveckla GvHD av vilken som helst grad var 64 % för alla patienter, 51 % när transplantation skedde i CP1 och 81 % i >CP1. Riskfaktorer för död var AP/BC vid

tiden för allo-HSCT ($p < 0,001$) och EBMT-score >2 ($p=0,008$). Dessa faktorer var också förknippade med risk för återfall med $p=0,007$ och $p=0,013$. Sokal score, ålder vid transplantation, tid till transplantation, konditioneringsbehandling, typ av givare eller tidsperiod för allo-HSCT var inte signifikant associerade med död eller återfall. Vid senaste uppföljningen hade 29 av alla 119 patienter dött. Kumulativ sannolikhet för död utan återfall (NRM) för patienter transplanterade i CP1 eller $>CP1$ jämfört med patienter med AP/BC vid tidpunkten för allo-HSCT var 12 % och 21 %.

Jenny Ryden (Stockholm) hade två postrar där den

ena syftade till att identifiera kliniska och MDS-specifika faktorer som är förknippade med transfusionsbehov, och att studera sambandet mellan transfusionsintensitet och patientöverlevnad. En retrospektiv kohort av MDS-patienter från Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm med detaljerad klinisk information, fullständiga transfusionsdata och mönster av återkommande myeloida mutationer etablerades. Förutom en mycket högriskrisk sjukdom enligt IPSS-R var manligt kön och mutationsmönster oberoende och signifikant associerade med högt behov av erytrocyt- och trombocytransfusion. Specifikt associerades mutationer involverade i histonmodulering, signalering och transkriptionsreglering oberoende med ett högre transfusionsbehov. Transfusionsintensitet under det gångna året var starkt förknippad med dålig överlevnad.

När man justerade för denna variabel förlorade IPSS-R signifikans och endast mutationer i histonmodulatorer kvarstod som oberoende kopplat till överlevnad tillsammans med transfusionsbehov.



Jenny's andra studie syftade till att bestämma effekten av varaktigheten av lagrade röda blodkroppar med avseende på hemoglobinökning hos mottagare av transfusion. Transfusionsdata på en väldefinierad kohort av MDS patienter kopplades till hemoglobinmätningar som togs inom 2 dagar före fram till 28 dagar efter transfusionen. Effekten av lagringsvaraktighet (kategoriserad som <10 , 10-19, 20-29 eller ≥ 30 dagar) på hemoglobinökning per röd blodcellsenhet bestämdes. Studiepopulationen bestod av 243 unika patienter som var transfusionerade vid 4 419 transfusionstillfällen. Jämfört med patienter som mottog enheter lagrade 1-9 dagar resulterade blodenheter lagrade 10-19, 20-29 eller ≥ 30 dagar i en ökning av hemoglobin som var 0,26, 0,75 och 1,12 g/L lägre, per röd blodcellsenhet. Även om effekten var statistiskt signifikant, var effekten blygsam och om detta är kliniskt relevant bör diskuteras ytterligare.

Övrigt

Erik Boberg (Stockholm) har fortsatt att undersöka kliniska och immunologiska effekter av upprepad infusionsbehandling med mesenkymala stamceller (MSC)-till steroidrefraktära (SR) cGvHD-patienter. I studien behandlades 11 patienter med allvarlig SR cGvHD med upprepade infusioner av MSC. Behandlingen bestod av 6-9 infusioner (en gång i månaden) av 2×10^6 allogena benmärgs-MSC/kg. Nio patienter avslutade behandlingsprotokollet och utvärderades för respons. Sex patienter svarade på MSC-terapi

enligt NIH-kriterier. Fem av de sex visade långvarig förbättring 12 månader efter MSC-behandling. Analys av immuncellfördelningen hos responders (R) och non-responders (NR) avslöjade signifikant högre proportioner

och absolut antal naiva CD4 + T-celler (CD3 + CD4 + CD45RA + CD27 +) och aktiverade naiva B-celler (CD19 + IgD + CD38low) före MSC-behandling hos R jämfört med NR. En liknande trend observerades för absolut antal omogna NK-celler (CD56bright, $p=0,066$). Dessa skillnader var oförändrade under hela behandlingen. Vidare ökade absoluta antal av dessa naiva lymfocytergrupper samt regulatoriska T-celler (Tregs) 7 dagar efter varje MSC-

infusion, och återvände till baslinjen vid tiden för nästa infusion. Inga sådana öknings observerades bland NR. Nivåer av fyra miRNA ökade en timme efter MSC-infusion hos både R och NR, vilket antyder en MSC-specifik effekt. Multiplexanalys avslöjade långsiktiga förbättringar i nivåerna av de proinflammatoriska cytokinerna CXCL2 och CCL2 hos R, medan nivåerna av CXCL9, CXCL10, CXCL12, TNF α , IL-6 ökade bland NR. I hudbiopsier observerades upplösning av epidermala inflammatoriska förändringar (keratinocytapoptos, vakuolisering och mononukleär infiltration). Slutligen konstaterades att skillnader i naiva T-celtal på kort sikt ökar efter MSC-infusion berodde på mobilisering från thymus.



Monika Klimkowska (Stockholm)

presenterade ett fall av en ung man med Lesch-Nyhan syndrom (LNS) som utvecklat kraftig megaloblastisk anemi som framgångsrikt behandlats med adenin. Detta är en mycket sällsynt (förekomst 1-9 patienter/1 miljon människor) ärftlig sjukdom drabbande purinmetabolism. Bristande aktivitet hos enzymet hypoxantin-guanin fosforibosyltransferas (HPRT) orsakar dysfunktion av nervsystemet och njurarna. LNS är den mest allvarliga typen av HPRT-brist, med djupt minskad eller fullständig brist på HPRT-aktivitet. Barn med LNS presenterar vanligtvis inga symptom vid födseln, men 3-6 månader senare av-

slöjas en försening i den psykomotoriska utvecklingen. Patienter utvecklar hyperurikemi, nedsatt njurfunktion, CNS besvär inklusive kognitiv försämring och beteendemässiga problem som självskadebeteende. Megaloblastisk anemi kan också inträffa, som är kobalamin- och folsyresistent. Patienten var en 25-årig man med LNS som utvecklat megaloblastisk anemi (Hb 96 g/L, MCV 121 fL) refraktär mot 3 månaders behandling med vitamin B12 och folsyra. Benmärgsundersök-

ning visade en något reducerad cellularitet med distinkta mognadsabnormiteter i alla hematopoetiska cellinjer, med bilder av multilinjär dysplasi påminnande om MDS. Kapslar med adenin (tidigare kallat vitamin B4) 300 mg per kapsel framställdes för patienten och administrerades 1x3/dag. Adeninbehandlingen hävde snabbt patientens anemi inom en månad (Hb-koncentrationen ökade till 132 och MCV minskade till 95. Vidare visade BM-undersökning som utfördes 6 månader efter påbörjande av adeninbehandling signifikant förbättrad morfologi. Effekten av adeninbehandling är fortsatt stabil efter 7 år.

Stefan Scheduling

(Lund) presenterade studier av **Hongzhe Li** och **Dimitra Zacharaki**. Båda studerar mesenkymala stamceller i benmärgen (BMSCs), väsentliga beståndsdelar i den hematopoetiska stamcellsnischen (HSC) med

uttalad hematopoietisk stromafunktion. **Hongzhe** har studerat EGR1: s funktionella roll för BMSC-proliferation och hematopoietisk stödfunktion. EGR1-uttryck var $126,9 \pm 9,1$ gånger och $2,8 \pm 0,2$ gånger högre i höggradigt fibroblastkolonibildande celler (CFU-F) berikade humana primära lin-/CD45 +/CD271 +/CD140a-benmärgsceller jämfört med den icke-kolonibildande populationen. Den hematopoietiska bärande funktionen av EGR1 utvärderades genom co-odlingar av CD34 + -celler från navelsträngsblod (CB) med EGR1-knockdown eller EGR1-överuttryckande stromaceller. HSC-funktionen hos de

expanderade CD34 + CB-cellerna utvärderades genom in vivo-transplantation i NSG-möss. Både det procentuella och absoluta antalet transplanterbara CD34 + CD90 + hematopoetiska stamceller (HSCs) reducerades i samkulturer med EGRI-knockdown-celler, medan HSC-produktion ökades signifikant i samkulturer med EGRI-överuttryckande celler. Dessutom visades att det EGR-1-medierade hematopoetiska stödet medierades av både lösliga faktorer och direkt cellcell-kontakt. Array-baserad genuttrycksprofilering demonstrerade uppregleringen av flera hematopoetiska stödgener i EGR1 överuttryckande stromaceller. Av dessa demonstrerades en funktionell roll för CCL28 (löslig faktor) och ytuttryckt VCAM1, som förmedlar cellcell-kontakt. Proteomisk profilering av EGR1-knockdown-stromaceller identifierade en grupp nedreglerade proteiner relaterade till oxidativa reduktionsprocesser och reaktiva syrearter (ROS)-nivåer som var förhöjda i EGRI-knockdown-celler, vilket förklarade ökad cellproliferation av dessa celler.

Dimitra's studie syftade till att karakterisera fenotypiska och funktionella egenskaper hos primära MSC från patienter med hematologiska maligniteter. Gruppen samlade totalt 85 diagnostiska BM-aspirat från patienter som undersöktes för misstänkta hematologiska sjukdomar och 9 prov från friska kontroller (HC). FACS-analys bildade grunden för att alstra en ytexpressionskarta (% medianfrekvens för

varje markör) som tydligt visade sjukdomsklusterspecifika skillnader i flera av markörerna, t.ex. lägre CD146-uttryck i MSC från patienter med MGUS jämfört med patienter med multipelt myelom (MM). CD105-uttrycket var lägre i MM-MSC jämfört med MGUS-MSC och åldersmatchade kontroller. MSCs från patienter med MDS uttryckte lägre nivåer av CD105, CD106 och CD51 jämfört med åldersmatchade kontroller. MSCs från patienter med MPN visade ett lågt uttryck av de flesta markörerna. Inspirerade av skillnaderna mellan MGUS, MM och HC-MSCs utfördes RNasekvensering på prospektivt sorterade primära lin-CD45-CD71-CD235a-CD31-CD271 + stromaceller. MGUS-MSC klustrade delvis med HC-, men också med MM-MSC. När man begränsade analysen till de MSC-prover som grupperade separat, fann man att totalt 3 758 gener uttrycktes differentiellt mellan de tre grupperna. En stark anrikning av inflammatorisk respons/onkogen-vägar i MM-MSC sågs jämfört med HC-MSC. Vidare identifierades totalt 17 gener som var högt deregulerade i MM- och intermediärt nedreglerade i MGUS-MSC när de jämfördes med kontroller. Sammantaget representerar dessa gener således potentiella kandidater som kan relateras till progressionen av MGUS till MM och studier som undersöker en möjlig funktionell roll hos dessa gener pågår.

Jan Samuelsson, red.



Och denna skönhet stod parkerad utanför mässan och väntade på Jean-Jaques Kiladjian

**ÖVERLEVNADSVINST MED
KYPROLIS®(carfilzomib) + DEXAMETASON
JÄMFÖRT MED BORTEZOMIB
+ DEXAMETASON I DIREKT
JÄMFÖRANDE STUDIE (ENDEAVOR)¹**

**NT-RÅDET REKOMMENDERAR
LANDSTINGEN ATT ANVÄNDA
KYPROLIS® I KOMBINATION
MED DEXAMETASON³**

Kyprolis®
(carfilzomib)

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

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

■ **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons.**

CR 12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd, ($p < 0,0005$), $\geq$ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd, ($p < 0,0001$)²

■ **Fördubblad progressionsfri överlevnad.** Median PFS, 18,7 mån med Kd vs 9,4 mån med Vd, ($p < 0,0001$)²

■ **Signifikant längre överlevnad.** Median OS, 47,6 mån med Kd vs 40 mån med Vd, ($p = 0,01$)²

■ NT-rådet har gett Kyprolis® i kombination med dexametason en positiv rekommendation.

■ NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett trepartsavtal som ger en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m², maxdos 123 mg.

■ NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason.

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antigen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen Jan 2018, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017; 18:1327-37 **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen Jan 2018, www.fass.se.

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

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



Referat från EHA i Stockholm 2018

– med fokus på paroxysmal nocturnal hematuri och hemoglobinopatier

11.711 kongressdeltagare från sex kontinenter deltog i årets EHA. Det är verkligen en fantastisk känsla att få promenera den korta sträckan mellan Älvsjö pendeltågsstation och Älvsjömässan och höra de förväntansfulla deltagarna konversera på alla möjliga språk och att sedan få förkovra sig i hematologi.

Ur ett nordiskt perspektiv presenterade undertecknad en poster som Eva-Stina Korkama författat för den nordiska PNH-studiegruppen. Hon har för första gången beskrivit incidensen av PNH i de nordiska länderna (abstract PF314). Blodprover skickade för PNH-diagnostik i Finland, Stockholms-, Köpenhamn- och Osloregionen mellan åren 2011 och 2016 inkluderades, motsvarande en studiepopulation om 13.2 miljoner. En PNH-klon upptäcktes i 2.33 per miljon invånare. Medianåldern var 53 år, med jämn köns- och åldersfördelning. Fall med hög klonstorlek, >50 % (neutrofila granulocyter mätt med flödescytometri),

var jämnt fördelad mellan länderna medan de med mindre klonstorlek förklarar skillnader i incidens mellan de nordiska länderna: Sverige (1.74/milj.), Danmark (2.05/milj.), Norge (2.53/milj.) och Finland (2.98/milj.). De saknas bra internationella studier som beskriver incidens och prevalens och vår forskningsgrupp planerar komplettera med mer data. Eva-Stina Korkama hade även en poster 2016 (P629) som beskrev det sällsynta fenomenet att PNH-klonen försvinner. Försvinnande PNH-kloner kan vara tecken på remissioner men också föregå utveckling av annan hematologisk malignitet.

