

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2018 årgång 30



SFH:s verksamhetsplan 2019
Rapporter från fortbildningsdagarna
Hematologin på Karolinska

Act early with **Darzalex[®]** (daratumumab)

Now approved:¹

- *in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.¹
- as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.¹
- in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.¹

NEW indication
approved*

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

DARZALEX[®] (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt.

Beredningsform och styrka: Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). **Indikationer:** DARZALEX[®] som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling, samt i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling. Vidare är DARZALEX[®] i kombination med bortezomib, melfalan och prednison godkänt för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Varningar och försiktighet: Darzalex[®] kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering i form av intravenös kortikosteroid, oralt antipyretikum samt oralt eller intravenöst antihistamin, ges till alla patienter cirka 1 timme före varje infusion av DARZALEX[®]. DARZALEX[®] binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). DARZALEX[®]-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista infusionen. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte. DARZALEX[®] har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som tar daratumumab och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller vid användning av maskiner. **Pris:** DARZALEX[®] ingår ej i läkemedelsförmånen, dock rekommenderat av NT rådet i monoterapi. Datum för senaste godkända produktresumé: 08/2018. För pris och fullständig produktresumé kontakta Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden eller se www.fass.se.

Reference: 1. SPC Darzalex 08/2018

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: Umeå Congress

Styrelsen

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

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

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

Marie Lindgren (skattmästare)
Länssjukhuset i Kalmar
E-post: marie.lindgren(a)ltkalmars.se

Cajsa Jönzén (skattmästare elect)
Hudiksvalls sjukhus
E-post: kajsa.jonzen(a)regiongavleborg.se

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

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

Katarina Nordfjäll (övrig ledamot)
Östersunds sjukhus
E-post: katarina.nordfjall(a)regionjh.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
Årsmötesprotokoll	8
Verksamhetsberättelse	9
Verksamhetsplan	12
Nya styrelsen	14
Minnesord Olle Zettervall	17
Nytt VP AML och akutleukemibanken	21
Verksamheten på Karolinska universitetssjukhuset	22
Rapport från utbildningsdagarna	33
Årets avhandling	40
Avhandlingar	44
Aktuella artiklar	46
Kalendarium	54
Resestipendier	55



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 järnsalter 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, Virdings Allé 32B, 750 54 Uppsala, +46 70 631 87 00, office.se@aoporphan.com, www.aoporphan.com

Ledare



Jag och SFH har försökt att på senare år alltmer belysa den framgångsrika forskning som bedrivs i Sverige. *Om du publicerar dig, meddela mig så blir du garanterat citerad.* I Umeå utdelades priset för Årets bästa avhandling till Axel Hyrenius Wittsten. Jag konstaterar att tre av de sex nominerade avhandlingarna kommer från Lunds universitet, och de två som rankades högst var från Lund. Alla bör vara stolta över den höga kvalitén på svensk hematologisk forskning. Att Mina Ali ej fick priset trots 3 arbeten publicerade i Nature Communication talar sitt tydliga språk om den knivskarpa konkurrensen. Axel redogör i detta nummer för avhandlingen som gav honom priset. Ett ytterligare bevis för den omfattande vetenskapliga aktiviteten i Skåne är att Jan Astermark nyligen utnämnts till professor vid Lunds universitet. SFH gratulerar Jan.

Ibland händer det att jag hittar artiklar som kanske inte har en hög vetenskaplig impact men som verkligen berör. Ett strålande exempel är Ebba Lindqvists inlägg i Läkartidningen volym 115 sidan 1435. Titeln är "Inte ett ord av uppmuntran, beröm eller bekräftelse under den hårda arbetsveckan". Ebba beskriver en vän och kollegas dåligt fungerande arbetsplats där den enda återkoppling som ges är impulsiv och negativ, givetvis destruktiv för kollegans självförtroende. Men det finns en ljusglimt i avslutningen på Ebbas inlägg; *"Men hon kommer att överleva i systemet. Det kommer jag också att göra. Och när vi har överlevt det, ser vi till att förändra det"*. Jag tror och hoppas av vi hematologer är bättre på att bekräfta och uppmuntra varandra – fortsatt med det och om du inte har läst Ebbas artikel – gör det! Den manar verkligen till eftertanke.

Du kan också ta del av SFH:s verksamhetsberättelse, årsmötesprotokoll och ett fylligt reportage från fortbildningsdagarna skrivet av Anna Thunström Saltzer, ST läkare i Umeå. I samband med dessa utnämndes Per Ljungman till föreningens 9:e hedersmedlem. I tidningen beskrivs kort hans meriter och insatser för svensk hematologi. Jag har haft förmånen att lära känna Per och arbeta med honom under många år. Det som verkligen kännetecknar Per är att han alltid kunnat ge ett svar på mina många frågor, oavsett klinisk frågeställning eller administrativt problem. Dessutom har Per alltid svarat i telefon även när han befunnit sig på någon flygplats på andra sidan av jordklotet, helt obesvärad av att jag stört och alltid med ett klokt svar till hands. Jag är säker på att alla medlemmar i SFH, precis som jag, känner en stor tacksamhet för alla de ovärderliga insatser Per har gjort för våra patienter, svensk hematologi och den internationella forskningen.

Dagarna innan fortbildningsdagarna hade jag förmånen att leda SK kurs i MPN sjukdomar tillsammans med Erik Ahlstrand, Björn Andreasson och Peter Johansson. Bara manliga föreläsare som någon konstaterade, men Malin Hultcrantz hade inte möjlighet att komma hem från USA. SFH:s format med 25 deltagare ger en utomordentlig möjlighet till livliga diskussioner där alla ST-läkarna kan delta. Om du får erbjudandet att

medverka som lärare på en kommande kurs, acceptera omedelbart – du kommer inte att ångra dig. Nästa SK kurs som handlar om Patologi vid lymfoida maligniteter ledde till ett antagligen oslagbart rekord – fulltecknad efter 2 timmar och 3 minuter från det att den utannonserades.

I detta nummer återstartar vi artiklar om den hematologiska verksamheten i Sverige med en omfattande inblick i det nya sätt att arbeta som bedrivs på Karolinska Universitetssjukhuset. I kommande nummer hoppas jag på bidrag från S:t Görans sjukhus och givetvis att just *du och din klinik* hör av er för att berätta vad som händer på andra ställen i landet.

Till sist ett tips om ett annat givande inlägg som har publicerats av David Steensma från Dana Farber i ASH Clinical News – "Draining the Email Swamp". Han beskriver olika överlevnadsstrategier för att bemästra den aldrig sinande floden av e-post. Känner du igen dig? På en typisk veckodag får professor Steensma 200 e-postmeddelanden och skickar 40. Om din e-postvolym är liknande, så har du i genomsnitt en "e-poströrelse" var 4:e minut. Enligt National Cancer Institute's gemensamma toxicitetskriterier är det ett tydligt fall av diarré grad 4, vilket kräver brådsksande ingrepp. Att hänsynslöst avregistrera sig från mailinglistor hjälper till att hålla floden lite mer hanterbar. När Ben Ebert blev chef på Dana Farber var en av hans första handlingar att konsolidera många avdelningars e-postmeddelanden till ett veckovist nyhetsbrev, kanske något att tänka på för alla våra kliniker? Jag tror att du kommer att hitta fler användbara tips och finna nöje i att läsa hela artikeln på <https://www.ashclinicalnews.org/perspectives/draining-email-swamp/>

Med detta önskar jag dig en trevlig läsning och ett fint slut på året. Vi kanske ses på ASH? Och har du tips på hur vi kan förbättra OHE så tas de emot med stor tacksamhet.

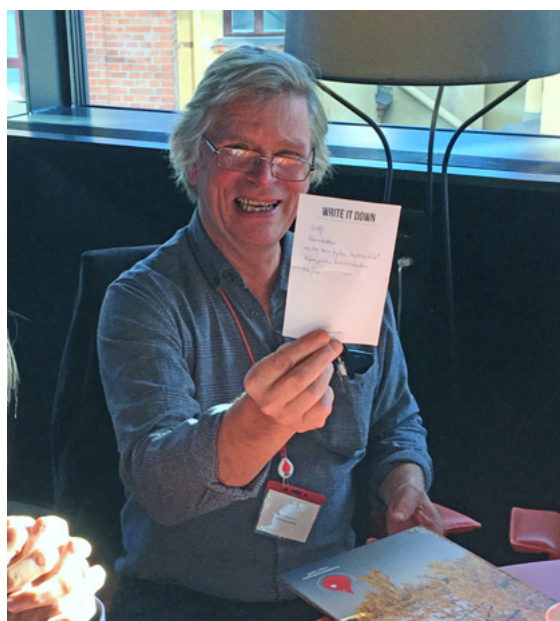
Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Svensk MPN grupp bildas

Första möte 4/4 2019 på RCC Stockholm - alla MPN intresserade kliniker och forskare välkomna

I samband med fortbildningsdagarna i Umeå höll styrgruppen för MPN registret i INCA ett möte. Gruppen består av Björn Andreasson (ordförande), Erik Ahlgren, Maria Liljeholm, Marie Lindgren, Jan Samuelsson och Stefan Scheduling.

Vid mötet konstaterades att vi behöver bilda en svensk grupp för att stärka forskningen gällande MPN. En andra mycket viktig registerstudie är på gång och intressanta grundvetenskapliga studier planeras i Lund. Alla kliniker och/eller forskare som önskar starta kliniska eller laboriemässiga samarbeten i Sverige är varmt välkomna till ett konstituerande möte på RCC i Stockholm 4/4. Resor måste tyvärr betalas av arbetsgivaren.



Några ord från ordförande



I den självbiografiska novellsamlingen "En ung läkares anteckningar" (veckans boktips!) beskriver den ryske författaren Michail Bulgakov den minst sagt skräckartade upplevelsen att komma som helt nybakad läkare, knappt 20 år gammal och utan egentlig praktisk kunskap, till en liten landsortshåla ute på stäppen långt ifrån akademien i Moskva. På mottagningen, med 60-70 patienter om dan, noga övervakad av en nihilistisk fältskär och två bastanta barnmorskor tar han sina första steg med knogarna vita av det hårda greppet kring Döderleins standardverk "Operativ obstetrik". Den första tiden upplever han ett antal ögonblick där han till och med förbannar sig själv för att en gång sökte till den medicinska fakulteten, men med en kombination av tur, handlingskraft och fast handledning från sina medarbetare löser han sedan det mesta.

Vad vill jag nu ha sagt med den här inledningen? Jo, att föreningens modell med att blivande ordförande och sekreterare deltar i styrelsens arbete ett år innan de tar sina första stapplande egna steg gör att vi slipper den där första stäppchocken. Stort tack till Hasse Hägglund och Erik Ahlstrand för den fina inskolningen! Men till slut måste det ändå bli allvar och nu har vi, Martin Jädersten och jag, tillträtt. Givetvis med både lust och iver men samtidigt med en viss fasa och även en smula vördnad inför uppdraget med tanke på alla fantastiska föregångare. Men det är nog bara som det ska vara. Jag vill också passa på att hälsa de nya medlemmarna i styrelsen, Cajsa Jönzén och Katarina Nordfjäll, varmt välkomna!

För att få lite uppslag lagom till vårt första styrelseinternat i slutet av oktober (som ägde rum i ett soligt (!) Borås), frågade vi er medlemmar strax innan om förslag till ämnen som ni anser vara extra viktiga. Inspirerade av era svar har vi nu stakat ut några frågor som styrelsen kommer att jobba lite extra med de närmaste åren. I detta nummer hittar du föreningens verksamhetsplan för 2019 och här kommer några av de viktigaste områdena:

Vi vill förstärka en av föreningens viktigaste uppdrag - fortbildningen för specialister. Kanske då inte i första hand genom att erbjuda fler fysiska möten, utan vi vill gärna satsa på mer klimatvänliga alternativ genom att utveckla olika former av web-baserad utbildning via vår hemsida. Håll utkik!

Att kunna erbjuda deltagande i en klinisk studie, kanske speciellt för de patienter där den vanliga behandlingsarsenalen är uttömd, känns väldigt viktigt. Ett fåtal av våra patienter deltar idag i kliniska prövningar, av många olika och ofta komplexa skäl. Men vi tycker inte det ska hindra oss, utan styrelsen vill att denna fråga ska hamna i större fokus för oss alla de närmaste två åren.

Registrering i vårt viktiga blodcancerregister via INCA upplevs av många av oss som ett litet gissel och ger en ett närmast ständigt dåligt samvete. Men vi tror nog att om det skulle utformas som ett praktiskt verktyg integrerat i den kliniska vardagen - t ex som en fungerande patientöversikt med aptitlig layout och data helt on-line - då skulle det bli något helt annat! Vi tänker göra vårt bästa för att se till att det hamnar där.