Eculizumab (Soliris®) är ett effektivt och bra läkemedel mot PNH, men till en stor kostnad. Eculizumab binder C5, hindrar C5s klyvning och vidare aktivering av komplementkaskaden och dess lytiska komponent. Förhoppningsvis har vi snart flera komplementinhibitorer på marknaden. Fas 3 data, där Akademiska sjukhuset i Uppsala deltog, presenterades som "late-breaking abstract" (LB2603). Ravulizumab (ALXN1210), en monoklonal antikropp mot C5 med lång halveringstid (>30 dagar), hade inte sämre effekt, säkerhet eller tolerabilitet jämfört med eculizumab. En annan Fas 2 studie (PF305) med en subkutan monoklonal komplementinhibitor som administreras dagligen, RA101495, presenterades med lovande resultat. Detta läkemedel, som också testas mot myastenia gravis, är nu aktuellt i en fas 3 studie. Därtill presenterades prekliniska studier på en oral C5-inhibitor (S1581).

Ur det internationella PNH-registret, där Sverige deltar, presenterades data på effekten av eculizumab på transfusioner och PNH komplikationer hos tidigare transfunderade respektive transfusionsnaiva patienter (PF310). Som väntat minskar eculizumab transfusionsbehovet och PNH-relaterade komplikationer. Transfusionsnaiviteten och eventuell bakomliggande benmärgssjukdom hade ingen inverkan.

Patienter med sicklecellanemi har en ökad trombosrisk. Abstract *PS1458* syftade till att i en tvärsnittsstudie jämföra patienter med eller utan hydroxyureabehandling. Patienterna studerades, i lugnt skede, avseende hemoglobinvärde, hemolysaktivitet (laktatdehydrogenas) och aktiverad koagulation (fibrinogen och D-dimer). En signifikant association noterades mellan ökad hemolys och en mer aktiverad koagulation och lägre fibrinogen. Hydroxyurea minskade signifikant hemolysen och verkade minska koagulationsaktiviteten (signifikant för D-dimer, ej signifikant för fibrinogen). Därmed skulle en ny potentiell klinisk angreppspunkt för hydroxyurea vara identifierad. *PS1461* uppmärksammade den pågående studien NCT03036813 som hoppas rekryterat klart i slutet på året, och som testar en oral inhibitor av hemoglobinpolymerisering (Voxeleto®). Daglig Voxeleto (900 mg/dag) (fas 2 studie) refererades också i *PF709*. Det noterades högre hemoglobinvärde, lägre hemolysparametrar och förbättrad självrapporterad livskvalité hos 12 redan maximalt hydroxyureabehandlade patienter efter 24 veckors behandling. Samma läkemedel med data (compassionate-use-program, *PF711*) på svårt sjuka patienter med sicklecellanemi presenterades där förbättring av klinik- och laboratorievariabler noterades. Ett annat läkemedel som presenterades var den orala reversibla trombocythämmaren tikagrelor (Brilique®) som

finns registrerad vid hjärt-kärlsjukdom. Här pågår studier på barn och vuxna med sicklecellanemi (HESTIA 1, 2 respektive 3).

I abstract *PS1452* analyserades röda blodkroppars deformibilitet som en funktion av syremättnaden med hjälp av ektacytometri (Oxygenscan). Kanske kan denna teknik i framtiden användas som en parameter i framtida studier och till att följa patienternas behandlingseffekt? I abstract *PF710* analyserades erytraferesbehandlade patienters vävnadsoxygenering med nära infraröd spektrofotometri. Prevalensen cerebrovaskulär sjukdom hos patienter med sicklecellanemi är mellan 4 till 13 % innan 20 års ålder. Erytraferes är en vedertagen behandling i primär och sekundärprofylaktiskt syfte, men lite är känt avseende dess effekt på perfusionen i hjärnan. Studien noterade bättre cerebral perfusion efter erytraferes hos patienter med cerebral vaskulopati.

Abstractet *PB2412* redogjorde för patientrapporterad påverkan av sicklecellsymtom på arbete, skola, relationer och socialt liv. Studien belyser något som egentligen varit känt länge. Patienter med sicklecellsjukdom har mer bekymmer i sina liv än mellan kriserna då sjukvården involveras; något som läkare, medicinska chefer och andra beslutfattare nog inte tillräckligt känner omfattningen av. Patienternas psykiska- och emotionella liv påverkas signifikant negativt. Frånvaro från skola/arbete är högre, uppsägningar/icke avslutade studier är fler och arbetslösheten är högre. Patienterna riskerar på grund av bristen på förståelse bland sjukvårdspersonal, arbetsgivare, skolpersonal och familjemedlemmar därav att ytterligare isolera sig. En starkare patientförening och en bättre organiserad och utbildad sjukvård skulle markant kunna förbättra patienternas situation.

Sammanfattningsvis finns mycket kvar att förstå kring patofysiologi, naturalförlopp och optimal behandling vid PNH. Patienter med klassisk PNH riskerar många utmaningar som på flera sätt kan liknas vid de som patienter med hemoglobinopatier möter. För att förbättra vården för patienter med PNH tror jag att det är viktigt att öka andelen som kan erbjudas komplementinhibitor, en idag dyr men effektiv behandling, och att öka kunskapen om sjukdomen bland våra kolleger i landet. Ett nationellt PNH-register skulle också vara värdefullt.

Avseende hemoglobinopatier är behovet av mer forskning stort. De medicinska framstegen är blygsamma och många av de terapeutiska interventionerna har varit aktuella i flera år utan att nå kliniken. De framgångar som åstadkommit inom allogen stamcellstransplantation hos barn och ungdomar med sicklecellsjukdom och talassemia major har ännu inte generellt nått vuxna patienter.

Den vuxna svenska patientgruppen med sickelcellsjukdom kan sannolikt inom något eller några år erbjudas läkemedel som minskar smärtsamma kriser: selektin-antagonister, L-glutamine, arginine, Omega 3-fettsyror, Voxeletor, det lågmolekylära heparin-ämnet sevuparin som saknar antikoagulantia-effekt, statiner, trombo-cythaämmare med flera, och sannolikt kan läkemedlen kombineras. För den vuxna gruppen med talassemi kan man hoppas att activinreceptor ligand-blockerare snart

finns tillgängliga. Luspatercept är ett sådant läkemedel som angriper den ineffektiva erytropoesen, som driver många komplikationer, och höjer blodvärdet. Det stora hoppet för vuxna patienter med hemoglobinopatier sätter jag till genterapi som preliminärt verkar mycket lovande.

Christian Kjellander, Karolinska Universitetssjukhuset
Ordförande nordiska PNH-studiegruppen

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
3-4/10	SFH Fortbildningsdagar	Umeå
1-4/12	ASH	San Diego
2019		
24-27/3	EBMT	Frankfurt
31/5-4/6	ASCO	Chicago
13-16/6	EHA	Amsterdam
Studiegruppsmöten		
2018		
11/9	AML - endast styrgruppen + HOVON	Uppsala
19-20/9	Svenska lymfomgruppen	Ulfunda slott/Stockholm
27/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
6-7/11	Nordiska Lymfomgruppen	Köpenhamn
13/11	Svenska KLL gruppen	Arlanda
15/11	Nordiska MDS gruppen	Arlanda
20/11	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
2019		
24/1	Svenska AML gruppen	Arlanda
6/3	Nordiska MPN gruppen	Kastrup
SK-kurser		
1-3 oktober	MPN	Umeå
2019		
januari	Hemapatologi	tbd
april	KLL	tdb
30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg

Ett mer utförligt kalendarium med mindre möten finns på <http://www.sfhem.se/kalender>



Reserapport från ESH:s MPN konferens

Tack vare ett stipendium från SFH hade jag möjligheten att delta vid denna konferens som gick i maj i Saggart utanför Dublin. Saggart är en liten by, tämligen tråkig, utan distraktioner så alla deltagare kunde flitigt medverka under hela mötet, vilket underlättade interaktion med auktoriteterna inom fältet. ESH har vartannat år ett MPN möte med fokus på grundläggande biologi/patogenes, så var fallet i år, och vartannat år ett mer kliniskt inriktat möte som varmt kan rekommenderas. Nästa möte äger rum i Saggart 8-10/3 2019 då även KML kommer att avhandlas. Jag har försökt att i denna rapport fokusera på data som kan ha en klinisk betydelse. Om du bara läser en liten del av denna artikel – gå till slutet och se ytterligare ett exempel på vad som händer våra patienter om de inte behandlats enligt riktlinjer!

Mötet inleddes av *Peter Campbell* (London) som ägnat många år åt stamcellsbiologi. Man har kalkylerat att stamcellspoolen når maximal storlek runt 8 års ålder och sedan ligger tämligen konstant. Det rör sig om ca 100.000 stamceller (HSPC) som bidrar till hematopoesen. Ju äldre vi människor blir desto vanligare är det att mutationer uppstår. Det är numera välkänt att återkommande AML-mutationer ackumuleras i HSPC under åldrande av friska individer som inte utvecklar AML, ett

fenomen som kallas för CHIP eller åldersrelaterad klonal hematopoies (ARCH). En teori bakom detta fenomen är att stamceller genomgår dessa mutationer för att inte dö, istället får de "tillräckligt med bränsle" för att överleva och fortsätta att bilda blodceller. I ett nyligen publicerat arbete (*Abelson S et al. Nature. 2018;559:400-404*) har man med djup sekvensering analyserat gener som återkommande muteras i AML, i ett försök att skilja mellan individer som har stor risk att utveckla AML och de

med godartad ARCH. Perifera blodceller från 95 individer som erhöles i genomsnitt 6,3 år före AML-diagnos (pre-AML-grupp) analyserades, tillsammans med 414 ålders- och könsmatchade individer (kontrollgrupp). Pre-AML-fall skilde sig från kontroller och hade fler mutationer per prov, högre variantallfrekvenser, vilket indikerar större klonal expansion, och visade anrikning av mutationer i specifika gener. Genetiska parametrar användes därefter för att utveckla en modell som kunde förutsäga AML-fri överlevnad. Denna modell validerades i en oberoende kohort av 29 pre-AML-fall och 262 kontroller. Slutligen har forskningskonsortiet etablerat ytterligare en AML-prediktia modellen med hjälp av en stor elektronisk databas för hälsovård som identifierade individer med större risk att utveckla AML. I en annan studie (Gerstung et al. *Nature Genetics*, 49:332-340, 2017) har en algoritm skapats som mycket exakt förutspår kliniskt förlopp vid olika typer av AML. Denna utvecklades ur en kohort av 1540 intensivt behandlade patienter med akut myeloid leukemi, inkluderade i 3 studier (AMLHD-98A, n=627; AMLHD-98B, n=173; och AMLSG-07/04, n=740). Algoritmen finns tillgänglig via Sanger Institute, <https://cancer.sanger.ac.uk/aml-multistage/>. Dessa modeller kan i framtiden inte bara ge avsevärt mer exakt information till AML patienter om deras prognos och hjälpa dem till informerade val rörande olika behandlingsalternativ, utan kan eventuellt även möjliggöra tidigare upptäckt, övervakning, och intervention vid ARCH med hög risk för AML utveckling. Peter Campbell fick på EHA mötet i Stockholm mottaga David Grimwade award för sitt enträgna arbete som verkligen kan kallas "personalized medicine".

Tony Green (Cambridge) berättade om sin grupps arbete att utveckla en mycket detaljerad prediktiv modell för alla typer av MPN patienter. Modellen baseras på 2041 patienter där man förutom alla kliniska data även gensekvenserat 70 kända myeloida "driver genes". 98 % av alla patienter kan delas in i 7 olika genetiska grupper. Genom att man har tillgång till patienternas verkliga sjukdomsutveckling har man visat att modellen på ett

nästan kusligt sätt kan prediktera vad som kommer att hända patienten, avsevärt mer exakt än dagens prediktiva modeller. För patienter med PV eller ET som är över 60 år vid diagnos är den överlägset vanligaste dödsorsaken hög ålder, vilket förstås är "glädjande", och talar för att dagens moderna behandling gör stor nytta. För utveckling till myelofibros hos alla PV och ET patienter svarar ålder (= lång sjukdomsduration) endast för 25 % av risken och här spelar uppkomsten av nya mutationer en betydande roll. Här finns implikationer för att vi i framtiden kan behöva monitorera våra yngre patienter med gensekvensering på annat sätt än dagens rekommendationer. Denna studie som letts av *Jakob Grinfeld*

är under review, höll ögonen öppna efter den.

Ross Levine (New York) höll en översiktsföreläsning om möjliga vägar till bättre behandling av MPN. Den första är mer selektiv hämning av muterat JAK2, där djurstudier från *Stefan Constantinescu* (Bryssel) talar för att denna typ av behandling eventuellt kan leda till att den maligna klonen

på sikt helt försvinner (jmf bcr/abl vid KML efter TKI). En annan möjlighet fr.a vid PMF kan vara att hämma signalsystem nedom JAK 2, ex MAP kinas eller PI3 kinas. I musmodell medför kombinationsbehandling med JAK2 hämmare och MAPK hämmare att djuren lever längre, och man noterar bättre effekt på patologisk cytokinfri-sättning, märgfibros och splenomegali. Hittills måste dock poängteras att de få kombinationsstudier av olika medel som gjorts vid PMF har givit mycket begränsade fördelar jämfört med enbart JAK2 hämning. En tredje möjlighet inriktar sig på epigenetiska fenomen. Patienter med MPN som utvecklat AML har ibland mutationer i epigenetiska regulatorer som isocitrat dehydrogenas (IDH) vilket är förenat med dåliga behandlingsresultat och mycket kort överlevnad. I en studie har Levines grupp visat att det kombinerade uttrycket av JAK2 V617F och mutant IDH1R132H eller IDH2R140Q inducerar MPN-progression, ändrar stam/progenitorcellsfunction och försämrar differentiering hos möss. JAK2 V617F IDH2R140Q-muterad-MPN var känsliga för inhibering av IDH via en liten molekyl. Kombinerad inhibering av JAK2 och IDH2 normaliserade stam- och progenitorceller i



Björn Andreasson & Peter Johansson

den murina modellen och reducerade sjukdomsbördan i större utsträckning än vad som ses med JAK2-inhibering ensam. Dessutom reverserade kombinerad JAK2- och IDH2-inhibitorbehandling också avvikande genuttryck i MPN-stamceller och reverserade metabola störningarna som inducerades av samtidiga JAK2- och IDH2-mutationer. Tillsammans antyder dessa data att kombinerad JAK- och IDH-hämning kan ge en terapeutisk fördel vid denna högrisk MPN-subtyp (McKenney AS et al. J Clin Invest. 2018;128:789-804).

Ann Mullally (Boston) talade om calretikulin (CALR) muterad sjukdom. Det är helt klarlagt att muterat CALR binder till den extracellulära domänen av trombopoietinreceptorn mpl och på så sätt initierar cellproliferation. Glykosylering av mpl och bindningställen för lectin på CALR krävs för interaktionen. Intressant är att CALR muterade celler i cellinjer är mycket känsliga för behandling med bortezomib, vilket icke muterat CALR eller JAK2 V617F inte är. Mycket spännande försök, bl a i Köpenhamn, är också på väg att starta med immunoterapi mot muterat CALR både med antikroppar och T-celler. *Bethan Psalia* (Oxford) nämnde att ett företag i Boston (Elstar) utvecklat antikroppar mot muterade megakaryocytprogenitorer som in vitro kan eliminera dessa utan att påverka friska megakaryocyter.

Veronica Sexl (Wien) har utvärderat 626 MPN patienter inklusive 69 med myelofibros som fick JAK1/2-hämmare. B-cellslymfom utvecklades hos 4/69 patienter (5,8 %) vid JAK1/2-inhibition jämfört med 2/557 (0,36 %) med konventionell behandling (16-faldig ökad risk). En liknande 15-faldig ökning observerades i en oberoende kohort av 929 MPN patienter. Hos patienter med primär myelofibros (n=216) observerades 3 lymfom hos 31 hämmarbehandlade patienter (9,7 %) jämfört med 1/185 kontroller (0,54 %). Lymfomen var av aggressiv B-cellyp, extranodala eller leukemiska med högt MYC-uttryck i frånvaro av JAK2 V617F eller andra MPN-associerade mutationer i lymfomcellerna. Mediantid från initiering av inhibitorbehandling till lymfomdiagnos var 25 månader. Klonala immunoglobulin-gen-rearrangemang upptäcktes redan i benmärgen under myelofibrossjukdomen hos 16,3 % av patienterna. Lymfom som uppstod under behandling med JAK1/2-inhibitor föregicks av en existerande B-cellklon hos de 3 patienter som testades. Slutsatsen är att JAK/ STAT1-hämning är associerad med en förhöjd frekvens av aggressiva B-cellslymfom. Detektion av en befintlig B-cellsklon kan identifiera individer i riskzonen (Porpaczy E et al. Blood. 2018 Jun 14, Epub ahead of print). När *Uli Jäger* (Wien) presenterade studien på EHA poängterades att i Novartis stora säkerhetsdatabas, som gruppen samarbetat med, tycks frekvensen lymfom vara lägre.

Jean-Jaques Kiladjan (Paris) gick igenom resultat av interferon- α -2a (IFN) behandling vid PCV. Målet med denna typ av behandling bör vara kraftig reduktion av JAK2 allell börda. Om denna går ned till 5 % har patienterna 50 % chans till mycket långvariga remissioner utan behov av fortsatt behandling, om komplett molekyllär remission, dvs 0 %, är chansen 90 %. Event free survival, definierat som ingen trombos, ingen transformation och ingen död, för patienter med gott JAK2 svar är 92 % efter 5 år och 72 % vid 10 år. Jean-Jaques har nu ett flertal patienter som befinner sig i fortsatt hematologisk remission över 10 år efter avslutad behandling förutsatt ett gott initialt svar. Dessa patienter kan ha upp till 15-20 % muterade celler som ej ger sjukdomstecken, man spekulerar över att behandlingen förstärkt immunologisk övervakning av dessa celler. I Frankrike drivs fn en kombinationsstudie av IFN och ruxolitinib till patienter med PMF. Hittills finns inga färdiga kliniska data, ingen dosbegränsande toxicitet har hittills kunnat identifierad. En intressant patient beskrevs med 5 mutationer – JAK2V617F, ASXL1, DNMT3, EZH och TET2 – dvs en extrem högriskpatient för transformation. Efter behandling med IFN + ruxolitinib försvann samtliga mutationer utom TET2. När det gäller IFN behandling av CALR muterade patienter har man noterat att dessa svarar bättre på IFN behandling (utan JAK2 hämmare) om de ej har ytterligare mutationer.

Norbert Kröger (Hamburg) gick igenom allogent transplantation vid PMF. Besläktade givare ger ca 10 % högre chans till bot jämfört med URD. Den största genomgången av haploidentiska transplantationer, 69 stycken (Raj ASH 2017), gjorda med posttransplantations cyklofosfamid, visar fortfarande en hög NRM på 40 %, OS blev 40 %. I en studie av 167 patienter har man visat att CALR muterade patienter, oavsett typ 1 eller 2, har bättre OS och PFS, jämfört med JAK2 muterade patienter. Patienter med ASXL1 mutation har ökad risk för relaps vilket ger sämre PFS och OS. Ruxolitinibbehandling innan allo visar i två studier en tendens, dock ej statistiskt signifikant, till bättre OS och RFS, samt att behandlingen är riskfri och gör att patienterna mår bättre vid tiden för allo. I en EBMT studie (McLornal et al BJH 2018) har man gått igenom patienter med relaps efter allo. Resultaten var ej så nedslående som man kunnat tro, 50 % kunde få i andra remission med DLI och/eller en andra allo.

Chloe James (Bordeaux) gick igenom nya rön avseende tromboser hos MPN patienter. Det är visat för flera år sedan att patienter med portanära tromboser uttrycker JAK2 mutationen i sina endotelceller i levern, troligen i själva endotelcellen men eventuellt pga monocytter som integrerats i dessa. I djurmodell har visats att JAK2 mu-

terade endotelceller uttrycker fler p-selektinreceptorer på sin yta, vilket leder till ökad adherens av neutrofiler. Man har nu visat att MPN patienter har ökade p-selektin nivåer i serum, och antikroppar mot p-selektin skyddar i musmodell mot trombos. Hydroxyureabehandling sänker nivåer i serum hos patienter. I detta nummer av OHE kan du läsa om utsöndring av sk NETs från neutrofiler i Charlotte Tählins artikel. Chloe visade att man även hos MPN patienter funnit ökning av lösligt DNA och MPO-bundet DNA i blodet. Samma fenomen har konstaterats i två djurmodeller av MPN och man har sett en koppling mellan nivåer av NETs och trombos hos mössen. Kanske detta i framtiden kan bli en ny biomarkör för trombosrisk hos våra patienter? Mediciner för att påverka NETs lär vara på väg att utvecklas.

Slutligen 2 kliniska postrar med intressanta resultat. *Nicholas Jackson Chornecki* (Hamilton, Kanada) har studerat 108 PV patienter diagnostiserade mellan 2005 och 2017 (Leuk Res 2018;June 4, e-pub ahead of print). Medianålder vid diagnos var 71 år. Han noterade att hela 42 % av patienterna ej gavs behandling enligt i området gällande riktlinjer! 22 % hade median EVF >0,45, 11 % fick ej farmakologisk behandling enligt riktlinjer, och 9 % fick varken adekvat venesection- eller farmakologisk behandling. 22 patienter dog under uppföljning (20 %). Multivariatanalys visade att ökat LPK vid diagnos, högre ålder samt diabetes var associerade med ökad risk för död. Att ej behandlas enligt gällande riktlinjer var också oberoende associerat med ökad risk för död, HR 3,12; 95 % CI 1,13-8,65 ($p=0.029$). Således ytterligare bevis för att vi alla måste bli bättre på att handlägga alla våra MPN patienter enligt gällande nordiska riktlinjer som överensstämmer med nyligen publicerade ELN-riktlinjer (Barbui T

et al. Leukemia 2018;32:1057-1069). Slutligen har *Robyn Scherber* (San Antonio) fortsatt sina livskvalitetsstudier vid MPN och nu detaljstuderat något som mina patienter ofta har frågat om, nämligen om kost på något sätt påverkar deras MPN sjukdom. Att blodvärden ej påverkas vet vi ju, men Robyn har nu studerat deras symptom. 1329 patienter har besvarat en enkät online där de angivit sin totala symptombörda (TSS) och ingående beskrivit sina matvanor och intag av receptfria medel/hälsokost. 34 % ansåg att de genom att reglera sin diet på något sätt fick mindre symptom av sin sjukdom. I statistiska analyser gav intag av alkohol ($p<0,0001$), mjölkprodukter och pasta ($p=0.02$ för bägge) signifikant lägre TSS. Försämring av TSS var statistiskt förknippat med intag av "snabbmat", prefabricerade "snacks", läsk, raffinerat socker och tacos. 72 % av alla patienter rapporterade att de köpte olika receptfria medel för att försöka påverka sina symptom. Intag av aminosyresupplement och N-acetylcystein var förknippade med symptomreduktion ($p=0,02$ för båda), medan en lång rad andra medel som multivitaminer, magnesium, B12, D-vitamin, antioxidanter, zink och ett flertal örtextrakt inte påverkade TSS. Kanske kan vara bra att veta om din patient frågar dig om specifika medel.

Till sist ett stort tack till SFH för stipendiet till denna utmärkta konferens. ***Ett tips till alla SFH medlemmar – sök stipendium för utbildningsmöten nästa gång sådana utlyses 2019.*** ESH har en rad mycket bra fokuserade möten av denna typ för i stort sett alla områden av hematologin, där många av de bästa i världen i ett litet forum ger dig en uppdatering. Du hittar dessa konferenser i kalendariet på hemsidan eller på www.esh.org/conferences/

Jan Samuelsson, Linköping.



Bussen som hämtade Claire Harrison från mötet



The Hellstroms – ett intressant möte

Under min vistelse i Seattle, på Fred Hutchinson Cancer Research Center och University of Washington, hade jag förmånen att få träffa Ingegerd och Karl-Erik Hellström för första gången. Dessa inspirerande och framgångsrika forskare har arbetat sida vid sida under hela sin karriär. En av anledningarna att jag fascinerats av deras arbete är att de tidigt insåg immunförsvarets betydelse vid cancer, vilket har varit långt ifrån en självklarhet.

Vi träffas i parets kontor, i en byggnad mitt emot det kända traumasjukhuset Harbour View Medical Center (förebilden till Grey's Anatomy), där Karl-Erik och Ingegerd Hellstrom delar rum. Vi pratar svenska, efter drygt 50 år i USA talar de fortfarande svenska med varandra. Vi har inför mötet haft mailkontakt och bestämt träff i entrén till Harbour View Research Building och tjugo minuter innan avtalad tid får jag ett mail med en påminnelse om vårt möte och en bifogad review artikel om deras arbeten i olika mustumör modeller, en artikel avsedd för en lärobok om immunoterapi vid cancer.

Karl-Erik möter mig i lobbyn på exakt avtalad och berättar hur viktigt det alltid har varit för honom att hålla tider, något han lärde sig av gymnastikdirektör kapten Montan på Södra latin. Vid försening bestraffades nämligen eleverna med en snärt av Montans florett.

Flera äldre svenska cancerforskare känner väl till paret Hellström. Paret träffades under sina studieår vid Karolinska Institutet och intresset för cancer och immunförsvaret väcktes tidigt hos paret Hellström, båda forskade hos George Klein. Deras teorier var kontroversiella i Sverige och paret emigrerade 1966 med två små barn till Seattle för tjänst vid University of Washington (UW). Karl-Erik berättar att de kom till Seattle med i princip tomma händer. De beviljades lån till sitt första hus och den första dammsugaren betalades på avbetalning. På den tiden anställde inte UW kvinnliga forskare och med stolthet berättar Ingegerd

att detta ändrades efter deras ankomst. Paret skapade ett lab som fortfarande bedriver framgångsrik verksamhet.