P-O Andersson
Ordförande

"We choose to do these things not because they are easy, but because they are hard" John Kennedy

Protokoll Årsmöte SFH

Torsdagen den 4:e oktober 2018

Umeå Kulturhus Väven, Umeå

Närvarande: SFHs styrelse samt cirka 25 medlemmar.

- § 1 Val av ordförande och sekreterare för mötet
Valdes Hans Hägglund till ordförande och Erik Ahlstrand till sekreterare för mötet.
- § 2 Val av justeringspersoner
Bertil Ugglå och Sigrun Einarsdottir valdes att justera mötesprotokollet.
- § 3 Styrelsens verksamhetsberättelse
Styrelsens verksamhetsberättelse för perioden oktober 2017 till oktober 2018 presenterades och lades till handlingarna.
- § 4 Ekonomiskt bokslut
Skattmästaren redogjorde för årets resultat och balansräkning, se separata handlingar. Föreningens ekonomi är fortsatt god.
- § 5 Revisionsberättelse och fråga om styrelsens ansvarsfrihet
Per Axelsson föredrog årets revisionsberättelse, se separat handling, varpå årsmötet godkände denna och beviljade styrelsen ansvarsfrihet för det gångna verksamhetsåret.
- § 6 Val av styrelsemedlemmar
I enligt med valberedningens förslag valdes Cajsa Jönzén, Hudiksvall till skattmästare elect (1 år), skattmästare (3 år) samt Katarina Nordfjäll, Öster-sund till övrig styrelseledamot (3 år).
- § 7 Val av revisorer
I enligt med valberedningens förslag valdes Per Axelsson, Helsingborg (om-val) och Kristina Carlson, Uppsala (omval).
- § 8 Val av valberedning
Valdes Birgitta Lauri, Sunderbyn (omval), Gunnar Juliusson, Lund (omval) och Martin Höglund, Uppsala (omval) till valberedning.
- § 9 Årsavgiftens storlek
Beslutades att årsavgiften ska vara oförändrad på 100 kr per år.
- §10 Övriga frågor
Efter förslag från Bo Björkstrand beslutade årsmötet att eventuella övriga frågor ska anmälas minst en månad före kommande årsmöten i föreningen.
- §11 Nästa årsmöte
Nästa årsmöte hålls torsdagen den 3 oktober i Varberg.

Umeå 4 oktober 2018

Ordförande
Hans Hägglund

Sekreterare
Erik Ahlstrand

Justeras
Bertil Ugglå

Justeras
Sigrun Einarsdottir

Verksamhetsberättelse för SFH

Verksamhetsåret 2017-10-06 till 2018-10-04

Medlemmar

Svensk förening för hematologi har för närvarande 658 medlemmar, varav 595 med fullt medlemskap (läkare), av dessa är 124 pensionärer (67år). Av våra 63 associerade medlemmar har 27 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året bestått av Hans Hägglund (ordförande), Erik Ahlstrand (sekreterare), Marie Lindgren (skattmästare), Thomas Erger (yngre representant), Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot), P-O Andersson (ordförande elect) samt Martin Jädersten (sekreterare elect).

Övriga personer med förtroendeuppdrag bland annat ordförande i fortbildningsutskottet, Cecilia Isaksson har adjungerats till styrelsemöten då deras expertis har efterfrågats.

Årsmöte i Svensk förening för hematologi hölls 2017-10-05 i Västerås. Under verksamhetsåret har styrelsen haft ett fysiskt möte i Västerås 2017-10-06, två styrelseinterнат i november 2017 respektive i maj 2018 och under verksamhetsåret har därutöver åtta styrelsemöten hållits per telefon.

Valberedningen har bestått av Martin Höglund, Gunnar Juliusson och Birgitta Lauri. Revisorer har varit Per Axelsson och Kristina Carlson. Gunnar Juliusson har varit SFHs representant i blodcancerregistrets styrgrupp och Jan Samuelsson har varit redaktör för OHE.

Under året har en ny grupp bedömare för årets avhandling tillsatts med representation från lärosäten i Finland, Norge och Danmark.

En fullständig förteckning över förtroendevalda inom SFH finns på <http://www.sfhem.se/fortroendeuppdrag>.

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

Verksamhetsplan

Styrelsen tog i början av verksamhetsåret fram en verksamhetsplan och kommunikerade denna på hemsidan och i OHE. Verksamhetsberättelsen följer denna plan.

Chefs och ledarskapsutbildning för hematologer

Styrelsen ser framför sig ett stort behov att locka läkare att bli ledare i morgondagens sjukvårdsorganisationer. I september 2018 startar därför SFH i samarbete med SOF, Cancerfonden och Handelshögskolan en ledarskapskurs för hematologer och onkologer. Kursen är fullteknad och 12 hematologer kommer att påbörja utbildningen under september 2018.

Samarbete med sjuksköterskor i cancervård/Hemsis

Styrelsen och fortbildningsutskottet har under året fortsatt samarbetet med Sjuksköterskor i cancervård vilket tidigare resulterat i att fortbildningsdagarna 2017 samarrangerades med Sjuksköterskor i cancer-vård med ett parallellt sjuksköterskeprogram. Även fortbildningsdagarna i Umeå 2018 och Varberg 2019 kommer att arrangeras på liknande sätt och en större utvärdering av samarbetet planeras efter Umeå mötet 2018.

Vidareutbildning för hematologer

Under året har föreningen arrangerat två vidareutbildningsaktiviteter för hematologer. I januari websändes Best of ASH från hematologkliniken i Lund till föreningens medlemmar. I samband med fortbildningsdagarna 2018 arrangeras Best of EHA med tre inbjudna föreläsare, även detta möte planeras att websändas.

ST-utbildning

Föreningens kurser för ST läkare är populära och får mycket goda omdömen i utvärderingar. Under 2018 har tre kurser arrangerats; i mars Cytostatika, i april KML och ALL och i oktober MPN.

Glädjande noteras ett ökande intresse för föreningens frivilliga specialistexamen de senaste åren.

Föreningen har under ledning av ny ansvarig för föreningens tentamensgrupp, Jörg Cammenga, förnyat föreningens frivilliga specialistexamen samt progresstest för ST-läkare.

Nationella riktlinjer

Arbeten med nationella riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de hematologiska diagnosgrupperna och ett flertal grupper samarbetar numer med RCC kring vårdprogrammen. Representant från RCC medverkade under diagnosgruppsmötet 2018.

Europeiska utbildningssamarbetet

EHA:s utbildningssamarbete har fått en nystart under 2018 med en delvis ny organisation som antogs under EHA-mötet i Stockholm i juni 2018 där SFHs styrelse var representerad. Föreningen har under året ställt sig bakom den så kallade Madrid-deklarationen där vi bland annat förbinder oss att verka för en enhetlig och 5-årig utbildning till hematolog i Europa.

Stipendier

Under våren 2018 utlystes fem resestipendier om 15 000 kr. Under hösten 2018 utlystes ytterligare fem resestipendier och vidare kommer kollegor efter godkänd specialistexamen i samband med utbildningsdagarna 2018 tilldelas resestipendium om 10 000 kr.

Möte med de hematologiska diagnosgrupperna

Årets möte med representanter för de hematologiska diagnosgrupperna samt Blodcancerregistrets styrgrupp hölls på Arlanda den 1 mars och var välbesökt och uppskattat. Här diskuterades bland annat det fortlöpande arbetet i diagnosgrupperna, samarbete med RCC kring vårdprogram. Särskilt inbjuden var Helena Brändström från RCC som informerade om hur RCC:s samarbete kring vårdprogram och Standardiserat vårdförlopp kan komma att se ut i framtiden.

OHE

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

Hemsidan

Hemsidan är fortsatt mycket välbesökt och då fram för allt fliken Riktlinjer. Under året har små uppdateringar gjorts, däribland möjlighet att se inkommande remisser till föreningen. Föreningen köper hemsidaplattformen av företaget Easyweb.

Fortbildningsutskottet

Styrelsen har under året haft ett nära samarbete med utbildningsutskottet i planeringen av föreningens viktiga aktivitet, Fortbildningsdagarna, som i år arrangeras i Umeå. För andra gången kommer ett parallellt sjuksköterskeprogram att arrangeras.

Remissvar

SFH har under året avgivit ett flertal remissvar från regering, SLS, SLF, RCC med flera. Inkommande remisser samt styrelsens svar på remisser redovisas numer i en flik på hemsidan för att öka öppenheten och för att öka möjligheten för enskilda medlemmar att lämna synpunkter på remisser.

Svenska läkarsällskapet

Föreningen är sedan bildandet en sektion inom Svenska läkarsällskapet (SLS). Under året har förslag framförts att alla medlemmar i SLSs sektioner även ska vara medlemmar i moderföreningen SLS, en inriktning som föreningens styrelse efter noggrant övervägande preliminärt ställt sig positiv till. En arbetsgrupp inom SLS kommer att presentera ett förslag till förändrad medlemsstruktur med denna inriktning under början av 2019. Styrelsen har under senare delen av verksamhetsåret verkat för att informera föreningens medlemmar om den pågående processen för att möjliggöra debatt och dialog inför ett möjligt inriktningsbeslut i frågan under 2019.

SFHs budget och resultat

Se separat ekonomiskt redovisning!

För styrelsen för SFH 2018-09-07

Hans Hägglund
Ordförande

Erik Ahlstrand
Sekreterare

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH
INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA*^{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.^{p1}



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

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se 2. 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 trombocyttvärden 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.

Verksamhetsplan 2019 SFH

Fortbildningsdagarna i hematologi

Fortbildningsdagarna är föreningens viktigaste mötesplats för medlemmar. Nästa upplaga planeras till den 2-4 oktober 2019 i Varberg med Mikael Olsson som lokalt ansvarig. Nästa år kommer de vara LIPUS-certifierade och liksom föregående år planeras "Best of EHA" som startaktivitet. Styrelsen strävar efter att kommande fortbildningsdagar skall bära sina egna kostnader.

Samarbete med HEMSIS/sjuksköterskor i cancervård

Under fortbildningsdagarna 2017 och 2018 deltog sjuksköterskor i mötet, med både parallella och gemensamma sessioner. Utvärderingen från läkare och sköterskor har överlag varit positiv även om eftertanke krävs för att bevaka allas intressen och för att mötet skall kunna bära sina egna kostnader. Styrelsen avser att fortsätta med gemensamt möte 2019-2021, med ny utvärdering 2019.

Förstärkt fortbildning för specialister

Förra året bidrog SFH med websändning av "ASH Highlights" som anordnades av Stefan Scheduling i Lund, och arrangemanget var mycket uppskattat. Styrelsen är positiv till att fortsätta detta samarbete även 2019. Styrelsen avser också att förstärka föreningens fortbildning av specialister och för att erbjuda klimatvänliga alternativ, vill vi i första hand utveckla olika former av web-baserad utbildning via vår hemsida.

Ledarskapsutbildning

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer/onkologer pågår under 2018-2019 i samarbete med Handelshögskolan och Svensk förening för onkologi. Utvärdering kommer att ske efter avslutad kurs i januari 2019 och därefter kommer en rapport till medlemmarna via OHE.

ST-utbildning

Föreningen anordnar tre ST-kurser under 2019, patologi/lymfom v4, KLL v17 och benign hematologi i anslutning till fortbildningsdagarna v40. Styrelsen strävar efter att kurserna skall bära sina egna kostnader. Styrelsen medverkar till framtagande av "common trunk"-examination för internmedicin, första examinationen sker 2019.

Frivillig specialisttentamen

Under 2018-2019 kommer SFH liksom tidigare att erbjuda frivilligt progresstest och specialisttentamen för ST-läkare. Ny ordförande för tentamensgruppen är Jörg Cammenga.

OHE

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson kommer att fortsätta som redaktör för tidningen under 2019 och Maria Samuelsson svarar för layout och administration.

Styrelsen välkomnar egna bidrag till tidningen, exempelvis i samband med disputation, vid uppdatering av vårdprogram eller annat av intresse för medlemmarna.

Hemsidan

Föreningens hemsida är tilltagande välbesökt och är en viktig informationskälla för föreningens medlemmar. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easyweb.

Stipendier

Med sista ansökningsdag i januari 2019 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med klinisk inriktning. Under sommar/höst 2019 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med forskningsinriktning. Vidare kommer kollegor efter godkänt kunskapsprov erhålla resestipendier à 10000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Möte för hematologiska diagnosgrupperna

Styrelsen kommer att anordna det årliga diagnosgruppsmötet den 14 mars på Svenska Läkarsällskapet. Syftet med mötet är att diagnosgrupperna får rapportera om sin verksamhet samt även att diskutera gemensamma intresseområden så som uppdateringen av INCA-registret, möjligheten till ökad inklusion i kliniska studier på annan ort samt tankar kring andra former biobankning. Representer från RCC kommer bjudas in.