Berättelsen påminner mig om när jag tillsammans med familjen anlände med några resväskor till Seattle för 20 år sedan. Mina tidigare chefer Olle Ringdén och Per Ljungman hade också tillbringat tid på Fred Hutch, i slutet av 70-talet respektive slutet av 80-talet. Mycket har förändrats i staden sedan dess, men den innovativa stämningen lever kvar, Fred Hutch är ett av världens främsta cancercentra med tre tilldelade nobelpris. Det är här Boeing, Microsoft och Starbucks startade och senare Amazon. Det är i Seattle Bill och Melinda Gates bor och driver den framgångsrika Bill and Melinda Gates Foundation. Även Paul Allen bor i Seattle, han var medgrundare till Microsoft, och insjuknande i Hodgkins sjukdom och behandlades framgångsrikt och är sedan många år botad. Paul Allen satsar idag delar av sin förmögenhet i forskning, framförallt hjärnforskning, och har skapat Paul Allen Institute.

Tidigt lanserade Karl-Erik och Ingegerd "The Hellstrom paradox" som de båda framhåller som deras största och viktigaste bidrag till cancerforskningen. Efter flera år på universitetet lämnade de tryggheten för att pröva på att arbeta inom ett mindre biotechbolag och senare inom läkemedelsindustrin. Efter 15 år återvände de sedan till universitetet där de båda är fortsatt aktiva.

Det var ett spännande möte med två passionerade och hängivna forskare vilkas arbete startade för mer än 50-år och sedan delvis har bidragit till den utveckling vi nu ser inom immunterapi med bland annat PD-1 hämmare och CAR-T celler.

Karl-Erik framhåller en av parets medarbetare som nobelpriskandidat och när jag lämnar deras arbetsrum funderar jag på om the Hellstroms själva är kandidater för priset...

Hans Hägglund

Feraccru.

Ett nytt oralt järnalternativ.

Feraccru® är ett nytt oralt läkemedel för behandling av järnbrist.¹

Subventioneras endast till patienter som inte uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat.

Unikt aktivt
upptag av
trevärt järn²

Bra
säkerhets-
profil²

Ingen
rapporterad
missfärgning
av faeces³

FERC06_18SE

1. Feraccru®. Produktresumé. Mars 2018. 2. EPAR, 22 feb 2018. 3. PSUR 2018.

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, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Trevärt järn, perorala preparat. **STYRKA:** Feraccru finns i en styrka som innehåller 30 mg järn som järnmaltol. **INDIKATION:** Feraccru är avsett för behandling av järnbrist hos vuxna. **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 jäsalt används samtidigt. Diagnosen järnbrist eller järnbristanemi ska fastställas baserat på blodprover. Det är viktigt att utreda orsaken till järnbristen och att utesluta andra underliggande orsaker till anemin än järnbrist. Feraccru har inte studerats på patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Detta läkemedel innehåller laktos: patienter med något av de sällsynta ärftliga problemen galaktosintolerans, total laktas-

brist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel. Feraccru innehåller också allurarätt AC (E129) och para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **FÖRPACKNINGAR:** HDPE-burk med barnskyddat trycklock av polypropen. Varje burk innehåller 56 kapslar. **ÖVRIG INFORMATION:** Feraccru subventioneras endast till patienter som inte har uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 23 mars 2018.

Distributör: AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Viridings Allé 32B, 750 54 Uppsala, +46 70 631 87 00, office.se@aoporphan.com, www.aoporphan.com

Kan neutrofiler skvallra om dold cancer?

Biomarkörer för att hitta cancer vid trombos

Kopplingen mellan cancer och venös tromboembolism (VTE) är välkänd sedan länge, och likaså att VTE kan vara ett första tecken på cancer. Hos oss på Danderyds sjukhus har vi sett att upp till 1/10 patienter som får diagnosen VTE visar sig få en cancerdiagnos inom två år. Tidig diagnos och tidig behandling är en av de viktigaste faktorerna för att öka överlevnaden vid cancer. För att snabbt kunna remittera rätt VTE patienter för en snabb och utförlig cancerscreening har därför riskprediktionsmodeller tagits fram i syfte att identifiera VTE patienter med hög risk för dold cancer. Hittills har dock inga av dessa visat sig särskilt bra, och det finns idag inga kliniskt tillämpbara tester eller markörer för riskprediktion för dold cancer. Vi undersöker därför nya biomarkörer i blodet som skulle kunna skärpa riskbedömningen. I syfte att utvärdera dessa biomarkörer startade vi 2017 en klinisk studie där vi bland annat samlar in venösa blodprover från 1000 patienter med nydiagnostiserad VTE.

Neutrofilers funktion kan kopplas till cancer och trombos

Forskningen har varit intensiv under många år avseende mekanismer bakom cancer-associerad trombos. Neutrofilers utsöndring av sitt kärninnehåll i nätliknande strukturer av DNA, så kallade *neutrophil extracellular traps* (NETs), har visat sig spela en viktig roll. NETs upptäcktes först som en del av vårt immunförsvar. Genom att utsöndra sitt nukleära DNA i nät täckta av granulära proteaser såg man att neutrofilerna kunde fånga in och oskadliggöra bakterier i blodet. Neutrofiler har emellertid också visats bilda NETs vid cancer. En hittills okänd faktor verkar kunna utsöndras av tumören, lura immunförsvaret, och trigga neutrofiler till att utsöndra NETs i blodet trots att ingen infektion föreligger. NETs bidrar sedan till metastasering genom att bland annat skydda cancerceller från andra immunceller, och genom att med sina proteaser facilitera transmigration av cancerceller ut i vävnaden och till olika organ. NETs har också visats vara mycket protrombotiska. Näten kan nämligen fånga upp och aktivera trombocyter, samt aktivera koagulationskaskaden via bland annat FXII och hämning av tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Neutrofilernas NETs skulle på detta sätt kunna bidra till det hyperkoagulativa tillstånd som kännetecknar cancer.

Vår forskning kring neutrofiler och NETs

Vårt intresse för NETs vid cancer och cancer-associerad trombos väcktes 2012 i samband med ett patientfall. En tidigare frisk man insjuknade i spridda arteriella trombos, och visade sig vid obduktion ha en metastaserad cancer. Vi började nysta i möjliga orsaker till varför cancerpatienter drabbas av trombos och hittade det vid den tidpunkten nyupptäckta sambandet mellan neutrofiler, NETs, cancer och trombos i en mus-studie från USA. Vid histopatologisk undersökning fann vi sedan markörer för NETs i såväl tumörvävnad som i trombmassa från vårt patientfall. Publikationen av dessa resultat ledde till ett samarbete och en forskningsvistelse vid Wagner-laboratoriet i Boston, en av de ledande forskargrupperna inom NETs. Tillsammans utvecklade vi en metod att mäta det NET-specifika proteinet citrullinerat histon H3 (H3Cit) i human plasma, och vi fann att flera av våra trombospatienter med underliggande cancer hade förhöjda nivåer av H3Cit i blodet. Vi, och andra forskare, har sedan dess funnit höga nivåer av NETs-markörer i blodet hos patienter med en rad olika tumörsjukdomar och hos patienter med cancer-associerad trombos.

Forskningen drivs tillsammans med professor Håkan Wallén vid Kliniskt Forskningscentrum Norr, Danderyds sjukhus. Eftersom vi tror att tumören triggar neutrofiler till att utsöndra NETs, tittar vi också på andra högrisk populationer för en dold cancer, och driver, utöver vår VTE studie, en liknande studie där vi inkluderar patienter på det nyöppnade diagnostiska centret (DC) på Danderyds sjukhus. Hit remitteras patienter med allvarliga men ospecifika symtom som skulle kunna tala för en bakomliggande cancer. Biomarkörer som kan bidra till riskprediktionsmodeller i denna patientgrupp skulle, på samma sätt som vid VTE, på ett tidigt stadium kunna selektera patienter till en snabb och utförlig cancerscreening.

Om några år kanske vi har en biomarkör

Steget till större kliniska studier kändes självklart, men samtidigt lite skrämmande. Det krävs gedigen planering,

långsiktigt tänkande, och en väl fungerande struktur. Men tack vare duktig och engagerad personal och vårt robotsystem som centrifugerar och alikvoterar plasma-prover flyter inklusionen av patienter på bra på Danderyds sjukhus och Södersjukhuset. Proverna beräknas vara insamlade om 2-3 år, och mycket kan hända innan dess. Kunskapen om neutrofilernas förmåga och syfte med att utsöndra NETs är fortfarande i sin linda, och det publiceras hela tiden nya och spännande data på potentiella cancermarkörer. Kanske blir det i slutändan helt andra markörer vi undersöker i vår "biobank", och man måste våga tänka fritt. Det är otroligt engagerande att arbeta i ett fält där det händer så mycket. Under tiden arbetar vi och andra forskargrupper vidare med att utveckla olika metoder för att på ett enkelt och snabbt sätt kunna mäta NETs-markörer i blodet. Genom att kombi-

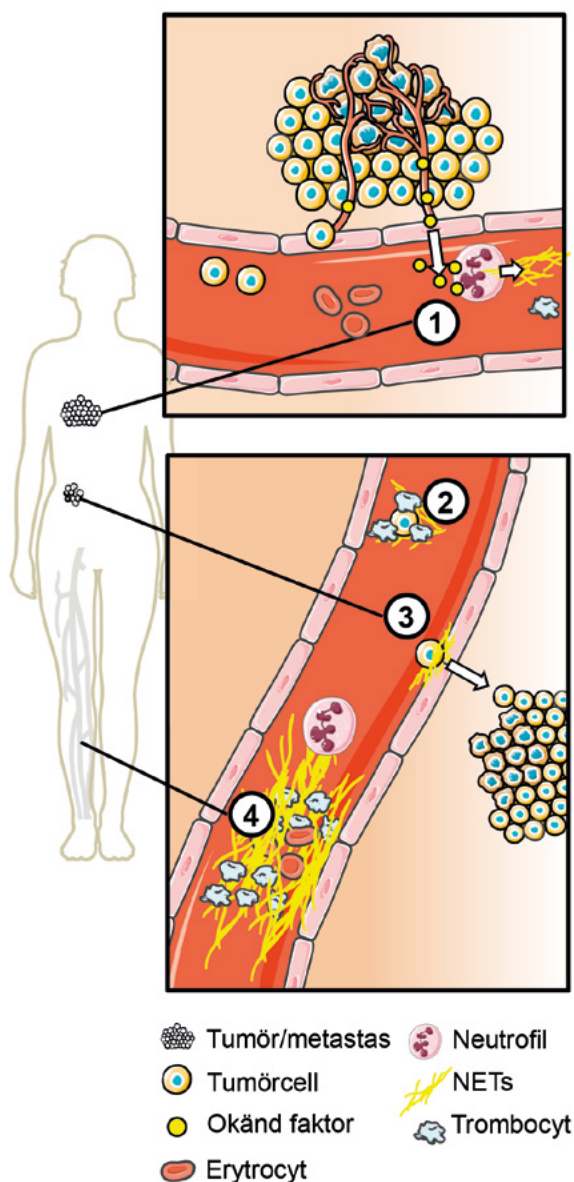
nera kliniska studier med metodutveckling, i samarbete med olika svenska och utländska laboratorier, befinner vi oss i gränslandet mellan preklinisk och klinisk forskning, vilket är roligt och stimulerande.

Sammanfattningsvis skulle riskprediktionsmodeller som integrerar biomarkörer i blodet med kliniska variabler kunna identifiera patienter med en hög risk för dold cancer. Detta för att snabbt kunna remittera rätt patienter till en snabb och utförlig cancerscreening, och på sikt förbättra prognos och överlevnad. Där är vi inte ännu, men vi hoppas att våra studier kan bidra till att identifiera nya biomarkörer, som kan användas för riskprediktion av dold cancer i högriskgrupper.

Charlotte Thålin, Medicinkliniken, Danderyds sjukhus

Neutrophil extracellular traps (NETs) bidrar till metastasering och trombos vid cancer.

1. Tumören utsöndrar en hittills okänd faktor i blodbanan, exempelvis en eller en kombination av cytokiner, vilket triggar neutrofiler till att utsöndra NETs.
2. NETs, täckta av trombocyter, binder cancerceller och skyddar dem från andra immunceller.
3. NETs kan också fästa cancerceller till kärlväggen, varvid proteaser bundna till NETs degraderar kärlväggen och möjliggör cancercellers transmigration ut i vävnaden och till olika organ.
4. NETs aktiverar och binder trombocyter och röda blodkroppar, samt aktiverar koagulationskaskaden. På så sätt bidrar NETs till ett hyperkoagulativt tillstånd och trombbildning vid cancer.





Fibrinolysen - nedbrytning av koagler

Jag heter Anna Ågren och är specialist i Anestesiologi samt Koagulations- och blödningsrubbningsr. Med denna lite ovanliga bakgrund började jag att intressera mig för koagulationsmekanismer på operations- och intensivvårdsavdelningar, där livshotande blödningar och allvarliga tromboser förekommer. I mitt sökande efter en doktorandhandledare fann jag hematolog Sam Schulman, som var chef för koagulationsmottagningen, hematologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, och numera är professor vid McMaster University i Canada.

Sam Schulman ville undersöka fibrinolysen, dvs nedbrytning av koagler, och sambandet med förhöjda risker för blödningar vid kirurgi. Detta passade bra som doktorandprojekt för mig med tanke på min kliniska bakgrund som anestesilog. Jag studerade därefter betydelsen av låga nivåer av Plasminogen Activator Inhibitor typ 1 (PAI-1) och dess samband med blödningsbenägenhet. Eftersom PAI-1 hämmar tissue Plasminogen Activator (t-PA), som dels finns naturligt i endotel och dels i rekombinant form används som ett trombolytiskt läkemedel vid tex stroke och massiv lungemboli, var hypotesen att en bristfällig hämning av t-PA skulle leda till ökad blödningstendens. Slutsatsen i avhandling blev att låga PAI-1 nivåer var vanligt förekommande (hos cirka 1/5 patienter med blödnings-tendens), men att den ökade blödningsbenägenheten var av ett mildare slag och inte lika allvarlig som vid tex svårare former av Hemofili A.¹ En av studierna innefattade män med prostatahyperplasi som opererades med transuretral prostata resection (TUR-P). Vi fann att patienter med lågt PAI-1 hade högre risk för per-och postoperativa blödningar.² Denna studie har senare citerats i Europeiska Guideline i handläggning av perioperativa blödningar.³

I ett vidare sökande efter mekanismer som reglerar PAI-1 nivån fann vi att högt Body Mass Index (BMI) var den starkaste prediktorn för förhöjda PAI-1 nivåer, vilket kliniskt skulle kunna ha ett samband med ökad trombosrisk hos överviktiga personer. I ett senare postdoc projekt hos professor Håkan Wallén, Institutionen för Kliniska Vetenskaper på Danderyds sjukhus, fick jag fortsatt möjlighet att studera metabola effekter kopplade till PAI-1 nivåer hos patienter med typ 1 diabetes. Vi fann att denna patientgrupp har tecken på minskad fibrinolys, via högre inbindning av

antiplasmin i fibrinkoaglet, trots paradoxalt lägre PAI-1 nivåer jämfört med matchade kontroller.⁴ Det verkar finnas en koppling mellan diabetes och PAI-1, som också tidigare är beskrivet i litteraturen, där patienter med typ 1 diabetes har låga PAI-1 nivåer och patienter med typ 2 diabetes har höga nivåer. I ett pågående forskningsprojekt undersöker vi nu överviktiga patienter med och utan diabetes, som har opererats med kirurgi i viktreducerande syfte, sk gastric bypass. Alla dessa patienter minskar betydligt i vikt och i många fall kan man hos patienter som preoperativt haft diabetes inte längre påvisa förhöjda blodsockernivåer efter operation med åtföljande viktreduktion. Proverna är insamlade vid flera tillfällen från operationsbeslut fram till 1 år postoperativt. Vi kommer att följa förändringarna i den fibrinolytiska funktionen i relation till viktreduktion och metabolism, under flera år efter operationen.

Vid sidan om intresset för fibrinolysens funktion, har jag ett forskningssamarbete med anestesilog, med dr, Anders Östlund och transfusionsmedicinare, docent, Agneta Wikman; båda vid Karolinska Universitetssjukhuset samt docent Gustaf Edgren, epidemiolog och ST-läkare i kardiologi på Södersjukhuset. Vi gör experimentella och kliniska studier för utvärdering av olika "bedside metoder" för hemostas, främst tromboelastografi (TEG) och rotations tromboelastometri (ROTEM). Med dessa sk "globala" hemostasmetoder, mäter man koagulation och fibrinolys i helblod i jämförelse med sedvanliga koagulationsmetoder vilka mäter enskilda koagulationsfaktorer (tex fibrinogen) eller plasmabaserad koagulationsaktivering (PK(INR), APTT). TEG och ROTEM används idag ofta på operationsavdelningar runt om i världen, dels för att bedöma risken för blödningar och dels för att värdera effekten av blodproduk-

ter och/eller hemostatiska läkemedel. Våra studier^{5,6} jämför sedvanliga koagulationsanalyser (TPK, PK(INR), APTT och fibrinogen nivå) med TEG/ROTEM hos kirurgiska patienter, och har citerats i Europeiska Guidelines för behandling av allvarlig blödning och koagulopati.⁷ Liknande studier har vi också utfört på koagulationsmottagningen och koagulationslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, tillsammans med kollegorna Maria Bruzelius, Eva-Lotta Hempel, Margareta Holmström, Jacob Odeberg, Ammar Majeed, Lars Göran Lundberg, Jovan Antovic och Roza Chairati, där vi monitorerat hemostasen hos patienter med blödnings-tendens, antingen pga medfödd blödersjuka eller pga anti-koagulantabehandling.^{8,9} Jag är bihandledare till två doktorander, Gabriel Dumitrescu och Viktor Taune, vilka båda har doktorandprojekt som involverar globala hemostas-metoder och studerar leversjukdom respektive behandling med direktverkande orala antikoagulantia.

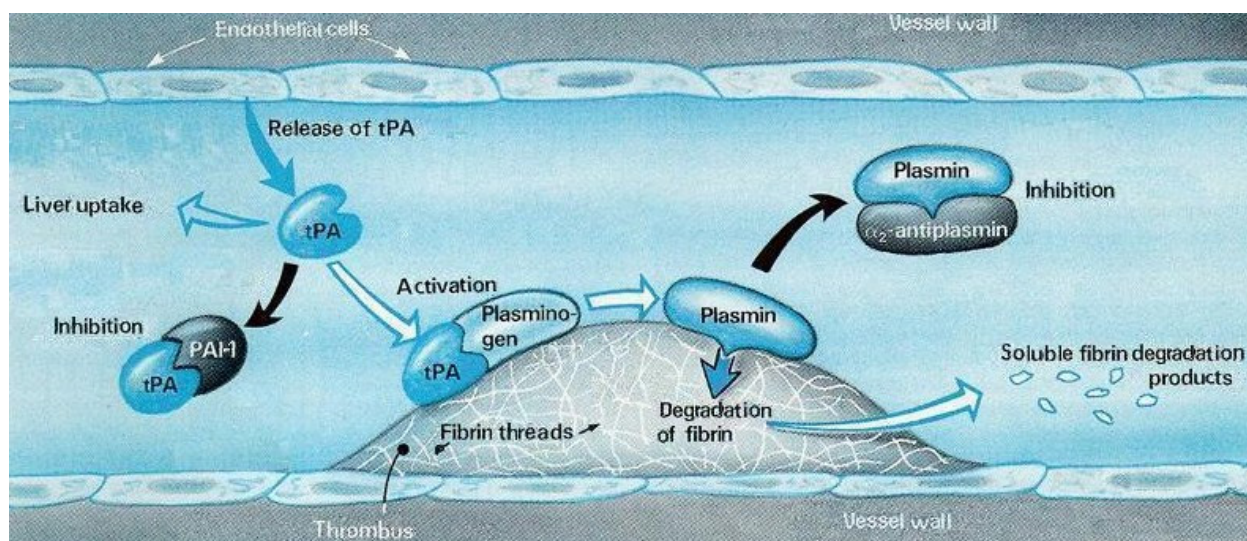
På Karolinska Universitetssjukhuset finns det ett omfattande traumaregister. Vi har nyligen gjort en studie baserad på detta register. ST-läkaren Lou Almskog, anestesikliniken, S:t Görans sjukhus, har gått igenom patienter som behandlats med fibrinogenkoncentrat pga allvarlig traumatisk blödning, och jämfört det kliniska utfallet hos dessa jämfört en

matchad kontrollgrupp. Fibrinogenkoncentrat, som hemostatiskt läkemedel vid allvarlig blödning, finns ofta med i lokala och nationella guidelines även om det ännu inte finns stora randomiserade studier av preparatets effekt.

Vidare har jag tillsammans med ovanstående kollegor på koagulationsmottagningen inkluderande Maria Magnusson och Tony Frisk gjort kliniska studier av protrombinkoncentrat (PCC) vid blödnings i samband med behandling med orala FX-hämmare.¹⁰ PCC var i studien effektivt hos 58 (69 %) av de 84 patienterna. Vi har också studerat patienter med mekaniska hjärtklaffar som opererats och fått s.k. bridging med lågmolekylärt heparin.¹¹ Vi såg att den viktigaste prediktorn för per-eller postoperativ blödning var det kirurgiska ingreppet i sig, dvs högrisk ingrepp var associerade med mer blödningskomplikationer. Ingen av de undersökta patienterna (n=117) drabbades av klafftrombos eller emboli.

Tromboser och blödningskomplikationer är stora problemområden i klinisk medicin av idag, och jag hoppas att min forskning om fibrinolys och globala hemostasmetoder skall bidra med kunskap som kan minska denna problematik.

Anna Ågren, Hemostascentrum, Danderyds sjukhus



Nya medlemmar

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

Ordinarie:

Hedvig Björkman, St-läkare, Capio St Görans sjukhus,
Johannes Bålfors, St-läkare, Ängelholms sjukhus,

Jay Chotai, St-läkare, Akershus universitetssjukhus,
Saeid Karafaky, St-läkare, Höglandssjukhuset i Eksjö

Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se

Referenser:

1. Avhandling Anna Ågren 2008. Mechanisms and effects of low plasminogen activator inhibitor type 1 activity. Länk: <https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/38581/thesis.pdf?sequence=1>
2. Ågren A, Kolmert T, Wiman B, Schulman S. Low PAI-1 activity in relation to the risk for perioperative bleeding complications in transurethral resection of the prostate. *Thromb Research* 2007;119:715-21
3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
4. Ågren A, Jörneskog G, Elgue G, Henriksen P, Wallen H, Wiman B. Increased Incorporation of Antiplasmin Into the Fibrin Network in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2007-14
5. Ågren A, Taune Wikman A, Holmström M, Östlund A, Edgren G Thromboelastography (TEG®) compared to conventional coagulation tests in surgical patients – a laboratory evaluation. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2013;73:214–220.
6. Ågren A, Wikman AT, Ostlund A, Edgren G. TEG® functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg*. 2014;118:933-5.
7. Rolf Rossaint, Bertil Bouillon, Vladimir Cerny et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 2016: 20:100
8. Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, Odeberg J, Holmström M, Ågren A. A prospective diagnostic accuracy study evaluating ROTEM and TEG in 100 patients with Von Willebrand disease. *Hæmophilia*. 2017;23(2):309-318.
9. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, Näslein D, Wallén H, Ågren A Detection of elevated INR by thrombelastometry and thrombelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thrombosis Research* 2015;135:1007-11
10. Ammar Majeed, Anna Ågren, Margareta Holmström, Maria Bruzelius, Roza Chaireti, Jacob Odeberg, Eva-Lotta Hempel, Maria Magnusson, Tony Frisk, Sam Schulman Management of rivaroxaban or apixaban associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: an observational cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706-1712
11. Schulman JM, Majeed A, Mattsson E, Schulman S, Holmström M, Ågren A. Strategies and outcomes of periprocedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical heart valves. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:430-6



Mozobil® (plerixafor)

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



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

Avhandlingar

Hege Gravdahl Garelius (Göteborg) har disputerat på avhandlingen "Registry studies on myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia- European and Swedish perspectives". Syften med avhandlingen var att (I) beskriva en europeisk lågrisk MDS-population och användning av erythropoetinstimulerande medel (ESA), (II) att beskriva AML populationen i Sverige 1997-2006 med betoning på sekundär AML (s-AML) och terapielaterad AML (t-AML), (III) att undersöka användningen och effekten av allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) i AML populationen i Sverige 1997-2013, och (IV) att slå samman patienter från svenska AML-registret 2009-13 med patienter från den svenska MDS-registret 2009-14 för att beskriva patienterna med s-AML efter MDS från tiden för MDS diagnos och tid för AML diagnos.

I delarbete I studerades 1696 MDS patienter insamlade i 17 Europeiska länder. ESA behandling gavs till 45,6 % av patienterna, medianduration 27,5 månader. Mediantid till första transfusion post-ESA-behandling var 6,1 månader hos patienter som transfunderades före ESA-behandling jämfört med 23,3 månader hos icke-transfunderade patienter ($p < 0,0001$), vilket visar att ESA kan avsevärt fördröja uppkomsten av ett regelbundet transfusionsbehov hos patienter med lågrisk MDS. Man kunde i denna studie inte finna signifikanta skillnader i överlevnad eller risk för progression till AML bland patienter som svarade respektive inte svarade på ESA. Längre uppföljning av materialet planeras.

Delarbete II omfattade 3363 vuxna patienter, varav 2474 (73,6 %) hade de novo AML, 630 (18,7 %) AHD-AML och 259 (7,7 %) t-AML. Sekundär AML skilde sig signifikant jämfört med de novo AML med avseende på ålder, kön och cytogenetisk risk. CR var signifikant lägre men tidiga dödsfall liknande vid sekundär AML. I en multivariatanalys var AHD-AML (HR 1,51; 95 % CI 1,26-1,79) och t-AML (1,72; 1,38-2,15) oberoende riskfaktorer för dålig överlevnad. Den negativa inverkan av AHD-AML och t-AML på överlevnad var åldersberoende, med en stor inverkan hos yngre patienter men utan självständigt prognostiskt värde hos äldre. Även om patienter med sekundär leukemi hade dålig prognos med intensiv behandling var tidiga dödsfall vanligare och överlevnad signifikant sämre vid palliativ behandling.