Nationella riktlinjer

Arbeten med nationella riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de diagnosgrupperna. Styrelsen är positiv till ett initiativ att utforma nationella

riktlinjer för TTP, där Bertil Uggla, Örebro, kommer att vara sammankallande.

Initiativ till deltagande i utvecklingen av ny INCA-plattform

Arbete pågår inom RCC och delvis inom diagnosgrupperna med att utforma nästa generations INCA-plattform. Styrelsen ser detta som en central fråga och avser att ta en mer aktiv roll tillsammans med diagnosgrupperna för att säkerställa att utvecklingen av plattformen uppfyller våra önskemål om att bli ett användbart verktyg i den kliniska vardagen, så väl som att erbjuda högkvalitativa data för forskning och uppföljning.

Ökad inklusion i kliniska studier

Rekryteringen till kliniska studier är generellt sett låg och det finns klara regionala skillnader. Föreningen avser att under 2019 att inventera och försöka påverka skälen till detta och samtidigt lobba för en ökad möjlighet att

delta i studier på annan ort. Kontakt kommer att tas med Svensk onkologisk förening, RCC samt diagnosgrupperna som ett första steg.

Bevakning av nya och kostsamma läkemedel

Styrelsen kommer fortsätta att bevaka området, vilket blir speciellt viktigt under 2019 eftersom behandling med CART-celler med största sannolikhet kommer att introduceras.

Europeiskt samarbete

Samarbetet med EHA fortsätter, och ordförande i SFH och utsedd ST-representant företräder föreningen under EHA-mötet i Amsterdam juni 2019. Styrelsen fortsätter att verka för harmonisering av specialistutbildningen i hematologi inom Europa, via den så kallade Madrid-deklarationen.



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



SFH:s nya styrelse

Efter årsmötet består styrelsen av Per-Ola Andersson (ordförande, Borås), Martin Jädersten (sekreterare, Stockholm), Marie Lindgren (skattnästare, Kalmar), Thomas Erger (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant, Linköping), Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot, Lund), Hans Häggglund (tidigare ordförande, Uppsala), Cajsa Jönzén (skattnästare elect, Hudiksvall) och Katarina Nordfjäll (övrig ledamot, Östersund).

Du hittar kontaktuppgifter till styrelsen på <http://www.sfhem.se/styrelse-kontaktuppgifter>

De två nya styrelseledamöterna presenterar sig så här;



Cajsa Jönzén:

Jag är sedan årsmötet okt 2018 invald i styrelsen för svensk förening för hematologi som Skattnästare elect. Jag arbetar som hematolog och internmedicinare vid Hudiksvalls sjukhus, där arbetet inom hematologi är motagningsbaserat och spännvidden bred vad det gäller hematologiska diagnoser. Jag

tjänstgör även som biträdande läkarchef för medicinkliniken och jobbar inom bakjournalslinjen för internmedicin. Mitt hjärta klappar starkast för de fina patienter och hälsingar som jag har glädjen att få lära känna tack vara god patient-läkarkontinuitet. Mötet med människor ger mig arbetsglädje liksom samarbetet med mina kollegor (lokalt och regionalt) när vi står inför diagnostiska utmaningar och krävande avvägningar i komplexa situationer. På medicinkliniken har jag en god arbetsmiljö och hinner med mitt jobb på arbetstid. Hemma har jag en familj och vi bor i ett hus i centrala Hudiksvall. Det är min man Per och våra tre barn i åldrarna 14, 12 och 9 år. Vi lagar mat, försöker hinna med att städa ibland, skjutsar barnen till aktiviteter och åker med på matcher eller uppvisningar. Jag tycker om att träna och gör det på Friskis & Svettis, där jag även sitter med i styrelsen. På vintern åker jag gärna längdskidor och utförsåkning.



Katarina Nordfjäll:

Jag är specialist i internmedicin och planerar att bli färdig hematolog under kommande år. Jag arbetar på Östersunds sjukhus vilket jag gjort sedan AT tiden för ca 10 år sedan. Hematologen är där en integrerad del av medicinkliniken och mitt arbete, framför alla på jourtid, består därför av patienter med ett brett

spektrum av sjukdomar även om fokus ligger på de med hematologiska åkommor. Jag är disputerad vid Umeå universitet där jag skrev min avhandling om telomerer. Jag ser det som en stor förmån att få sitta i styrelsen och jag brinner för frågor som utveckling, utbildning och jämställdhet. Jag hoppas kunna bidra med tankar och idéer från det mindre sjukhusets perspektiv. Min familj består av man och två barn. På fritiden gillar jag friluftsliv i alla former och jag trivs som bäst en vårvinterdag på fjället med skidor på fötterna!

Båda uttrycker en tacksamhet för visat förtroende och har en uttalad målsättning att göra sitt allra bästa för att förvalta förtroendet på ett gott och noggrant sätt.

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}

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+ mutant 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

Per Ljungman ny hedersmedlem



Under fortbildningsdagarna i Umeå utsågs Per Ljungman till föreningens 9:e hedersmedlem. Du finner övriga på www.sfhem.se/hedersmedlemmar. I stadgarna anges att "Till hedersledamot kan på förslag av styrelsen kallas person, som på framstående sätt befrämjat föreningens syften". Det är nog svårt att finna en mer värdig hedersmedlem än Per.

Per blev specialist i internmedicin 1985 och i hematologi 1988. Han var klinikchef för Hematologiska kliniken på Huddinge sjukhuset 1998-2004 och sedermera för den sammanslagna kliniken på Karolinska universitetssjukhuset från 2004 till 2013, ett antagligen unikt långt verksamhetschefskap. Från 2014 till 2017 var Per chef för Centrum för allogen benmärgstransplantation på Karolinska/Huddinge. Han är regional processägare och forskningsprocessledare för hematologiproessen i Stockholm sedan 2013.

Per har i Sverige varit mycket aktiv i både den svenska KML gruppen och i svenska BMT gruppen. Han har varit ordförande i SFH 2003-2004 och en återkommande populär föreläsare på våra fortbildningsdagar under många år. Han är vidare rådgivare åt svenska Läkemedelsverket och har haft olika uppdrag för EMA mellan 2009-2015.

Per försvarade sin avhandling 1985 och har därefter gjort en lysande forskarkarriär. Han har varit huvudhandledare för 9 doktorander och bihandledare för 5. För närvarande är Per bihandledare för ytterligare 3 doktorander. Per blev professor i hematologi vid KI 2000. Han har varit visiting professor vid University College London, University of Amsterdam och University of Florida, Gainesville. En sökning av Ljungman P på PUBMED ger 533 artiklar. Medveten om att det finns fler P Ljungman i världen förstår vi dock att merparten är från vår Per. Han har varit aktiv i olika viktiga positioner inom EBMT sedan 1992, var bl. a sekreterare för EBMT 2004-2010 och f.n ordförande i registerkommittén sedan 2012. Vidare har Per varit President i International Immunocompromised Host Society 2008-2010, och satt även som president-elect 2 år innan, och som past-president 2 år efter. Han har medverkat i organisationskommittéer för otaliga vetenskapliga möten och arbetat som editor för flera vetenskapliga tidskrifter.

SFH gratulerar en mycket värdig hedersmedlem!

Nya medlemmar

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

Ordinarie:

Jennifer Arnqvist Hemapatolog, Läkare, NUS, Samah Desoukey, St-läkare, Uddevalla Sjukhus, Anne Huitema Eekhoudt, St-läkare, Gävle sjukhus, Gabriela Yumi Gomez, St-läkare, Skaraborgs sjukhus.

Associerade:

Lena Ehrling, Accord Healthcare AB, Peter Johansson, Medical Need Europe AB. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se



Olle Zettervall, (1932-2018)

Överläkaren docent Olof (Olle) Zettervall, Lund, avled stilla den 12 juli. Han sörjes närmast av sonen Nils med hustru Kerstin och deras söner Karl och Fredrik men också av kollegor och vänner i Sverige och utomlands.

Olle växte upp i Ångermanland. Experimentlustan vaknade tidigt, föräldrarna lät honom inrätta ett laboratorium där han framställde projektiler med nästan våldliga konsekvenser. Som medicinstudent i Uppsala blev Olle intresserad av immunologi och startade med Umeå-professorn John Sjöquist studier av monoklonala tumörproteiner i blod med antikroppsaktivitet mot bakterienzymer. Detta ledde 1961 till Skåne och professor Jan Waldenström i Malmö, chefen på medicinska kliniken. Här döptes Olle till Hacke, blev doktorand och snabbt en fullfjädrad hematolog. Han disputerade 1968 på avhandlingen Antibody Activity in Monoclonal Immunoglobulin G, ett mästerverk som imponerade även den kräsne världsberömda chefen.

En av klinikens specialiteter var blödarsjuka. Professor Inga Marie Nilsson hade som första i världen i Malmö infört förebyggande behandling med koagulationsfaktor VIII, som saknas hos dessa patienter. Effekten blev dramatisk. Ibland uppstod sensibilisering som upphävde effekten. Hacke blev en av hjärnorna bakom de-sensibiliserande behandlingen som återställde effekten av faktor VIII. Metoden fick snabbt stor internationell uppmärksamhet.

Stor klinisk bredd och, stark empati gjorde Hacke till uppskattad patientdoktor, lärare och medarbetare. Hans intellektuella nyfikenhet gjorde honom till en drivande kraft på forskningslaboratoriet. Som excellent mate-

matiker köpte han inga statistikprogram utan utvecklade dem själv. Korridoren blev full av papper men resultaten korrekta.

Hackes kunnighet och lojalitet gjorde att han också anlätades administrativt som klinikchef för Medicinklinik II och därefter som chefsläkare. Den hematologiska vården upphöjdes till högspecialiserad nivå. Hacke var aktiv lång tid efter pensioneringen som expert vid olika sjukhus i Skåne.

Hacke var en älskad familjefar. Med sonen Nils företog den födde norrlänningen talrika fjällpromenader i de nordliga bergen och med nära vänner skidseminstrar i Alperna. Huset i Mölle blev säte för årliga sommarfester. I hamnen kunde man se den eleganta doktorn i hustruns antika motorbåt som lydig matros.

Hacke drabbades av en svår stroke, var initialt medvetlös, sedan afatisk, men återfick såväl talförmåga som sin intellektuella kapacitet. Däremot förblev höger arm och ben obrukbara. Med enastående vilja lärde han sig med endast ett delstöd forcera trappan från lägenheten på andra våningen.

Vi sörjer en enastående kollega, vars intellektuella resning och alltid goda humör förblir en bestående förebild. Våra tankar går till hans kära familj.

Göran Adielsson, Erik Berntorp, Stig Berglund,
Sten Eriksson, Ingemar Turesson, Frank Wollheim

Medarbetare på medicinska kliniken, Malmö Allmänna Sjukhus

Läkarupprop för FN:s kärnvapenkonvention

Som läkare är det vår uppgift att försvara mänskligt liv genom att förebygga sjukdom samt vårda och värna de sjuka. Ett kärnvapenkrig vore den yttersta humanitära och miljömässiga katastrofen. Både den omedelbara och långsiktiga påverkan på mänskligt liv och hälsa skulle bli av ojämförlig omfattning och hota vår civilisations själva överlevnad. De medicinska åtgärderna som skulle finnas tillgängliga vid ett kärnvapenkrig vore ytterst begränsade. Den enda botten mot kärnvapenkrigets fasor är preventivt arbete, som innebär ett totalt avskaffande av dessa massförstörelsevapen.^{1,2 3}

Den 7 juli 2017 röstade 122 stater, däribland Sverige, för att anta avtalet som förbjuder kärnvapen. På samma sätt har kemiska och biologiska vapen tidigare förbjudits. Förbudet innebär att det inte blir tillåtet att utveckla, använda, prova, utplacera, ta emot och hota med kärnvapen eller understödja andra länders kärnvapenprogram. För att förbudet ska träda i kraft krävs att 50 stater ratificerar avtalet. Den 20 september 2017 öppnade avtalet för underskrifter. I Sverige är det riksdagen som ratificerar avtalet.⁴

Det finns idag cirka 15.000 kärnvapen i världen. Av dessa står nästan 1.800 i beredskap för omedelbar avfyring mot städer och civilbefolkning. Över tjugo år efter kalla krigets slut utgör ett kärnvapenkrig alltså ett verkligt och allvarligt hot mot mänskligheten.⁵

Läkare har vittnat om kärnvapens konsekvenser alltsedan atombombarna över Hiroshima och Nagasaki. År 1981 bildades International Physicians for the Prevention of Nuclear War (IPPNW) och fyra år senare tilldelades organisationen Nobels fredspris. Dess svenska förening, Svenska Läkare mot Kärnvapen, bildades redan 1981 efter ett upprop i Läkartidningen av ordförandena för Svenska Läkarförbundet, Svenska Läkarsällskapet och ett stort antal professorer vid landets medicinska fakulteter.^{6,7}

Det humanitära perspektivet på användningen av kärnvapen har det senaste decenniet förändrat debatten om kärnvapen till att handla om global kollektiv mänsklig säkerhet. Detta har öppnat för den förbudsprocess som drivits av kärnvapenfria länderna i nära samarbete med civilsamhället. International Campaign to Abolish Nuclear Weapons (ICAN) initierades av IPPNW år 2007 och har koordinerat över 500 organisationer i över 100 länder (december 2017) för att nå målet om ett kärnvapenförbud. I Sverige har Svenska Läkare mot Kärnvapen varit drivande i denna kampanj och i december 2017 fick kampanjen ta emot Nobels fredspris för insatserna för ett kärnvapenförbud.

Tillsammans med World Medical Association⁸, International Physicians for the Prevention of Nuclear War⁹ och andra humanitära organisationer¹⁰ uppmanar vi den svenska regeringen och riksdagen att skyndsamt underteckna och ratificera FN-avtalet som förbjuder kärnvapen, så att det kan träda i kraft och implementeras.

Skriv under på www.slmk.org/upprop!

**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 **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen Sep 2018, www.fass.se

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

Jan Astermark ny Professor i klinisk koagulationsmedicin



Jan är sedan tidigare överläkare och sektionschef för Hematologin vid VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus. Han beskriver sin pågående forskning som handlar om Individualiserad behandling vid hemofili så här;

”Hemofilbehandlingen har under flera decennier utvecklats på ett betydande sätt, men trots alla framsteg kvarstår problemet med att många patienter bildar neutraliserande antikroppar mot det protein som saknas. Min forskning syftar till att förstå varför dessa antikroppar bildas och målet är att kunna förutspå och om möjligt minimera denna reaktion samtidigt som vi ger ett så bra skydd som möjligt mot blödningar. I takt med att utvecklingen går framåt och nya alternativa behandlingar tas fram kommer betydelsen av att kunna förutspå antikropps-bildningen och individualisera terapin bli allt viktigare ur både ett medicinskt och hälsoekonomiskt perspektiv”.

SFH gratulerar Jan till den ytterst förtjänta professuren vid Lunds universitet.

Chefs- och ledarskapsprogrammet för cancervården

SFH har tidigare informerat om denna utbildning under ledning av Stockholm School of Economics. De tolv hematologer som valts ut att gå kursen efter ansökan till styrelsen är;

Erik Ahlstrand (Örebro), Stefan Deneberg (Stockholm), Kristina Drott (Lund), Thomas Erger (Linköping), Cajsa Jönzén (Hudiksvall), Christian Kjellander (Stockholm),

Maria Liljeholm (Umeå), Maria Ljungqvist (Stockholm), Maria Strandberg (Sundsvall), Tobias Svensson (Uppsala), Johan Theander (Lund) och Lovisa Wennström (Göteborg).

När du läser detta är större delen av utbildningen genomförd. I nästa nummer av OHE kommer deltagarna att berätta om sina huvudintryck och lärdomar av kursen.

AML-vårdprogrammet uppdaterat

Det nationella vårdprogrammet för AML har under 2018 genomgått en "medelstor" uppdatering. Efter sedvanliga remissrundor hos i tur och ordning professionen (regionala vårdprogramgrupperna, närmast berörda specialistföreningar m fl.) och därefter beslutfattare inom den hematologiska vården. Så godkändes det uppdaterade vårdprogrammet av RCC-samverkan vid möte 21/11 2018. Vårdprogrammet finns att läsa och ladda ned på <http://www.sfhem.se/riktlinjer> och www.cancercentrum.se/samverkan.

De viktigaste förändringarna jämfört med föregående version (sept.2016) är följande:

- Next-generations-sequencing (NGS) med mutationspanel bör ingå i primärutredningen av AML utom i de fall behandlingsintentionen är rent palliativ.
- Avsnittet om measurable residual disease (MRD) har omarbetats med nu tydligare rekommendationer för när MRD ska analyseras, när molekyl-genetisk metod är att föredra framför flödescytometri och för hur analysresultaten bör utnyttjas i klinisk praxis.
- Benmärgsundersökning dag 15 efter start av induktionsbehandling är vanligen inte indicerad.
- Vårdprogrammet anger vilka patienter som bör utredas med avseende på ärftliga former av AML.
- Hos patienter under 70 år med FLT3-ITD- eller FLT3-TKD-positiv AML rekommenderar vi tillägg av kinas-hämmaren midostaurin (Rydapt) i induktions- och konsolideringsbehandlingen.

- Även patienter med APL av högrisktyp bör behandlas med ATRA och ATO, dock med tillägg av idarubicin i induktionsbehandlingen. Underhållsbehandling är inte indicerad.

Vårdprogramgruppen har bestått av AML-gruppens styrgrupp förstärkt med representanter för hematopatologi, klinisk genetik samt från vår patientförening (Blodcancerförbundet).

Den snabba utvecklingen inom diagnostik och terapi gör det nödvändigt med mer frekventa uppdateringar av våra vårdprogram, inte minst för att ta ställning till nya läkemedel. AML-vårdprogramgruppen siktar därför på att göra en mindre uppdatering redan första halvåret 2019.

För AML-vårdprogramgruppen
Martin Höglund, Uppsala

Nya ansökningar för uttag ur akutleukemibiobanken

Vi öppnar nu en ny omgång för ansökningar för uttag av material ur den nationella akutleukemibiobanken. Biobanken har nu samlat drygt 1000 prover omfattande i huvudsak AML och ALL. Instruktioner för ansökan finns på Svenska AML-Gruppens hemsida

(www.svenskaamlgruppen.se/nationell-biobank/). Sista ansökningssdag i denna omgång är den 31:e januari.

Sören Lehmann för biobanksgruppen

Patientområde Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Patientområde Hematologi vid Karolinska är en stor och ganska utspridd verksamhet som ansvarar för den största delen av hematologin inom Stockholms län. Vi finns i Huddinge och i Solna och driver även den hematologiska verksamheten som finns på Danderyds sjukhus AB. Under ett år har vi 60 000 öppenvårdstillfällen och 2000 slutenvårdstillfällen. Vi är ca 220 medarbetare.

De senaste åren har varit väldigt händelserika för hela Karolinska och förstås även för oss på hematologen – vi har flyttat in ett nytt sjukhus, infört en ny verksamhetsmodell och renodlat våra patientflöden så att de huvudsakligen sköts antingen i Solna eller Huddinge.

Sedan ett år tillbaka hör vi organisatoriskt till Tema Cancer. För oss har det varit många fördelar att höra till en organisation som vårdar cancerpatienter. Ett exempel är att vi nu har ett Centrum för kliniska cancerstudier. Forskningssjuksköterskor arbetar med hematologiska studier men i ett större sammanhang. Det innebär att det finns en stor organisation med mycket kompetens och stöd för den som är prövare i kliniska studier och vi har senaste året kunnat öka andelen patienter som inkluderas i en klinisk studie. Vi ökar även successivt vårt samarbete kring rutiner för cytostatikabehandlingar, införande och uppföljning av nya läkemedel mm. På omvårdnadssidan finns även nätverk på temanivå där kunskap och erfarenheter delas med varandra och där man gemensamt arbetar med omvårdnadsfrågor som inbegriper hela temat. Till exempel pågår arbete med att ta fram introduktion och mentorskapsprogram samt kvalitetsindikatorer för omvårdnad.

En viktig del av vårt arbete är att vara aktiva i nationella och internationella diagnosgrupper, tex genom att vara representerade i de arbetsgrupper som skriver vårdprogram och internationella riktlinjer. Genom detta arbete bygger vi upp viktiga nätverk, vilket gör att vi får tillgång till nya behandlingar genom deltagande i studier. Detta nätverk är också mycket viktigt vid komplicerade medicinska frågeställningar där vår egen kompetens ibland inte är tillräcklig.

Karolinskas nya verksamhetsmodell bygger på att verksamheten organiseras utifrån patienten väg genom vården, snarare än klinik- och specialisttillhörigheter. För hematologins del har det på sätt och vis inte blivit så stor skillnad - liksom tidigare har vi på läkarsidan både he-

matologer och onkologer i vår verksamhet. Inom andra områden innebär det att kirurger och onkologer arbetar inom samma organisation, tex med bröstcancer. Det är patientgrupperna (diagnoserna) som bygger upp organisationen och samlas i Patientflöden, vilka i sin tur skapar ett Patientområde. Inom Patientområde Hematologi har vi fyra Patientflöden: Lymfom, Benmärgssvikt och leukemi, Myelom och Koagulation. De flesta specialistläkarna tjänstgör huvudsakligen inom ett Patientflöde och varje Patientflöde har sina egna terapi- och patologkonferenser. Patientflödeschefen är förstalinjechef för läkarna som arbetar i det patientflödet, men har nu även ansvar för att hela vårdkedjan ska fungera. Till sin hjälp har Patientflödeschefen en egen ledningsgrupp.

Kristina Sonnev, Patientflödeschef Lymfom beskriver hä hur det arbetet går till

Som Patientflödeschef ansvarar jag för hela flödet inom både öppenvård och slutenvård och har nära samarbete med de Omvårdnadschefer som arbetar i mitt flöde. Strategiska beslut om verksamheten fattas i patientflödets ledningsgrupp, där det för Patientflöde Lymfom ingår Patientflödeschef, Omvårdnadschef, KI-representant, controller, slutenvårdsansvarig läkare samt kontaktpersoner från funktionsområden på sjukhuset. I PF Lymfom ingår alltid representant från Karolinska Universitetslaboratoriet där tex patologen och kem lab ingår och Bild & Funktion som representerar röntgenspecialiteterna. Vid behov kan även representant från andra funktionsområden som tex strålbehandling kallas. Detta upplägg gör det möjligt att ta upp aktuella frågor som tex långa väntetider på svar på PAD eller svårigheter för att få tid för PET med en definierad person, som sedan i sin tur kan ta frågan åter till sin verksamhet för att hitta en lösning. Det underlättar naturligtvis även kontakter för att lösa akuta problem även mellan ledningsgruppsmöten när man har direkttillgång till någon i verksamheten, särskilt efter en större omorganisation där det ibland kan vara svårt att veta vem man annars ska vända sig till.

Flytten till nya sjukhuset

De första verksamheterna flyttade in i Nya Karolinska under senhösten 2016. I april och maj var det vår tur att

flytta in – först öppenvården och några veckor senare var det dags för slutenvården. Sedan tidigare är vår vårdavdelning i Huddinge ombyggd och planeringsarbetet för att även bygga om öppenvården pågår och den ombyggnationen beräknas bli klar under 2020.



Elsa Olsson, Petra Elfvinge och Malin Svennefalk, sjuksköterskor på koagulationsmottagningen, förbereder flytten till Nya Karolinska tillsammans med flyttsamordnare Gina Sellindra (i lådan)

Linnéa Jonasson Bernholm, Omvårdnadschef i öppenvården, om flytten in i nya sjukhuset i Solna

Hur planerar man en flytt, där vi går från lyxen att ha egna rum för administration till ett delat vårdgolv med andra verksamheter, från ett generöst antal sängar till färre vårdplatser och från trygghet till oviss framtid? Det faktum att flera i vårdpersonalen dessutom har många års erfarenhet och har arbetat i de gamla lokalerna under 20 års tid, krävde att förändringsprocessen dessutom skulle ske med hänsynstagande till vemod, sorg att lämna det gamla och vägledning in i det nya. Det nya som vi stod helt utan vetskap om hur det skulle bli. Vi möttes av ömsom motstånd, ömsom spänd förväntan.

Ett gediget arbete startades där öppenvården kartlagdes, såväl läkarbesök, sjuksköterskebesök, dagvårdsbehandlingar och telefonsamtal. Vi allokerades rum med hänsynstagande till de andra verksamheterna som skulle in på samma vårdgolv. Öron Näsa Hals-mottagningen och Aferesen skulle snart dela vårdgolv med PO Hematologis mottagningsverksamhet och dagvård. Koagulationsverksamheten blev tilldelad ett annat vårdgolv, delat med Patientområde Bröst- endokrina tumörer och sarkom.