Delarbete III identifierade alla s-AML-patienter som genomgått HCT mellan 1997 och 2013. Under denna period diagnostiserades 5873 patienter med icke-APL AML, varav 3337 fick intensiv induktionsbehandling. Av de inten-



Foto Cecilia Hedström

sivt behandlade patienterna genomgick 576 (22 %) av de novo AML HCT, 74 (17 %) AML med tidigare hematologisk sjukdom (AHD-AML) och 57 (20 %) terapielaterad AML (t-AML). För AHD-AML patienter med en tidigare myeloproliferativ neoplasm (MPN-AML) var 5 års överlevnad 0 % hos patienter som inte behandlades med HCT jämfört med 50 % hos patienter som hade transplanterats. Motsvarande 5-års överlevnad var 3 % vs 39 % för MDS-AML, 8 % vs 48 % för t-AML och 24 % vs 57 % för de novo AML. I en matchad parat analys för patienter som genomgått HCT i CR1 var den beräknade 5-års överlevnaden 48 %, och relapsfri överlevnad 43 % hos patienter som behandlats med HCT vs 20 % och 21 % hos patienter som endast fick kemoterapi (p -värden=0,01 och 0,02). I en multivariatanalys för s-AML-patienter som genomgått HCT var en besläktad givare, perifera stamceller som källa, närvaron av någon kronisk graft vs host sjukdom (cGvHD) jämfört med ingen cGvHD och en GvHD grad 1 eller lägre signifikant associerade med bättre överlevnad.

I delarbete IV analyserades 335 av 2181 patienter i AML-registret som hade registrerats med MDS som föregående sjukdom. 257 patienter hade tillräcklig information från båda registren för vidare undersökning. R-IPSS-score vid MDS diagnos var 22,2 % låg risk (VRL/LR), 28,1 % intermediär och 49,7 % högrisk (HR/VHR). 14,5 % hade en MDS/MPN vid MDS-diagnos. Vid AML-diagnos hade 52 % intermediär och 48 % högrisk cytogenetik, ingen lågrisk kunde återfinnas bland dem som har gjort cytogenetisk undersökning. Mediantid från MDS diagnos till AML diagnos var 10,8 månader. Mer än 2/3 av patienterna hade WHO-performance status 0-1 vid tiden för AML-diagnos. Efter AML diagnos behandlades 40,5 % med intensiv kemoterapi,

12 % med hypometylerande medel och 46,7 % gavs endast palliativ vård. Medianöverlevnaden i dessa grupper var 11,6, 7,6 respektive 2,6 månader. Median överlevnad i gruppen som genomgick en allogen stamcellstransplantation

(HSCT) var 17,6 månader. Median-överlevnad i hela gruppen från AML-diagnosen var 4,9 månader. WHO performance status 0-1 och en allogen stamcellstransplantation var faktorer associerade med bättre överlevnad ($p < 0,01$).

Elisabeth Székely (Lund) har disputerat på avhandlingen "Follicular and diffuse large B-cell lymphoma - studies of primary treatment and prognostic factors". Data erhöles från Svenska Lymfomregistret och användes för att undersöka prognostiska faktorer, incidens och behandlingsformer i ett populationsbaserat material av patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och follikulärt lymfom (FL) i Sverige.

Det första delarbetet visade en ökad förekomst av DLBCL under perioden 2000-2010, särskilt bland män. Extranodalt engagemang av benmärg, CNS, lunga och ben var förknippade med sämre utfall, och manlig kön hade också en negativ inverkan på OS. OS har förbättrats markant under det senaste decenniet, mest framträdande i åldersgruppen 60-78 år och hos patienter med bra prestationsstatus (PS). Ingen signifikant förbättring av OS sågs hos patienter med dåligt PS eller hos patienter äldre än 78 år, vilket indikerar att uppmärksamhet bör riktas mot högriskpatienter och äldre patienter, som kan kräva speciellt anpassad behandling.

I delarbete II jämfördes utfallet med tre kemoterapiregimer (R-CHOP-21, R-CHOP-14 och R-CHOEP-14) i en populationbaserad kohort när det gäller överlevnad, justerad för kliniska prognostiska faktorer. Genom det svenska lymfomregistret identifierades 3443 patienter med DLBCL 2007-2012. I hela patientgruppen fanns inga tecken på skillnad mellan regimerna, efter justering för prognostiska faktorer. Vid begränsning till patienter upp till 65 års ålder var R-CHOEP-14 associerad med överlägset resultat avseende OS jämfört med både R-CHOP-21 (HR: 0,49, 95 % konfidensintervall: 0,3-0,9, $p=0,028$) och R-CHOP-14 (HR: 0,64, 95 % konfidensintervall: 0,4-1,0, $p=0,06$), efter justering för övriga prognostiska faktorer. Resultaten var konsekventa i en ytterligare stratifierad analys med patienter grupperade enligt ålder och IPI-poäng.

Syftet med delarbete III var att undersöka effekten av årstid vid diagnos på behandlingsresultatet av patienter med DLBCL och Hodgkin lymfom (HL). I denna studie inkluderades kurativt behandlade patienter med DLBCL ($n=5875$) och HL ($n=1693$), diagnostiserade mellan 2000 och 2011. OS var signifikant bättre för patienter

som diagnostiserades med DLBCL under sommarmånaderna, men inte för patienter som diagnostiserades med HL. Skillnaden kvarstod i en multivariatanalys justerad för ålder, stadium, prestationsstatus, antal extranodala sites och diagnosår (HR 1,08; 95 % CI 1,02-1,14, $P=0,0069$). Vid analys av DLBCL-patienterna enligt kön i den multivariabla modellen visade sig effekten av årstiden vara begränsad till manliga patienter (HR=1,09, 95 % CI 1,01-1,17, $P=0,0269$). Möjliga förklaringar till resultaten är den högre vitamin D-nivån under sommarmånaderna, effekterna av solljus på cirkadisk rytm och immunsystemet, eller den lägre risken för infektionssjukdomar under sommaren. Noterbart är att en poster från Nya Zeeland som presenterades på EHA 2018 fann samma tendens (se EHA rapport i detta nummer).

I det sista delarbetet undersöktes den initiala strategin vid FL genom att jämföra effekten av olika behandlingsalternativ. OS hos patienter som kontrollerades med watch-and-wait skiljde sig inte signifikant från patienterna som behandlades omedelbart. Patienter som behandlades med rituximab som enstaka medel hade en liknande OS som patienter som behandlades med kemoimmunoterapi.



Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Lymfom



Susanne Bram Ednersson

(Göteborg) har studerat DLBCL-patienter med tidigt återfall eller resistent sjukdom. Med proteomisk

masspektrometri analyserades det globala proteinuttrycket i mikrodisekterade formalinfixerade paraffinbäddade tumörvävnader från 97 DLBCL-patienter; 44 med primärt refraktär sjukdom eller återfall inom 1 år efter diagnos (REF/REL) och 53 som var progressionsfria mer än 5 år efter diagnos (CURED). Man identifierade 2127 proteiner; 442 fanns hos alla patienter och 102 uttrycktes differentiellt. Sextiofem proteiner överuttrycktes bland REF/REL-patienter, varav 46 var ribosomala proteiner (RP) jämfört med 2 av de 37 överuttryckta proteinerna hos CURED-patienter ($p=7,6 \times 10^{-10}$). Tjugo av 37 överuttryckta proteiner hos CURED-patienter var associera-

de med aktinreglering jämfört med 1 av 65 hos REF/REL-patienter ($p=1,4 \times 10^{-9}$). Immunohistokemisk färgning visade högre uttryck av RPS5 och RPL17 i REF/REL-patienter medan MARCKS-liknande protein, som hör till aktin-nätverket, uttrycktes starkare i CURED-patienter. Gruppen drar slutsatsen att funktionella studier behövs som syftar till utvärdera individuella proteiner och protein-interaktioner för att utvärdera den potentiella kliniska effekten av dessa och andra resultat från forskargruppen (Expression of ribosomal and actin network proteins and immunotherapy resistance in diffuse large B cell lymphoma patients, Br J Haematol. 2018;181:770-781).

Mohammad Hojjat-Farsangi

(Stockholm) har på en rad av ASH och EHA möten de senaste åren rapporterat om resultat vid KLL av en liten molekyl, KAN0439834 (535 Da), riktad mot TK-domänen av ROR1, som utvecklades från ett bibliotek med 110.000 föreningar med användning av färskas KLL-celler. Projektet under ledning av Håkan Mellstedt och Anders Österborg har nu sammanfattats i en artikel. Leukemiska celler (PBMC 94-99 % ROR1 + -celler) från patienter med icke-progressiv eller progressiv KLL, samt hos patienter med fludarabinresistent sjukdom med eller utan del

(17p) analyserades för KAN0439834 inducerad cytotoxicitet. En dosberoende cytotoxicitet observerades, vilken också innehöll fludarabinresistenta KLL-celler med och utan del (17p). Det noterades ingen statistiskt signifikant skillnad jämförande celler från patienter med icke-progressiv och progressiv sjukdom. Selektivitet för KLL-celler jämfört med normala PBMC var >60 gånger. Apoptos bekräftades genom annexin V/PI-färgning. Därefter jämfördes apoptos inducerad av KAN0439834 med den hos ibrutinib, idelalisib och venetoklax av KLL-celler från benmärg, blod och lymfkörtlar hos samma

patienter. KAN0439834 och venetoklax inducerade en liknande hög grad av apoptos av KLL-celler från dessa tre lokaler, medan ibrutinib och idelalisib endast dödade KLL-celler erhållna från lymfkörtlar, men i lägre grad än KAN0439834 och venetoklax. KAN0439834 hade en låg avdödande kapacitet av normala PBMC, medan venetoklax inducerade en högre grad av cytotoxicitet hos normala PBMC. Normala B- och T-celler dödades av venetoklax men inte av KAN0439834. En lång rad in vitro experiment utfördes som påvisar olika effektor-mekansimer för KAN0439834. Farmakokineti-

ken för KAN0439834 analyserades i CD1-möss efter en singel oral dos (50 mg/kg) av KAN0439834. Sex timmar senare erhöles en plasmakoncentration på 800 nM, vilken skulle vara tillräckligt för att inducera en irreversibel apoptos i KLL-celler. I NOD-SCID-möss xenotransplan-

terade med humana KLL-celler utan del (17p) konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av CD45 +/CD19 +/ ROR1+ -celler i mjälten. Sammanfattningsvis har forskargruppen således lyckats med utvecklingen av en ny klass av cancermedicin mot ROR1, och vi ser fram

emot en möjlig kommersiell utveckling av medlet (First-in-class oral small molecule inhibitor of the tyrosine kinase ROR1 (KAN0439834) induced significant apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells, Leukemia. 2018 Mar 27, Epub ahead of print).

Sara Ekberg (Stockholm) har genomfört ett arbete syftande till att kvantifiera trender för och återstående förlust av förväntad livslängd (loss in expectancy of life; LEL) orsakat av DLBCL på nationell befolkningsbaserad nivå. Patienter som diagnostiserats med DLBCL 2000-2013 (N=7114) identifierades genom svenska lymfomregistret och klassificerades enligt det åldersjusterade internationella prognostiska indexet (aIPI). Det nya måttet LEL är skillnaden mellan återstående livsår bland patienter och den allmänna befolkningen.

Medianålder vid DLBCL-diagnos var 70 (18-105) år och 54,8 % hade stadium III-IV sjukdom. I genomsnitt minskade LEL på grund av DLBCL från 8,0 (95 % CI: 7,7-8,3) till 4,6 (95 % CI: 4,5-4,6) år under studieperioden. Bland olika riskgrupper minskade LEL under tidsperioden mest bland patienter med aIPI ≥ 2 i åldern 50-60 år. Dock uppskattades dessa patienter fortfarande förlora >8 år 2013 (t.ex. LEL män 50 år 8,6 år; 95 % CI: 5,0-12,3). Bland 2 års överlevande minskades LEL för patienter med aIPI ≥ 2 från 6,1 år till 1,1 år, och från 3,8 år till 1,0 år för

patienter med aIPI <2. Reduktionen observerades i alla åldrar. Resultat för kvinnor var likartade. Genom att använda LEL som mått ses således en tydlig förbättring av DLBCL-överlevnad över tiden. Trots förbättrad terapi pekar en väsentlig förlust av förväntat liv bland patienter med IPI ≥ 2 på ett kvarstående behov av medicinska förbättringar (Long-term survival and loss in expectancy of life in a population-based cohort of 7114 patients with diffuse large B-cell lymphoma, Am J Hematol. 2018 May 17, Epub ahead of print).