Vi insåg att dela vårdgolv med nya människor skulle kräva sin planering. Vi skulle snart möta både stora och små frågor: vilken verksamhet ska sitta i vilka rum, och hur ska alla få plats i lunchrummet samtidigt? För att undvika toppstyrda beslut upprättades en driftsättningsgrupp där deltagare från alla verksamheter och yrkeskategorier deltog. Här togs frågor upp som stöttes och blöttes, kompromissades och gemensamma beslut kunde tas.

Efter många månaders minutiöst planerande av öppenvårdsflytten, ett trettiotal genomgångna obligatoriska utbildningar om den högteknologi som vi snart skulle möta, lärarledda rundvandringar i sjukhusbyggnaden, ett visst mått av kaos och många sömnlösa nätter kom äntligen flyttdagen. Flytten gick av stapeln under en fredagskväll och lördagsmorgon, då det inte var några patienter på plats. Det var pirriga medarbetare som stod redo att lasta iväg flyttlådor från det gamla till det nya sjukhuset. Flytten av allt material, läkemedel, droppställningar och andra nedpackade saker, gick helt smärtfritt och i en rasande fart. Vi hade de kommande 24 timmarna på oss att packa upp och det var god stämning och mycket skratt. Sedan kom måndagen. Måndagen då alla var "nya" på jobbet och måndagen när den första hematologiska patienten klev in genom dörren, in i det ljusa väntrummet med den magnifika utsikten. Även denna dag framskred utan större besvär. Den största utmaningen var att hitta i lokalerna, anpassa sig till att plötsligt dela rum med nya människor, boka rum för läkarmottagningar och att få sängplatserna att räcka för dagvårdspatienterna.

Dagvårdsavdelningen har i dag cirka 30 behandlingar per dag som nästintill uteslutande består av cytostatika- och antikroppsbehandling för lymfompatienter. En skiftning har under senaste åren skett där vi i större utsträckning administrerar gårdagens slutenvårdsbehandlingar i öppenvården, vilket gjort att "lättare" behandlingar, så som tex blodtransfusioner och järninfusioner puttats ut från klinik till primärvård och hemsjukvård i större omfattning. Detta har också resulterat i en mer medicinsk avancerad bedriven vård där ännu högre krav ställs på vårdpersonalen. Ett nära samarbete mellan dagvårdsavdelningen och mottagningen möjliggjordes tack vare flytten till NKS, då vi nu delar lokaler med varandra.

Vi tittar nu i backspegeln tillbaka på allt som hänt. Vad hände egentligen med oss när vi stängde dörren till det gamla och öppnade upp oss för all förändring som vi mer eller mindre frivilligt tvingades genomgå? Den nya verksamhetsmodellen, nyttillträdde chefer och en fysisk flytt, kanske kan tyckas vara för mastigt, men på senaste personalmötet var det ett rungande NEJ när frågan ställdes om personalen var förändringströtta!



Rebecca Holm förbereder behandling till en dagvårdspatient



Lymfomläkarna Sara Harrysson, Marzia Palma och Patrik Andersson

Våra fyra patientflöden: Lymfom, Koagulation, Myelom och Benmärgssvikt och leukemi

Patientflöde lymfom

Inom patientflöde lymfom utreder, behandlar och följer vi upp patienter med ALL, KLL och alla typer av lymfom. Sedan 2017 är hela patientflödet lokaliserat till Solna och sedan våren 2018 arbetar vi i nya lokaler på NKS. Detta innebär att vi nu har Sveriges största lymfomenhet, vilket skapar nya förutsättningar för patientnära forskning, men också utmaningar gällande exempelvis öppenvårdslokaler och behandlingsplatser. Mottagningen består av två delar: en mottagningsverksamhet som tar hand om remissflöde, SVF, bokningar av läkarbesök samt benmärgsundersökningar samt en kontaktsjuksköterskeverksamhet som består av fyra kontaktsjuksköterskor.

Omorganisation till arbete i flöden som är geografiskt koncentrerade har inneburit mycket arbete för hela personalen, där vissa har fått byta arbetsplats till andra sidan stan och andra har fått nya arbetsuppgifter. Vi har varit nya på jobbet både som chefer och medarbetare men det har också skapat utrymme för att hitta nya lösningar och nya arbetssätt. Nu ett år efter omorganisation och med en flytt av både öppenvård och slutenvård i bagaget känns det som om vi har hittat varandra och är överens om var vi är på väg. Nu fortsätter arbetet med att finslipa detaljerna för att se till att vi verkligen kan erbjuda våra lymfompatienter den bästa vården.

Behandlingen av ALL, Burkittlymfom och lymfoblastlymfom har varit förlagd till Solna i flera år och sköts av vår ALL-grupp. Gruppens fasta kärna består av en kontaktsjuksköterska för slutenvården, en samordnare från dagvården och ALL-inriktade specialistläkare. Vi har ett nära kontinuerligt samarbete och har veckovisa träffar som plattform för avstämning. Här ser vi över alla patienter med pågående behandling och har terapi-

diskussioner. Vi har också ett nära samarbete med allogena verksamheten i Huddinge runt högriskpatienter. I snitt diagnostiseras 15 nya patienter om året. Pga att behandlingsprotokollen ofta är långa och återfallsinsjuknande vanligt, så har vi hela tiden upp emot 30 patienter med pågående behandling. Många spännande utmaningar väntar, i nuläget förbereder vi oss på att i början av 2019 kunna starta första patienten i den nya multinationella ALL-Together.

Sofia Dovborg, kontaktsjuksköterska i slutenvården i Solna

Som kontaktsjuksköterska i slutenvården har jag i regel tät kontakt med de nydiagnostiserade patienterna som vårdas inlaggande. Arbetsuppgifterna då blir allt ifrån att ge information om behandling, biverkningar och egenvård till att vara ett praktiskt och psykosocialt stöd i den nya och ofta omtumlande situationen som patienten och de närstående befinner sig i. I de fall där behandlingen fortsättningsvis ska ske i öppenvården rapporteras patienten i samband med utskrivning över till kontaktsjuksköterskorna på mottagningen. De patienter som är i behov av slutenvårdsbehandlingar följer jag genom hela behandlingsperioden, och även en period efter avslutad behandling, då behovet kan vara väldigt stort av att ha en fortsatt kontakt. Jag har ett nära samarbete med hälsoprofessionerna och avdelningsläkarna. Nästan alla patienter är anslutna till ASIH då de är hemma, därför blir även samarbetet med de olika ASIH-teamen viktigt. I mina arbetsuppgifter ingår även att vara behjälplig med eftervårdsplaneringar och vårdplaneringar samt koordinering och planering av autologa stamcellstransplantationer. Jag ser hur viktigt det är för dessa patienter, som kommer ha otroligt mycket med vården att göra under väldigt lång tid, att de vet vem de ska vända sig till, att jag finns tillgänglig och att jag är insatt i deras behandling och situation.



Omvårdnadscheferna Linnéa Jonasson-Bernholm, Melissa Kotte och Fredrik Bäckrud tillsammans med Joel Joelsson, ansvarig läkare inom slutenvården i Solna. Vår nya avdelning har 20 enkelrum, alla med en extra säng för anhöriga. Just nu har vi 14 öppna vårdplatser eftersom vi, liksom i slutenvården i Huddinge behöver rekrytera fler sjuksköterskor.



Medicinska sekreterare Marit Hoglund ser till att Patrik Andersson blir klar med sina diktar

Patientflöde Benmärsgsvikt och leukemi

Patientflöde Benmärsgsvikt och leukemi är det Patientflöde som rymmer flest diagnoser – allt ifrån benigna tillstånd såsom ITP till MDS, MPN och AML. Patienterna sköts huvudsakligen i Huddinge och på vår Danderyds-mottagning.

På vår slutenvårdsavdelning i Huddinge vårdas patienter från Patientflödena Benmärsgsvikt och leukemi samt Myelom, och AML är förstås den vanligaste orsaken till inläggande vård. På avdelningen arbetar undersköterskor, sjuksköterskor och läkare i team. Varje rond börjar med en morgonrapport där speciella händelser under dagens lyfts, därefter träffas de två teamen vid varsin patienttavla och dagens arbete planeras tillsammans.

Vi har två kontaktsjuksköterskor anställda på avdelningen som följer våra patienter med AML under deras behandlingstid. Vi har ett nära samarbete med ASiH i hela stockholmsregionen.

För att våra patienter ska få en ökad trygghet och sammanhållen vårdkedja under sin behandlingstid driver vi just nu ett projekt där vi har flyttat AML-mottagningen till slutenvårdens lokaler. I samband med detta har vi även skapat ett rum för benmärgsprovtagning, vilket tidigare inte har gjorts på avdelningen, och utbildat undersköterskor i att assistera, för att skapa bättre förutsättningar för våra patienter och ökad kompetens hos medarbetare.



Underläkare Carolin Lindholm i benmärgstagen



PA Broliden är ansvarig läkare inom slutenvården i Huddinge och ses här med sjukgymnast Maria Karlsson och sjuksköterska Alex Perstar. Även i Huddinge är vårt mål att ha 20 vårdplatser, men i nuläget har vi enbart kapacitet för ca 14 patienter. De flesta rummen är enkelrum.



PA Broliden har genomgång med randande ST-läkare Amanda Vasko och underläkare Karin Noring



Sjuksköterska Caroline Horn handleder sjuksköterskestudent Ramtin Alizadeh

Vi arbetar aktivt med att alla sjuksköterskor och undersköterskor ska ha egna kompetensområden som de självständigt ska driva för att förbättra medarbetarnas kompetens och då även omvårdnaden för våra patienter.

Eftersom patienter med leukemi har långa behandlingstider, har vi tagit ett initiativ till att administrera cytostatika med infusor istället för pump för att möjliggöra att patienten inte är fastkopplad. Ett projekt som vi hoppas kunna utveckla de kommande åren.

Inom öppenvården inom Patientflöde Benmärghsvikt och leukemi vårdas patienter med MDS och myeloproliferativa sjukdomar, mastocytos, ovanliga sjukdomar som t ex benmärghsvikt pga ärftliga sjukdomar, ”för låga och för höga blodvärden”, och immunologiska tillstånd. Enheten tar även emot ett antal second opinions både från Sverige och utlandet. Flödet har i nuläget två kontaktsjuksköterskor som följer patienter genom utredning och behandling i tätt samarbete med öppenvårdsteamet på mottagning och dagvård samt avdelningspersonalen. Patientflödet, inklusive forskare och forskningssjuksköterskor träffas två gånger i veckan för multiprofessionella konferenser runt enskilda patientgrupper, och varje vecka hålls diagnostiska konferenser då kliniska, morfologiska och

genetiska resultat diskuteras inför registrering i INCA och terapibeslut. En annan viktig veckoaktivitet är transplantationskonferensen som syftar till att i detalj planera för varje patient som skall genomgå allogen SCT.

Patientflöde Myelom

Inom Patientflöde Myelom utreder, behandlar och följer vi upp patienter med myelom, AL-amyloidos och några andra sällsynta plasmacellssjukdomar. Vi besvarar också en stor mängd remissfrågeställningar från fr.a. primärvården angående M-komponenter/MGUS.

Sedan februari 2018 är hela patientflödet avseende läkarbesök och kontaktsköterskor, samt även största delen av den slutna myelomvården, lokaliserat till Huddinge. Parenteral behandling i öppenvård ges dock inte bara på Huddinge utan även i Solna och på Danderyds-mottagningen, beroende på var patienten är bosatt. Den autologa stamcellstransplantationsverksamheten vid myelom är helt förlagd till Huddinge, och vi gör ca 75-80 transplantationer per år. Inom patientflödet arbetar för närvarande fyra specialistkompetenta hematologer och två kontaktsköterskor vilka är helt dedikerade till myelomverksamheten.



Sjuksköterskorna på Huddinges dagvård – Caroline Jidertorp, Fia Cederlund, Bonnie Ramström-Baitar, Evellyn Fletcher Torres, Irene Eriksson, Lisa Gunnar, Annette Sköld



Sjuksköterskorna Alex Perstar och Emma Sporre förbereder autolog stamcellsåtergivning. (En kollega har tillfälligt tagit rollen som patient)

Patientflöde Koagulation

Patientflöde koagulation är en av tre högspecialiserade enheter inom klinisk koagulation i Sverige. Med rötterna i svensk forskning i världsklass, kom verksamheten att med Margareta Blombäck i spetsen, utvecklas från "bench-side to bedside". På så sätt kom ett ökande antal patienter med blödningsproblem att diagnostiseras och behandlas på Karolinska sjukhuset. Verksamheten innehåller idag alla aspekter på klinisk koagulation med forskning, utredning och behandling av patienter med såväl trombos- som blödningsjukdomar. Genom en unik integration över de tidigare klinikgränserna så följs patienter med ärftlig blödarsjuka- fr.a. hemofili A, B och von Willebrands sjukdom, från diagnos i barndomen på Barnkoagulationsmottagningen till vård via Koagulationsmottagningen i vuxen ålder i samma lokaler.

Vi har verksamhet både på i Solna och i Huddinge. Hela barnverksamheten och huvuddelen av de vuxna patienterna tas emot på i Solna. Här görs alla utredningar av blödningsbenägenhet, utredning och behandling av hemofili. Verksamheten med hemofilipatienter har en tydlig team-prägel och de träffar vid kontrollerna läkare, sjuksköterska och ofta sjukgymnast. Då ledbesvär pga. upprepade ledblödningar är vanligt har vi regelbundna mottagningar tillsammans med ortoped. Många patienter kommer sedan till Karolinska för sin operation då en adekvat blödningskontroll är nödvändigt för att ingreppen ska kunna göras. Barn- och vuxenkoagulationsmottagningen har nära samarbete med varandra. För våra tonåringar med hemofili har vi utvecklat övergången från barn till vuxenkoagulation med genomförande av en så kallad tonårsmottagning där sjuksköterskorna på vuxenkoagulation träffar patienten redan från 15-års åldern.

Då utredning och behandling av blödningsstillstånd till stor del vilar på laboratoriediagnostik har vi varje vecka möte med kollegor och biomedicinska analytiker från klinisk kemi ("koagulationslab"). Samarbetet gäller både klinisk diagnostik och forskning. I Solna sker också ut-

redning och uppföljning av komplicerad trombosjukdom som vid anti-fosfolipidsyndrom och efter större kärlkirurgiska behandlingar. För de senare patienterna har vi gemensamma konferenser med dedikerade reumatologer och kärlkirurger. Koagulationskonsulten med dygnet-runt verksamhet tillgänglig för vårdgivare och hemofilipatienter i en stor del av Sverige finns också här. Till antikoagulationsmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge kommer patienter med akut venös trombos för utredning och behandling.

För patienter med hemofili har utveckling av faktorkoncentrat med längre halveringstid inneburit att vi nu är i en fas med ett bredare introducerande av dessa läkemedel. Kliniska prövningar pågår med ytterligare fler. Genterapi kommer kanske inom de närmaste åren att komma närmare en klinisk användning. Paradigmskiftet inom antikoagulantibehandling; både att ge fler, äldre och sjukare patienter behandling men också skiftet från warfarin till direktverkande antikoagulantia (DOAC) är fortfarande pågående. Detta leder till en stor och ökande mängd konsultationer från alla delar av sjukvården; inte minst från de kirurgiska specialiteterna som behöver råd i samband med operationer.

Allogena stamcellstransplantationer och andra cellterapi

Vid Karolinska utförs allogena stamcellstransplantationer vid Centrum för allogena stamcellstransplantationer (CAST), vilket även i den nya organisationen är ett eget Patientområde. Detta kräver förstås ett nära samarbete och en tät dialog kring våra gemensamma patienter. Vi delar lokaler i öppenvården och våra slutenvårdavdelningar i Huddinge ligger "tvärs över gatan" från varandra. En viktig del i detta samarbete är planeringskonferensen som hålls varje vecka. Detta nära samarbete är också helt centralt när vi nu inom kort kommer att delta i CAR-T-cellstudier och börjar bygga en plattform på Karolinska för kommande CAR-T- och andra cellterapi.



Läkarmöte på koagulationsmottagningen med Eva-Lotta Hempel (vuxenkoagulation), Patientflödeschef Maria Magnusson, Tony Frisk (barnkoagulation), Jovan Antunovic (kemlab) och Anna Eelde (vuxenkoagulation)



Patientflödeschef Maria Magnusson, koagulationssjuksköterskor Elsa Olsson och Malin Sverrefalk samt koagulationsläkare Eva-Lotta Hempel och Maria Bruzelius



Sjuksköterska Sandra Rosell Björnsson

Sjuksköterskor Sara Aynehbandoch Orania Sennevall

Danderydsmottagningen

Danderydsmottagningen är ett resultat av att den hematologiska verksamheten inom Danderyds sjukhus upphörde 1999 och Hematologiskt Centrum på Karolinska bildades samma år. När hematologin inom Danderyds sjukhus avvecklades fanns det ett kvarstående behov av en hematologkonsult på sjukhuset och mottagningen fanns därför kvar i en nerbantad version.

Mottagningen bemannades från starten av en hematolog, två sjuksköterskor och en medicinsk sekreterare, men från och med 2018 har vi utökat med en sjukskötersketjänst, så nu är det två sjuksköterskor på behandlingen och en kontaktsjuksköterska på mottagningen, detta för att kunna ta emot fler patienter i behov av behandling. På dagvården, som består av två sängplatser och tre behandlingsstolar ges framför allt cytostatikabehandlingar och monoklonala antikroppar för patienter med plasmacellssjukdomar. Där utförs också enklare behandlingar så som venesection, blodtransfusioner, immunglobuliner, järnsubstitution-infusioner och bisfosfonater.

Läkaren i tjänst på mottagningen har ansvaret för hematologiska konsultationer internt från Danderyds sjukhus. Utöver konsultuppdraget så har läkaren sedvanlig mottagning med i först hand patienter som hör till Patientflöde Benmärgssvikt och leukemi, samt det direkta ansvaret för de patienter som får behandling på dagvården.

På mottagningen görs även planerade och akuta benmärgsprov där patienter bokas in för utredning med benmärgsprov efter remiss från primär- eller slutenvårdsinstanser.

Att göra ST i Hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset

Ni som kommit så här långt i artikeln har förstått att vi idag arbetar ganska uppdelat i våra patientflöden – på gott och ont. Det finns ett stort intresse från många verksamheter utanför PO Hematologi att lära sig om klinisk koagulation och vi har därför som regel 1-2 läkare från andra verksamheter (blivande hematologer från andra sjukhus, akutmedicinare samt medicinare läkare från andra akutprofilerade verksamheter såsom anestesi och internmedicin, som arbetar i koagulationsflödet under sin specialistutbildning. Inom den maligna hematologin har vi randare främst från onkologi och infektion. Cellterapi bedriver ingen egen ST-utbildning utan vi det gör vi tillsammans.

För att få till en bra ST-utbildning i Hematologi krävs det förstås en bra planering och att man arbetar inom samtliga patientflöden samt inom cellterapi.

ST-läkare Tove Wästerlid beskriver sin vardag

För en ST-läkare på hematologen på Karolinska är den kliniska vardagen varierad. Utöver alla randningar är man placerad både i Solna och Huddinge inom våra Patientflöden och Cellterapi. Dessutom är i princip alla ST-läkare forskningsaktiva varför forskningsveckor också är ett regelbundet inslag för de flesta.

I Solna centrerar mycket av avdelningsarbetet kring patienter med ALL och patienter med aggressiva lymfom som får ineliggande kurer. Här ges med andra ord goda möjligheter att bli van vid att ge högdosmetotrexatkurer. I Huddinge är det istället patienter med myeloida tillstånd eller plasmacellssjukdomar som är inlagda.

Som ST-läkare har man även mottagningsarbete. Här träffar man patienter som är nydiagnostiserade med, eller under utredning för, exempelvis lymfom, MPN, MDS eller myelom på nybesök, samt patienter på kontrollåterbesök. Kurbedömningar och benmärgsprovtagning ingår också. För närvarande arbetar vi i en "triangelmodell" där underläkarna går igenom patienterna med en för ändamålet schemalagd specialist innan mottagningsstart. Vidare är man som ST-läkare även underläkare på dagvården i både Solna och Huddinge. Här sker intensivbevakning av svårt sjuka patienter med exempelvis ALL och AML som för närvarande inte är inlagda, kurbedömningar och omhändertagande av eventuella reaktioner hos patienter som får behandling på dagvården. Praktiska moment såsom intratekala cytostatika-injektioner och CVK-dragning ingår också.

Utöver externa randningar inom övrig internmedicin ingår minst en månad på hematopatologen i randningsarsenalen. Nyligen har även en kort randning på klinisk genetik införts, vilket hittills varit uppskattat. Majoriteten av ST-läkarna hos oss gör ST inom den nya målbeskrivningen, d.v.s. blir specialister endast inom hematologi. Det är således mycket som ska hinnas med på bara fem år.

Varannan vecka hålls två timmars ST-undervisning under en eftermiddag. De veckor det inte är undervisning är det istället ST-sektionsmöte. Utöver den schemalagda undervisningen sker mycket av den regelbundna fortbildningen via de terapi- och patologkonferenser som hålls både i Solna och Huddinge varje vecka. Här tas många komplicerade patientfall upp och det är alltid lärorikt att vara med och höra erfarna specialisters diskussioner och överväganden kring svåra fall.

FoUU vid Patientområde Hematologi

FoUU-verksamheten vid PO Hematologi är nära kopplad till Karolinska Institutet både med avseende på forskning och utbildning. Vi bedriver utbildning för läkar- och sköterskestuderande samt på vidareutbildningsnivå. Vi har flera starka kliniska och experimentella forskningsmiljöer, vilka gör PO Hematologi till en av de starkaste forskningsklinikerna på sjukhuset. Både Karolinska Institutet och Stockholms läns landsting har under senare år investerat i nya forskningslaboratorier vilket har givit möjlighet att satsa framåt och framför allt skapa starkare samarbeten.

Kliniska studier är en viktig del av forskningsverksamheten och Tema Cancer har ett gemensamt forskningsråd som träffas en gång per vecka med syfte att vetenskapligt och resursmässigt bedöma samtliga kliniska forskningsstudier som Temat tillfrågas om eller planerar att starta.

Alla prövar- och företagsinitierade kliniska studier registreras i en databas i syfte för att tydliggöra och följa upp denna verksamhet. Inom Centrum för Kliniska Cancerstudier finns även en fas 1-enhet och en CTO-enhet. Målsättningen är också att successivt öka forskningsverksamheten inom omvårdnadsområdet.

PO Hematologi har en FoUU-grupp som representerar samtliga Patientflöden, de mer prekliniska forskningsverksamheterna samt cellterapiverksamheten. ST-utbildningen är högt prioriterad. Målsättningen är att dels vara en attraktiv klinik för disputerade forskare som önskar utbilda sig till hematologer parallellt med fortsatt post doc-träning eller utveckling mot ung forskargrupsledare, dels ge varje icke disputerad ny ST-läkare möjlighet till ett doktorandprojekt.

I Huddinge etablerades för sex år sedan Centrum för Hematologi och Regenerativ medicin (HERM), en translationell forskningsmiljö med syfte att föra samman kliniska och basvetenskapliga forskargrupper med ett fokus på hematopoes, hematologiska maligniteter, transfusionsmedicin, immunologi och cellterapi. HERM hyser i dag 16 forskargrupper, ungefär lika många kliniska och basvetenskapliga, och totalt ca 100 personer från över 20 länder. Starka områden är basal och malign hematopoes, immunbristsjukdomar, myelodysplastiskt syndrom, AML, och B-cells maligniteter, fr a myelom. Flera translationella forskargrupper arbetar med myelodysplastiskt syndrom och kronisk myelomonocytleukemi, alltifrån breda sekvenseringsprojekt till detaljerade stamcellsstudier som syftar till att förstå hur sjukdomarna utvecklar sig. Ett nytt spännande projekt är en undersökning av en större grupp äldre friska försökspersoner med avseende på förekomst av klonal hematopoes, vilket vi tror vi skall finna i minst 10 % av dessa individer. Vi vet att dessa patienter har större risk att både utveckla blodmaligniteter och hjärtkärlsjukdom och målsättning är att förstå hur muterade (klonala) stamceller utvecklas över tid och om vi kan finna sätt att motverka sjukdomsutveckling. Inom Huddingeklustret finns också Centrum för Infektionsmedicin, CIM, och tillsammans med CIM och delar av Laboratoriemedicin bedrivs framgångsrik cellterapi och transplantationsforskning. Närheten mellan HERM och kliniken, 5 minuters promenad, är en framgångsfaktor.

Inom myelomforskningen pågår projekt som syftar till att skapa en naturlig yta för samspelet mellan behandlande läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och grundforskare vid Karolinska Institutet för att samla förståelse för sjukdom och molekylärbiologi. Målet är bl.a. att introducera omfattande genomisk karakterisering av myelom för att förfina patientinklusionen i kliniska prövningar och

riskbedömning i rutinvård. Gruppen undersöker också nya terapier, inklusive cellterapeutiska metoder. Flera CAR-T/CAR-NK och BiTes är under utveckling tack vare en unik akademisk miljö som sträcker sig från grundvetenskap till GMP-produktion och cellulär terapi.