Tove Wästerlid (Stockholm/Lund) har undersökt det faktum att majoriteten av randomiserade kliniska prövningar som har etablerat R-CHOP-21 som en av nuvarande standardbehandlingar av vuxna patienter med diffust stort B-cellymfom (DLBCL) har applicerat åtta cykler av kemoterapi. Endast en randomiserad studie har visat överlägsenhet av åtta jämfört med sex cykler av R-CHOP-21. Därför undersöktes om användningen av sex mot åtta cykler av R-CHOP-21 hade någon inverkan på överlevnad. I studien ingick 1170 vuxna patienter diagnostiserade med DLBCL 2007-2014 i Sverige och Danmark, som fick behandling med sex eller åtta cykler av R-CHOP-21. Av dessa pa-

tienter gavs 1013 (87 %) sex cykler och 157 (13 %) fick åtta cykler. Median uppföljningstid var 5,0 år (intervall 1,2-9,4). På grund av det populationbaserade materialet skilde sig patientegenskaperna i de två behandlingsgrupperna något och var marginellt sämre i kohorten behandlad med åtta cykler av R-CHOP-21. I överlevnadsestimater var de 5-åriga överlevnadsfrekvenserna (OS) lika för patienter som behandlades med sex och åtta cykler av R-CHOP-21; 74 % (95 % CI: 71 % till 77 %) respektive 72 % (95 % CI: 63 % till 79 %). I en multivariabel Cox-modell som anpassades för IPI-variabler och kön var åtta cykler av R-CHOP-21 inte associerade med bättre resultat än sex cykler (HR: 0.92; 95 %

CI: 0,66-1,29; P=0,63; Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma - A Nordic Lymphoma Group population-based study, Ann Oncol. 2018 May 22, Epub ahead of print]

Magnus Björkholm (Stockholm) har bearbetat det faktum att fyrtio procent av patienter med Hodgkin's lymfom (HL) är äldre än 50 år vid diagnos, ett faktum som inte är allmänt uppmärksammat. Äldre patienter har sämre överlevnad än yngre patienter och ingår sällan i kliniska prövningar. Med hjälp av data från svenska cancer- och lymfomregistren bedömdes relativa överlevnadsförhållanden (RSR) för 7997 HL-patienter (diagnostiserade 1973-2013,

45 % ≥ 50 år). 1-åriga RSR (95 % konfidensintervall; CI) för män i åldern 45-59, 60-69, 70-80 och 81 år och över, diagnostiserade 2013, var 0,95 (0,91-0,97), 0,88 (0,81- 0,92), 0,74 (0,63-0,81) respektive 0,52 (0,35-0,67). Motsvarande 1-åriga RSR för kvinnor var 0,97 (0,94-0,98), 0,91 (0,85-0,95), 0,82 (0,73-0,88) och 0,66 (0,50-0,77). Inga förbättringar i 1 år eller 5 års relativ överlevnad från 2000 till 2013 observerades för patienter i åldrarna 45-59

eller 60-69, men det sågs blygsamma förbättringar för patienter i åldern 70 år och äldre. Äldre patienter utgör en stor grupp med stora medicinska behov. Undersökningen motiverar ett mer aktivt tillvägagångssätt för att inkludera äldre patienter i kliniska prövningar (Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden, Eur J Haematol. 2018 May 4, Epub ahead of print).

Magnus har också medverkat i en systematisk litteraturgranskning för att bestämma förekomsten av biopsi-verifierad celiaki hos patienter med järnbristanemi (IDA). 18 studier omfattande 2998 patienter med IDA inkluderades i analysen. Studierna härstammade från UK, USA, Italien, Turkiet, Iran och Israel. Med hjälp av en viktad poolad analys visades en förekomst av biopsi-bekräftad celiaki

på 3,2 % (95 % CI, 2,6 % -3,9 %) hos patienter med IDA, men heterogeniteten var hög ($I^2=67,7$ %). År för publicering, andelen kvinnor, ålder vid celiaki-sjukdomsutredning och förekomsten av celiaki i befolkningen var inte associerade med förekomsten av sjukdom hos patienter med IDA. I de 8 studier som uppfyllde alla kvalitetskriterier var den sammanlagda prevalensen av celiaki

5,5 % (95 % CI, 4,1 % -6,9 %). Cirka 1 av 31 patienter med IDA har alltså histologiska bevis på celiaki. Detta motiverar utredning avseende celiaki hos patienter med IDA (Mahadev S et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia - a Systematic Review with Meta-analysis, Gastroenterology. 2018 Apr 22, Epub ahead of print).

Koagulation

Maria Färm (Stockholm) har jämfört olika D-dimeranalyser och åldersjusterade cut-offs hos patienter med misstänkt venös tromboembolism (VTE). Plasmakoncentrationen av denna känsliga biomarkör ökas genom aktiverad koagulation, men också av flera tillstånd som är kopplade till ökad risk för VTE. Ett sådant tillstånd är ålderdom, vilket utgör ett vanligt kliniskt problem där det visat sig att många faktiskt föredrar att inte analysera D-dimer hos äldre patienter. Åldersjusterade cut-offs har validerats för både djup ventrombos (DVT) och lungemboli, som syftar till att öka specificiteten utan att minska sensitiviteten. I studien utvärderades fyra vanliga D-dimeranalyser

parallellt, med och utan att tillämpa åldersjusterade cut-offs för VTE. En prospektiv singelcenterstudie inkluderade 940 patienter på akutmottagning med kliniskt misstänkt lungemboli eller DVT. Fyra automatiserade D-dimeranalyser jämfördes (Siemens INNOVANCE®, Roche Tina-quant, Medirox MRX och STA®-Liatest® D-Di PLUS). Samtliga analyser fungerade väl med AUC > 0,9 och behöll sina känsligheter efter genomförandet av åldersjusterade cut-offs. Specificiteterna ökade med 6-7 %. Frekvensen av falska positiva resultat minskade med 6 % totalt och med 10-20 % för patienter ≥ 70 . Åldersjusterade cut-offs resulterade således i bibehållen hög känslighet

och viss förbättring av specificitet. En signifikant minskning av falska positiva resultat ger en möjlighet att undvika onödiga röntgenundersökningar utan att kompromissa med klinisk säkerhet (Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays, J Thromb Haemost. 2018;16:866-875).

Karin Strandberg och **Jan Astermark** (Lund) har skrivit en aktuell översyn inriktad på när man ska överväga och hur man utför inhibitoranalys(er) vid hantering av patienter med hemofili A. Behandlingen av patienter med hemofili A har ju förbättrats avsevärt under åren och utvecklingen mot ett potentiell botemedel fortsätter. Ersätt-

ningsbehandling har varit hörnstenen i behandlingen, och trots stora framsteg har utvecklingen av neutraliserande antikroppar, t ex inhibitorer, hittills inte varit möjligt att undvika. Hur och i vilken utsträckning de nya icke-faktorbaserade alternativen kommer att förändra behandlingsstrategin och hämmarrisken är oklart och det är därför viktigt att

varje hemofilibehandlingscentrum är kopplat till ett utbildat och skickligt laboratorium som utövar relevanta inhibitoranalyser (The role of the laboratory in diagnosis and management of inhibitory antibodies in haemophilia, Haemophilia. 2018;24 Suppl 6:9-14).

Jan har också medverkat i ett europeiskt expertnätverk som tillsammans med patienter efter en serie av tvärvetenskapliga möten och en genomgång av litteraturen definierat praktiska optimala standarder för att säkerställa och harmonisera behandling och vård för patienter med en hämmare. Tio komplementerande

principer för hantering av hämmare vid hemofili har utvecklats och man har betonat vikten och fördelarna med ett centralt, tvärvetenskapligt, expertis- och helhetsperspektiv. Detta dokument kommer att fungera som riktmärke för att förbättra multidisciplinär och praktisk hantering av patienter med inhibitor. Implemen-

tering och efterlevnad av var och en av dessa principer bör ha en stor positiv inverkan på hantering och resultat av patienter som utvecklar en hämmare (Giangrande PLF et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia, Orphanet J Rare Dis. 2018;13:66).

MDS

Daniel Moreno Berggren (Uppsala) har tacklat problemet att få befolkningsbaserade studier har jämfört värdet av de olika risksystem som har etablerats för MDS. Med data från det svenska MDS-registret validerades det internationella prognostiska poängsystemet (IPSS), reviderat IPSS (IPSS-R) och WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS). Studien omfattade 1329 patienter som rapporterades

till registret mellan 2009 och 2013, 14 % av dessa hade behandlingsrelaterad MDS (t-MDS). Baserat på MDS-registret var den årliga förekomsten av MDS i Sverige 2,9 per 100 000 invånare. IPSS-R hade en signifikant bättre prognostisk effekt än IPSS ($p < 0.001$). Det sågs också en trend för bättre prognostisk kraft i IPSS-R jämfört med WPSS ($p = 0.05$) och för WPSS jämfört med IPSS ($p = 0.07$). IPSS-R var överlägsen

både IPSS och WPSS för patienter i åldern ≤ 70 år. Patienter med t-MDS hade ett sämre utfall jämfört med de novo MDS (d-MDS), men giltigheten för prognostiska poängsystem var jämförbar med d-MDS och t-MDS (Prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes (MDS) in a population-based setting: a report from the Swedish MDS register, Br J Haematol. 2018;181:614-627).

Myelom

Mina Ali (Lund) arbetar i en forskargrupp som nyligen identifierade ELL2 som en möjlig predisponerande gen för multipelt myelom (MM). För att förstå dess verkningsmekanism

utfördes expressionskvantitativ egenskaps-locusanalys i CD138 + plasmaceller från 1630 MM patienter från fyra populationer. Man visar att MM-riskallelen sänker ELL2-

uttrycket i dessa celler ($P_{combined} = 2.5 \times 10^{-27}$; $\beta_{combined} = -0.24$ SD), men inte i perifert blod eller andra vävnader. I överensstämmelse med detta har flera varianter som re-

presenterar MM-riskallelen kopplats till regulatoriska genomiska regioner och tre medför reducerad transkriptionsaktivitet i plasmocytomcellinjer. En av dessa (rs3777189-C) samlokaliseras med de bäst stödda varianterna för ELL2-expression och MM-risk och minskar bindningen av

MAFF/G/K-familje transskriptionsfaktorer. Vidare avslöjar ytterligare analys att MM-riskallelen associerar med uppreglering av genuttryckningar relaterade till ribosombiogenes och knockout/knockdown och räddningsexperiment i plasmocytomcellinjer stöder ett orsaks-effekt-

förhållande. Resultaten ger således en mekanisk inblick i predisposition för MM (The multiple myeloma risk allele at 5q15 lowers ELL2 expression and increases ribosomal gene expression, Nat Commun. 2018 Apr 25;9(1):1649).

Ulf-Henrik Mellqvist (Borås) har medverkat i ett expertutlåtande om profylax och hantering av biverkningar av nya myelomläkemedel. Under de senaste åren har ju flera nya läkemedel införts för behandling av patienter med myelom, vilket har förbättrat behandlingsresultatet signifikant. Alla dessa nya substanser skiljer sig åtminstone delvis i deras verkningsätt från liknande läkeme-

del av samma läkemedelsklass, eller är representanter för nya läkemedelsklasser, och har mycket specifika bieffektprofiler. I denna för kliniken mycket användbara översyn sammanfattas dessa biverkningar, ges information om deras förebyggande och det ges praktisk vägledning för övervakning av patienter och hantering av biverkningar. Alla typer av biverkningar beskrivs ut-

förligt, exempel är trombos, infektioner, hudtoxicitet, kardiovaskulära problem, neuropati, gastrointestinala besvär m fl (Ludwig H et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network, Leukemia. 2018 May 2, Epub ahead of print).

Ola Landgren (New York) har drivit en studie för att karakterisera brandmän som utsattes för en aldrig tidigare skadad miljöexponering för kända och misstänkta cancerframkallande ämnen, som föreslagits att öka risken för multipel myelom, efter World Trade Center (WTC) attackerna den 11 september 2001. Studien är en fallserie av multipelt myelom hos brandmän som diagnostiserades mellan den 11 september 2001 och 1 juli 2017, tillsammans med en seroprevalensstudie av MGUS i serumprover som samlats in från brandmän i New York (FDNY) mellan december 2013 och oktober 2015. Deltagarna inkluderade alla vita WTC-exponerade FDNY-brandmän med

en bekräftad diagnos av multipelt myelom (n=16) och vita WTC-exponerade FDNY-brandmän äldre än 50 år med tillgängliga serumprover (n=781). WTC-exponering definierades som räddnings- och/eller återställningsarbete vid WTC-platsen mellan den 11 september 2001 och 25 juli 2002. Medianålder vid diagnos av MM var 57 år (interkvartilintervall, 50-68 år). Serum/urinmonoklonal proteintyp/fria lätta kedjedata fanns tillgängliga för 14 fall; 7 (50 %) hade light chain MM. Hos 7 patienter bedömdes myelomceller för CD20-uttryck; 5 (71 %) var CD20-positiva. I screeningsstudien analyserades perifert blod från 781 WTC-exponerade brandmän. Den åldersstandardiserade prevalensni-

vån för MGUS och MGUS i kombination med lätta kedjor var 7,63 per 100 personer (95 % CI, 5,45-9,81), 1,8 gånger högre än tidigare studier från Olmsted County, Minnesota. Den åldersstandardiserade prevalensgraden för light-chain MGUS var mer än tre gånger högre än i samma referenspopulation (RR, 3,13, 95 % CI, 1,99-4,93). Slutsatsen blir att miljöexponeringen vid WTC-katastrofplatsen är associerad med myelomprecursorsjukdom (MGUS och light chain MGUS) och kan vara en riskfaktor för utveckling av multipelt myelom i en tidigare ålder (Multiple Myeloma and Its Precursor Disease Among Firefighters Exposed to the World Trade Center Disaster, JAMA Oncol. 2018;4:821-827).