I Solna bedrivs den experimentella delarna i flera miljöer – Centrum för Molekylär Medicin (CMM), CCK, koagulationslab. Inom kort sker flyttarna in till det nya Bioclinicum, som ligger i direkt anslutning till det nya sjukhuset. Här bedrivs projekt med huvudfokus kring den cellulära mikromiljön och rollen för arakidonsyrametaboliter, leukotrienreceptorer, och PD-L1 i Hodgkin sjukdomens patogenes. Ett annat projekt fokuserar på telomerer och telomeras. Rollen för telomeras och telomerbevarande för uppkomst och progression av såväl hematologiska som solida tumörer har studerats. Inom forskningen kring KML adresseras främst mekanismer kring TKI-resistens: Hur kan man via modulering av nya molekulära signalvägar selektivt slå ut kvarvarande leukemiska stamceller hos TKI-behandlade KML-patienter – och därmed uppnå bot? Projektet, som drivs i nära samarbete med andra svenska och internationella partners, syftar till att med "precision-based medicine" introducera och utvärdera ny klinisk interventionsbehandling vid KML.

Inom lymfom pågår forskning med fokus på utveckling av cytostatikafri precisionsbehandling mot framför allt KLL och andra B-cells maligniteter. Bl. a. har ett omfattande arbete lagts ner på att kartlägga det onkofetala tyrosinkinaset ROR1. I samarbete med Kancera AB har gruppen utvecklat en potent first-in-class TKI mot ROR1 som närmar sig klinisk fas 1 studie vid lymfom/KLL. Gruppen driver även egna akademiska kliniska studier framför allt vid KLL med monoklonala antikroppar, små molekyler och immunmodulerare. I pågående akademisk studie studeras utsättning av ibrutinib vid stabil respons via On-Off förfarande; kan detta minska risken för drog-inducerad BTK mutation och terapivikt? Gruppen bedriver även real-world analyser av standardbehandlingar och nya läkemedel i rutinsjukvård; ofta ses skillnader mot industrins studier som har snäva inklusionskriterier, t ex för ibrutinib vid KLL.

Inom koagulation spänner forskningen över grundforskning och kliniska studier i samarbete med koagulationslab och andra kliniker på Karolinska till nationella och internationella samarbetsprojekt. Inom både hemofili och trombosområdet sker för närvarande en intensiv läkemedelsutveckling och vi deltar i en mängd läkemedelsstudier i nära samarbete mellan barn- och vuxenkoagulation. Vi bygger för närvarande upp en ny forskningsorganisation i samarbete mellan barn- och vuxenkoagulation och koagulationslab för att möta det stora behovet av forskningsstudier.

Vi har framför allt i Solna starka miljöer för epidemiologisk forskning med ett nära samarbete med de statistiker som driver utvecklingen inom detta område genom att utveckla nya metoder för att mäta överlevnad – relativ överlevnad, life-expectancy etc. I ett flertal arbeten har morbiditet och mortalitet vid olika hematologiska maligniteter kartlagts med pågående fördjupningar. Studierna har lett till viktig kliniskt användbar information och en rad avhandlingar inom flera hematologiska maligniteter. Studier av överlevnad och överlevarskap efter hematologisk diagnos baseras på nationella hälsodataregister och på det svenska kvalitetsregistret (Blodcancerregistret). Studier om möjliga orsaker till lymfom baseras bland annat även på SCALE studien (Scandinavian Lymphoma Etiology) som genomfördes 1999-2002 i hela Sverige och där ett stort antal lymfompatienter och kontrollpersoner ur befolkningen intervjuades och lämnade blodprover. På senare år har upptäckter gjorts kring ärftlighet och genetisk sårbarhet i samarbete med det internationella InterLymph konsortiet. Forskargruppen arbetar nu vidare dels med att utveckla nordiskt register-samarbete vid lymfom, och dels med att öka synergien mellan klinik och forskning prospektivt i ett samarbete främst mellan patientflöde lymfom, hematopatologi och klinisk genetik.

Omvårdnad

I den nya verksamhetsmodellen har nya roller inrättats för att stärka utveckling och utbildning inom omvårdnad. På både Tema- och Patientområdesnivå finns nu en Omvårdnadsansvarig (OVA) som tillsammans med Vårdenhetschefen och Omvårdnadscheferna har denna uppgift. De bildar ledningsgruppen för omvårdnad inom Patientområdet och arbetar gemensamt för att löpande utveckla och förbättra arbetssätt och rutiner. Samarbetet bereder även möjligheter för omvårdnadsforskning, utbildning och utveckling inom omvårdnad.

Ett stort fokus har lagts på kompetensutveckling och sjuksköterskors möjligheter att göra karriär kliniskt, att de ska stanna med sin kompetens nära patienten. Ett exempel på denna kompetenskartläggning är arbetet med att placera alla sjuksköterskor i sjukhusets *kompetensstege*. (Kompetensstege finns även för undersköterskor och är på gång att förtydligas och implementeras.) De medarbetare som inom PO Hematologi är specialistutbildade görs ansvariga för ett definierat omvårdnadsområde som de är särskilt intresserade av och speciellt kunniga i. I uppdraget ingår att personen får tid avsatt för att inom sitt omvårdnadsområde kontinuerligt uppdatera sin kunskap genom att följa forskning, riktlinjer

och på andra sätt fördjupa sig inom området. Det ingår i uppdraget att sprida ny kunskap inom området, grundad på såväl erfarenhet som forskning, till övriga medarbetare inom hela Patientområdet. Detta är ett uppdrag där vi bygger broar mellan Patientområdets olika enheter men också med andra berörda enheter som vi arbetar nära med.

För medarbetare inom Hematologi i hela Sverige anordnar vi *Grundutbildning i Hematologi*, där ena delen är en kurs i *Blodets sjukdomar* och andra delen *Omvårdnad vid cytostatikabehandling för hematologiska sjukdomar*. I samarbete med sektionen för omvårdnad på Karolinska Institutet ges sedan ett år tillbaka uppdragsutbildningen Omvårdnad inom Hematologisk vård (7,5 p) en gång per år. Våra egna medarbetare uppmuntras att söka utbildningar både internt och externt och omvårdnadsledningen bedömer och prioriterar gemensamt vilka som kan erbjudas de sökta kurserna.

Det arbetas med att utveckla ett instrument för vårdtyngdsmätningar, ett gemensamt verktyg för hela sjukhuset, så att Teman och Patientområden kan jämföra sig med varandra. Vårdtyngdsmätningen ska sedan tydligt kopplas till vilken kompetens som krävs närmast patienten för att kunna leverera avancerad omvårdnad.

Kontaktsjuksköterskor

Hematologimottagningen i Huddinge anställde för över 15 år sedan Sveriges första kontaktsjuksköterskor, någonting som idag är en obligatorisk tillgång enligt den nationella cancerplanen.

Kontaktsjuksköterskorna har en mycket viktig roll både i sluten- och öppenvård. Förutom ett omfattande arbete med att vara spindeln i nätet kring patienternas behandling har de även andra viktiga uppgifter. Kontaktsjuksköterskorna håller i patient- och närståendeträffar en gång per termin. Här får patienter och närstående med liknande diagnoser komma vid två tillfällen för att lyssna på en föreläsning och träffa andra som befinner sig i en liknande situation. Vid första tillfället hålls en timmes föreläsning av läkare, andra timmen ägnas åt samtal i mindre grupper. Vid det andra tillfället är det en psykosocial sjuksköterska som föreläser om det förändrade livet i samband med cancerdiagnos, även vid denna gång får patienter och närstående tid att prata i mindre grupper. Träffarna är mycket uppskattade av patienter och närstående.

Vi har även en rehabkonferens en gång per vecka där hela teamet inklusive sjukgymnaster, arbetsterapeuter och kuratorer kan träffas för att planera rehabiliteringen för de patienter som har ett större behov.



Therese Wiberg, Eva Eriksson, Lisa Mjörning och Elisabeth Allenbrant är kontaktsjuksköterskor och arbetar med patienter inom Patientflöde Lymfom. Elisabeth har även ansvar för patienter med hemoglobinopati.

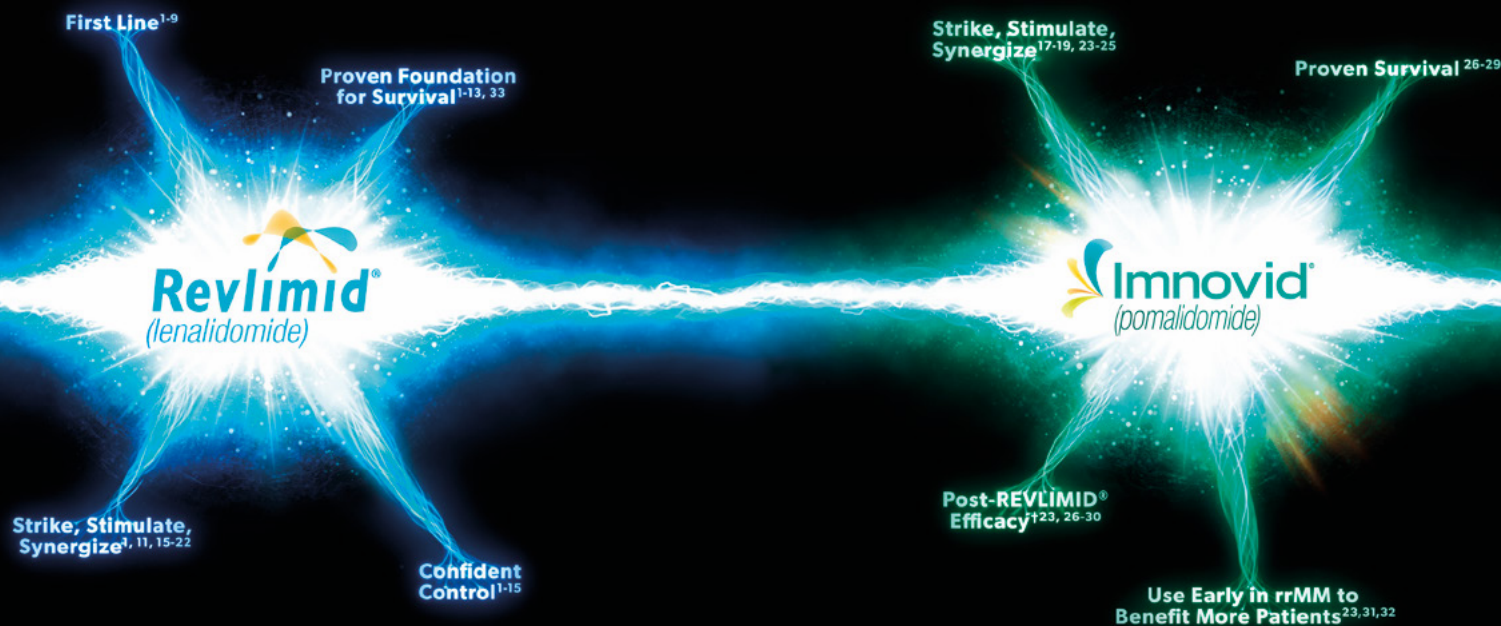
Det har som sagt varit ett år fullt av förändringar och nu börjar nya arbetssätt komma på plats.

Vi har förstås en hel del utmaningar kvar och den största utmaningen just nu är att bemanna våra slutenvårdsavdelningar med fler sjuksköterskor. Vi har även ett behov av att rekrytera specialistläkare under det kommande året. Trots en stark återväxt på ST-sidan, behöver vi bli fler för att kunna få loss tid för forskning. Ett angenämt problem är att vi varit framgångsrika och fått betydande forskningsanslag under senaste åren.

Vi har även ett successivt ökande antal patienter. Vid flera diagnoser har ju överlevande förbättrats avsevärt under senare år. Därtill har Stockholm en befolkning som växer år för år. Detta märks i belastningen på dagvårdsplatser, men vi behöver också bli fler för att även fortsättningsvis kunna ta hand om de här patienterna på ett utmärkt sätt. Vi vill fortsätta att utvecklas och vi vill bidra till att den fantastiska utvecklingen som skett inom hematologin under senare år fortsätter framöver.