Johan Lund (Stockholm) har ansvarat för en fas 2 studie där patienter

med relapserande/refraktärt myelom (RRMM) som svarade på första

linjen Len + Dex i en observationsstudie därefter fick upp till 24 cykler

av antingen Len (25 mg/dag) eller Len + Dex (25 mg/dag och 40 mg/vecka) som förlängd behandling. I observationsstudien (N=133) var mediantid till respons 1,7 (intervall 0,6-9,6) månader. En komplett respons på alla behandlingar som erhöles i båda studierna observerades hos 11 % av patienterna, mycket bra partiell respons och partiella responsnivåer var 31 % respektive 38 %. Motsvarande svarsfrekvenser i undergruppen av patienter som inte gick in i fas 2-studien (n=71) var 3 %, 18 % respektive 39 %. Progress vid 2 år i fas 2-studien var

47 % för Len jämfört med 31 % för Len + Dex ($p=0,14$). Efter 36 månader medianuppföljning hos överlevande patienter uppnåddes inte mediantid till progression med Len + Dex medan den var 24,9 månader med Len ($p<0,001$). Treårig OS i den totala observationsstudiepopulationen var 61 %. Den motsvarande frekvensen bland patienter som gick in i kliniska fas 2-studien var 73 %, och var signifikant lägre bland de patienter som uppnådde $\geq$ PR men inte gick in i fas 2-studien (55 %; $p=0,01$). I fas 2-studien var OS 73 % i båda behandlingsar-

marna ($p=0,70$). Neutropeni och trombocytopeni var vanligare med långvarig jämfört med kortvarig Len administrering, men förblev hanterbar. Långvarig behandling med Len med eller utan Dex ger således långvariga, kliniskt relevanta svar, och visar en acceptabel säkerhetsprofil (Lenalidomide versus lenalidomide + dexamethasone prolonged treatment after second-line lenalidomide + dexamethasone induction in multiple myeloma, Cancer Med. 2018;7:2256-2268).

Ingemar Turesson (Malmö) har lett en studie med syftet med att granska mönster av förekomst och överlevnad vid multipelt myelom hos befolkningen. PubMed genomfördes för befolkningsbaserade studier av trender inom förekomst och överlevnad publicerade mellan 1 januari 2000 och 30 juni 2017 och baserade på regionala eller nationella cancerregister. Den åldersjusterade förekomsten av multipel myelom

har ökat under andra hälften av 1900-talet i vissa länder, men har varit stabil i områden med hög dokumentationsgrad och god tillgång till sjukvård. Förekomsten av MM ökar globalt på grund av en åldrande befolkning. Överlevnadsgraden har förbättrats och 5 års relativ överlevnad är nu cirka 50 % och över 60 % hos patienter 65-70 år eller yngre. Preliminära data tyder på en 3-faldig ökning av förekomsten av multipelt

myelom. Slutsatsen är att antalet patienter ökar i befolkningen på grund av en åldrande dito och att fler patienter lever längre på grund av moderna läkemedel (Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival, Eur J Haematol. 2018 Apr 20, Epub ahead of print).

Transplantation

Olle Ringden (Stockholm) har under många år studerat möjlighet att behandla patienter som genomgår allogent stamcellstransplantation (HSCT) hemma under den pancytopena fasen. Dagliga besök av sjuksköterska och telefonsamtal från en läkare från enheten var en del av protokollet. Sjuksköterskan ger i.v. mediciner och transfusioner hemma vid behov. Sedvanlig profylax gavs. Under nästan två decennier inkluderades 252 patienter med hematologiska maligniteter och icke-maligna sjukdomar. Medianåldern var 47 år

(intervall 0-72). Myeloablative konditionering gavs till 102 patienter och reducerad intensitet till 150. Givare var matchade obesläktade (n=160), HLA-identiska syskon (n=71) eller HLA-mismatchade (n=21). Bakteriemi diagnostiserades hos 54 patienter (21 %). PCR-positivitet för CMV noterades hos 118 patienter (47 %), medan symptomatisk CMV-sjukdom diagnostiserades hos nio patienter. Bevisad eller sannolik invasiv svampinfektion diagnostiserades hos 17 av patienterna (6,7 %), varav 11 hade *Asperillus fumigatus*,

två hade *Candida albicans*, tre hade *Pneumocystis jirovecii*, och en hade toxoplasmos. När patientens temperatur var 38,5 togs patienten in på sjukhuset för blododlingar och gavs i.v. antibiotika, ceftriaxon föredrogs. Om försämring av allmäntillstånd eller ett behov av i.v. injektioner mer än två gånger om dagen återinlades patienten. Den vanligaste orsaken till återinläggning var feber (73 %). Kumulativ förekomst av akut graft-versus-host-sjukdom (GVHD) var 35 % och den för kronisk GVHD var 46 %. Det kan finnas flera förkla-

ringar till varför hemvårdspatienter hade mindre akut GVHD än de som behandlas på sjukhus. Gruppen har bl.a spekulerat att mikromiljön på sjukhuset är mer "fientlig" och kan vara mer benägna att utlösa akut GVHD än den i hemmet. Dödligheten icke orsakad av relaps var 14 % 10 år efter HSCT. Hos patienter med he-

matologiska maligniteter (n=229) var den 10-åriga sannolikheten för återfall 34 %. Inga patienter dog hemma. Total överlevnad var 59 % och relapsfri överlevnad var 50 % efter 10 år. Gruppen drar slutsatsen att patienter som behandlas hemma efter HSCT har ett uppmuntrande långsiktigt resultat (Long-term outcome in

patients treated at home during the pancytopenic phase after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, *Int J Hematol.* 2018;107:478-485). De senaste åren har man börjat med hemsjukvård på Duke University North Carolina. Liknande program planeras på Sloan Kettering i NY, samt i Calgary och Utrecht.

Olle har också i en serie av studier evaluerat ett potentiellt alternativ för behandling av allvarlig akut GVHD. Placenta skyddar fostret från moderns immunsystem. Forskargruppen utvärderade placenta-härledda decidua stromaceller (DSC), som skiljer sig från mesenkymala stromaceller från benmärg (BM-MSC), som behandling för svår akut GVHD. DSCs erhöles från fullgångna placenta. DSCs gavs till 38 patienter med svår akut GVHD; 25 var steroidrefraktära (SR). DSCs tinas och infunderas i buffert kompletterad med antingen 10 % AB-plasma (grupp 1, n=17) eller 5 % albumin (grupp 2, n=21). Cellernas livskraft var högre när de tinas i albumin snarare än AB-plasma ($p < 0,001$). Grupp 1 erhöles en högre celldos ($p < 0,001$), celler med lägre passageantal ($p < 0,001$) och färre infusioner ($p = .002$) än grupp 2. GVHD-svaret nej/partiellt/fullständigt var 7/5/5 i grupp 1 och 0/10/11 i grupp 2 ($p = 0,01$). Ett års överlevnad i de två grupperna var 47 % (95 % konfidensintervall [CI]

23-68) respektive 76 % (95 % CI 51-89, $p = .016$). För SR-patienterna var 1 års överlevnad 73 % (95 % CI 37-90) i SR-grupp 2 (n=11), vilket var bättre än 31 % (95 % CI 11-54) i SR-grupp 1 (n=13, $p = 0,02$), 20 % (95 % CI 5-42) hos BM-MSC behandlade (n=15; $p = 0,0015$) och 3 % (95 % CI 0-14) bland historiska kontroller (n=32; $p < 0,001$; Placenta-Derived Decidua Stromal Cells for Treatment of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease, *Stem Cells Transl Med.* 2018;7:325-331). DSCs tycks således vara en ny potentiell behandling för svår akut GVHD. Prospektiva randomiserade studier behövs för utvärdering av effekten, och en randomiserad studie med DSCs vs bästa tillgängliga terapi kommer att starta i Norden.

Hemoragisk cystit (HC) är en annan allvarlig komplikation efter stamcellstransplantation (HSCT). Elva patienter med HC grad 3-4 behandlades med DSC efter HSCT. Medianåldern var 33 år (intervall 8-50) och median-

dosen av DSC var $1,5 \times 10^6/\text{kg}$ (intervall 0,7-2,5). De 8 första patienterna fick 1 dos, de tre sist behandlade erhöles 1,4 respektive 2 doser. Hos 5 patienter försvann HC inom 5 dagar efter infusion av DSC. Patienter som fick DSC inom 3 dagar efter HC-start hade en varaktighet på 5 dagar och en kortare varaktighet av smärta än patienter som fick DSCs senare ($p = 0,02$). Tre patienter fick DSC preparerade i albumin istället för AB-plasma och tenderade att ha en kortare varaktighet av smärta ($p = 0,07$). Det noterades ingen infusionstoxicitet. Nio av de 11 patienterna (82 %) levde 1 år efter HSCT. Baserat på denna pilotstudie startades en randomiserad placebokontrollerad dubbelblind studie med 2 doser av 1×10^6 DSC/kg suspenderade i albumin för behandling av tidig HC. (Aronsson-Kurttila W et al Placenta-derived decidua stromal cells for hemorrhagic cystitis after stem cell transplantation. *Acta Hematologica* 2018;139:106-114,2018).

Ibrahim El-Serafi (Stockholm) har intresserat sig för busulfan (Bu) som ofta används för konditionering före hematopoietisk stamcellstransplantation. Bu metaboliseras övervägande genom glutationkonjugering,

en reaktion som förbrukar glutation i levern. N-acetyl-l-cystein (NAC) är en glutationprekursor som används vid behandling av hepatotoxicitet orsakad av paracetamol. NAC stör inte den myeloablative effekten

av busulfan. Effekten av samtidigt NACbehandling under busulfanbehandling på leverenzymerna såväl som det kliniska resultatet utvärderades. Profylaktisk NAC-behandling gavs till 54 patienter vid starten

av busulfankonditionering. Dessa patienter jämfördes med 54 historiska matchade kontroller som inte fick NAC-behandling. Hos patienter som behandlades med NAC minskade ASAT, ALAT och ALP signifikant ($p < 0,05$) efter konditionering jämfört med deras startvärden.

Inom NAC-gruppen normaliserades leverenzym hos de patienterna (30 %) som hade signifikant höga startvärden. Ingen signifikant minskning av enzymnivåer observerades i kontrollgruppen. Vidare påverkade NAC varken busulfan kinetik eller kliniskt utfall (sinusoidalt obstruk-

tion syndrom incidens, graft-versus-host sjukdom och /eller graftmisslyckande; The effect of N-acetyl-L-cysteine (NAC) on liver toxicity and clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation, Sci Rep. 2018;8:8293).

Gabriel Afram (Stockholm) har identifierat riskfaktorer för utvecklingen av kronisk GVHD i ett multicenter-material. Patienter som transplanterades mellan 2000 och 2006 analyserades ($n=820$). Donatorer var HLA-identiska syskon (57 %), matchade obesläktade givare (30 %) och HLA-A, B eller DR-antigenmismatchade (13 %). RIC gavs till 65 % av patienterna. Den totala förekom-

sten av cGVHD var 46 % för patienter som överlevde mer än 100 dagar efter HSCT ($n=747$). Högre ålder (HR 1,15, $p < 0,001$), tidigare akut GVHD (1,30, $p=0,024$) och RIC (1,36, $p=0,028$) ökade den totala risken för cGVHD. Dessutom ökade RIC (4,85, $p < 0,001$), tidigare akut GVHD (2,14, $p=0,001$) och kvinnlig givare till manlig mottagare (1,80, $p=0,008$) risken för svår cGVHD.

ATG hade en skyddande effekt för både total (0,41, $p < 0,001$) och svår cGVHD (0,20, $p < 0,001$) utan att hämma relapsfri överlevnad, som försämrades hos patienter med svår cGVHD (Reduced intensity conditioning increases risk of severe cGVHD: identification of risk factors for cGVHD in a multicenter setting, Med Oncol. 2018;35:79).

Du har väl anmält dig till Fortbildningsdagar i hematologi Umeå 3-5 oktober 2018



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

A phase III, international, multicentre, double-blind, randomised trial comparing Adcetris+ best supportive care (BSC) vs placebo + BSC (Adcetris N 165 vs Placebo 164= 329)^{5,6}

CD30 TARGETED

In R/R HL Post ASCT Consolidation^{5,6}:

3 years
61%

estimated PFS rate with Adcetris vs 43% placebo (Adcetris 95% CI 53-68; placebo 36-51)

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

75%
tORR

33%
CR

5 years
41%

estimated OS rate (95% CI: [31%, 51%])

40.5 months median OS (95% CI: [28.7, 61.9], median observation time of 35.1 months)²

In r/r sALCL^{1,4}:

86%
ORR

59%
CR

5 years
60%

estimated OS rate (95% CI: [47%, 73%])

(median observation time of 71.4 months from first dose (range 0.8-82.4))

• Ny indikation för CTCL

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling¹

• Konsolidering för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT^{1,5,6}

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.

2. Chen R et al. Blood 2016; 128(12): 1562-1566.

3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.

4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA

5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862

6. Sweetenham J et al. Poster no 3172, presented at ASH Dec 2015, Orlando, FL, USA

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

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

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

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

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

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

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

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 15 december 2017