Anders Österborg, Bo Björkstrand, Eva Hellström-Lindberg, Hareth Nahi, Jennie Falender, Joel Joelsson, Karin Ekström Smedby, Klara Karlsson, Kristina Sonnevi, Lars-Göran Lundberg, Leif Stenke, Linnéa Jonasson Bernholm, Magnus Björkholm, Maria Magnusson, Sandra Rosell Björnsson, Sofia Dovborg, Therese Wiberg, Tove Wästerlid, Åsa Derolf

IMiDs – En del i myelombehandlingen



1. REVLIMiD [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. Kotla 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. Görgün 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 J, 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 nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellsyndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsyndrom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellsyndrom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboemboli och arteriell tromboemboli samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytotopeni måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvariga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekros (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelfunktionen kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvariga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboemboli. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (FFR, "tumour flare reaction"). Förvärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. Avstötning av transplanterade organ. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 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 recidiverande 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. Många 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 allvariga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) 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 symtom på dessa reaktioner och uppmäna dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativt 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 pneumonit 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. Leversvikt har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månaderna 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 symtom 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, pyrex, perifera ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, herpes zoster, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser. Yrsel och förvirringstillstånd, interstitiell lungsjukdom, inklusive fall av pneumonit, angioödem och svåra kutana reaktioner, inklusive SJS, TEN och DRESS, leverstörningar, föräksflimmer, hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse, blödningshändelser som näsblod, intrakraniell blödning och magtarmblödning har rapporterats med pomalidomid. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 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.



Anna Thunström Salzer, ST-läkare, Umeå

Rapport från fortbildnings- dagarna

Dessa gick av stapeln i Umeå 3-5 oktober och lokalt ansvarig var Cecilia Isaksson. Några timmar innan mötet drog igång singlar den första snön ner från himlen och temperaturen sjönk till strax över nollan. Tur att stämningen var god och att det bjöds på värme inifrån Väven.

Onsdagskvällen bjöd på en eminent föreläsning av **Nikloaus Kröger**, professor och verksam vid Universitetssjukhuset i Hamburg, Tyskland. Han föreläste på ämnet "Transplantation vid myelofibros". Den första publikationen om myelofibrospatienter som genomgått transplantation kom 1999. Sedan dess har mängden transplanterade myelofibrospatienter ökat, ffa i gruppen patienter som är över 40 år. Fibrosen är i sig en dynamisk process och redan 30 dagar efter genomgången transplantation kan man se minskad fibrosgrad i benmärgen hos de patienter som svarat bra på behandlingen, efter 100 dagar ser man att andelen med minskande fibrosgrad ökar ytterligare och svaret i benmärgen korrelerar till förbättrad långsiktig överlevnad. Utmaningen är att välja ut de patienter som är mest betjänta av en transplantation. Det finns olika poängssystem för att värdera risk, i Europa använder vi av tradition DIPSS. Rekommendationen är att de som är under 70 år samt intermediate-2 eller högrisk enligt DIPSS skall gå till transplantation. Man kan även överväga transplantation för de som är under 65 år och har intermediate-1 om de har ett refraktärt transfusionsbehov, högriskgenetik eller mer än 2 % blaster i blodet. Lågriskpatienter skall inte gå till transplantation då de

har relativt lång förväntad överlevnad utan transplantation. De patienter som har CAL-R-mutation har bättre prognos än de som har JAK2. Sämst prognos har de som är trippelnegativa (vare sig CAL-R, JAK2 eller MPL). Det finns även andra mutationer som är förenade med en högriskprofil i form av ökad risk för blaststransformation.



Inför transplantation kan man överväga att förbehandla med JAK-2-inhibitorer. Studier har visat att patienter som har fått förbehandling tenderar att ha en bättre överlevnad men skillnaden är inte signifikant. Det finns inga visade ökade risker med förbehandling. Myelofibrospatienter som transplanteras med matchad syskon donator har bättre resultat än vid välmatchad obesläktad donator varpå man bör välja syskon om möjligt. I efterföljandet rekommenderar Kröger att man följer MRD med PCR för att kunna intervensera med DLI om MRD-positivitet skulle uppstå. Han påtalade dock den goda effekten av graft-versus-leukemia-effect hos myelofibrospatienter och uppmanade oss att inte hastas med DLI utan sänka immunsuppressionen initialt. Slutligen berättade Kröger att hans grupp på ASH mötet kommer att presentera ett nytt prognosinstrument som med enkla parametrar ger en mycket god bild av patientens chanser att bli långtidsöverlevare efter transplantation. Kröger ansåg att han har en skyldighet att inte bara kunna förutsäga vad som händer om vi inte transplanterar utan även vad som händer om vi transplanterar.

Torsdagen bjöd på klart väder och höstsol. Inne på Väven började dagen på samma tema som kvällen innan. **Peter Johansson** (Göteborg) höll en föreläsning om overt primär myelofibros. Mellan 60 - 80 personer drabbas årligen av sjukdomen, medianåldern är 72 år. De senaste 13 årens upptäckter av mutationer gör att vi i

samma additiva mutationer (bl.a. ASXL1, E2H2, SRSF2, IDH1/2) som ökar risken för blasttransformation. IPSS är det prognostiska poängsystem som används traditionellt i Europa vid diagnos, och nu nyttjas DIPSS alltmer, ett system som kan användas när som helst under sjukdomstiden. MIPSS70 är ett ytterligare ett poängsystem som även väger in additiva mutationer vilket kan vara värdefullt som ett verktyg inför ställningstagande till en eventuell transplantation.

Första linjens behandling för äldre patienter är hydroxikarbamid, medan hos patienter yngre än 60 år är interferon- α förstahandsval vid proliferativ sjukdom om transplantation inte är indicerat. För en patient med anemi som inte svarat på erytropoietinbehandling kan man överväga talidomid i lågdos i kombination med steroider. Efter Fas 3 studier har patienter med intermediär-risk 2 och högrisk en godkänd indikation för ruxolitinib, och medlet bör användas till patienter som har besvär av mjältförstoring eller bekymmersamma allmänsymtom. Fedratinib och Pacritinib kommer sannolikt att registreras på indikationen svikt på ruxolitinibbehandling, studier pågår.

Dagen fortsatte med att **Martin Erlandsson** (Umeå) talade kring de nyligen utkomna nationella riktlinjerna för aggressiva B-cellslymfom. Riktlinjerna kommer att revideras årligen. Han berörde bl.a. frågan kring när radioterapi är indicerat. Det är troligen en fördel vid skelettengagemang samt vid bulky sjukdom men nyttan vid PET-negativitet är tveksam. Den rekommenderade dosen enligt vårdprogrammet är 30-36 Gy och strålning kan även vara ett alternativ för patienter med begränsad sjukdom eller nedsatt allmäntillstånd. CNS-profylax är inte särskilt välstuderat, men man vet att mer intensiv behandling generellt minskar risken för



nuläget delar in sjukdomen i JAK-2 positiva, MPL-positiva, CAL-R positiva samt trippelnegativa. CAL-R-mutationen finns som typ 1 respektive typ 2 där typ 1 är vanligast (80-85 %) och innebär en bättre prognos än typ 2. Utöver de drivande mutationerna förekommer även prognostiskt ogynn-



CNS-recidiv. CNS-profylax ges som högdos metotrexat i samband med R-CHOP (dag 15), samt som högdos cytarabin efter avslutad induktionsbehandling. För primära CNS-lymfom rekommenderar man MATRIX x 4 följt av högdosbehandling med stamcellsstöd för de unga, de äldre rekommenderas R-MPV i 5 - 7 cykler följt av högdos Ara-C. Vid generaliserat lymfom med CNS-engagemang skall unga behandlas med BFM eller hyper-CVAD, medan äldre får R-CHOP14 och högdos metotrexat.

Under resten av förmiddagen bjöd **Helene Hallböök** (Uppsala) och **Gisela Barbany** (Stockholm) på en föreläsning om ALL. För enstaka patienter kan det finnas en ärftlig benägenhet att drabbas av ALL men för de allra flesta är det oklart varför man drabbas. Det finns en ökad förekomst av ALL hos patienter med Downs syndrom och det är viktigt att veta att de inte tål lika mycket behandling som andra patienter. Det råder fortfarande oklarheter kring huruvida terapiorelaterad ALL har annan prognos än icke-terapiorelaterad ALL samt om den på något sätt skall behandlas annorlunda. Det finns ingen riktig konsensus i världen avseende hur vuxen-ALL skall behandlas, hur mycket behandling vuxna tolererar samt när transplantation är indicerad. Det finns dock konsensus angående vilka läkemedel som skall användas samt att man skall ge TBI. Helene gick igenom den nya standardbehandlingen för Ph-negativa patienter 1-45 år där det kommer en ny studie, ALLTogether. Inklusionen startar 2019/2020 men den räknas som bästa tillgängliga behandling fr.o.m. 2019. Man ger en gemensam induktion med höga doser dexametason kontinuerligt

kombinerat med vincristin, daunorubicin samt aspariginas. Induktionen blir sammantaget mer toxisk än tidigare och frånvaron av neutropeni kan invagga oss kliniker i falsk säkerhet trots att patienterna är infektionskänsliga. TCF3-HLF-mutation ingår som nytt högriskkriterium, men MRD och genetik avgör fortsatt riskstratifiering. Ca 10-15 % av ALL-patienterna har BCR/ABL-like mutationer. En subgrupp av dessa patienter har "ABL-class fusions" som gör dem tillgängliga för TKI-behandling. Det kommer att finnas en singel-armstudie med imatinib-tillägg för dessa patienter. Imatinib sätts in tidigt och fortsatt behandling avgörs utifrån MRD-status på dag 29 eller 71. Ph-negativa patienter 45-65 år behandlas med NOPHO ALL 2008 med dosreduktion på samma sätt som tidigare. För patienter 65-75 år är dödligheten hög de första 60 dagarna. Rekommendationerna ändras därför för att minska toxicitet och tidig död. Den genetiska basutredningen för äldre begränsas till BCR/ABL, ev. även KMTA2A/MLL. MRD-utvärdering kan vara av värde för att gå över till palliativ behandling om patienten har dåligt svar.

För Ph-positiva patienter <60 år gäller ABCDV/VABA, 60-75 år SVALL/EWALL, båda med reducerade doser. Om patienten är över 75 år rekommenderas imatinib och steroider, eventuellt kan man lägga till vinkristin. Patienter med Ph-positiv ALL och yngre än 60 år samt utan svår komorbiditet skall gå till transplantation. Går det att bota dessa patienter utan transplantation? Sannolikt är det möjligt men det är fortfarande oklart vilka av patienterna som detta gäller.





Efter lunch höll **Per Ljungman** (Stockholm) en föreläsning om vaccinationer vid hematologisk sjukdom. Hematologiska patienter har högre risk att drabbas av infektionssjukdomar samt ökad risk för komplikationer och död. Infektioner kan även fördröja/omöjliggöra behandling av grundsjukdomen. Vi vet att vaccinationssvaret är sämre hos våra patienter och vi vet inte hur länge svaret varar. Sannolikt är det de som har störst risk att drabbas av infektioner som även har det sämsta svaret på vaccination. Även tidpunkten för vaccinationen är kritisk för hur svaret utfaller. Om möjligt bör man tänka på att vaccinera en patient innan man påbörjar behandling då chansen att patienten utvecklar ett antikroppssvar är större då. Om man inte kan ge vaccination innan behandling behöver man väga in när det är säkert respektive effektivt att vaccinera under/efter behandling. Vaccinations- och sjukdomshistorik är viktig information och kan vara avgörande för om man behåller sin immunitet under behandling. För patienter som genomgår autolog stamcellstransplantation kan man se att unga vuxna som är vaccinerade mot mässling riskerar att förlora sin mässlingsimmunitet medan patienter som haft mässling som barn i större utsträckning bevarar sin immunitet. För patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation ser man att alla förlorar sin immunitet mot mässling. AML-patienter behåller sin immunitet i högre utsträckning än ALL-patienter. Risken med inaktiverade vacciner är liten, största risken är att patienten inte skapar en immunitet. Risken med levande vacciner är större med ökad risk för systemiska biverkningar. Enstaka dödsfall finns beskrivna.

Hematologiska patienter har ökad risk att drabbas av pneumokockinfektioner. Patienter med myelom har högst risk och bör sannolikt vaccineras. Vaccination mot pneumokocker är även rekommenderat efter splenektomi samt efter allogen transplantation. Vaccination mot influensa minskar risken att drabbas av svåra infektioner. Svaret på vaccinationen är dock sämre hos hem-

tologiska patienter jämfört med hos friska. Avseende varicella så rekommenderas aciclovir-profylax istället för vaccination då det vaccin som finns tillgängligt är ett levande vaccin. Inaktiverade/lågvirulenta vacciner är dock på väg in på marknaden.

Eftermiddagen fortsatte sedan med "Meet the expert" där vi alla fick välja att lära oss mer om antingen HLH, Gaucher eller nephropathia epidemica och avslutades med föreningens årsmöte.

Fredag morgon började med att **Jan Palmblad** (Stockholm) tog med oss på en resa i neutrofilens liv. Neutrofilen produceras i benmärgen, frisätts i sinusoider i benmärgen, cirkulerar 6-10 timmar och tar sig sedan över endotelet ut i vävnaden där den dödar sina fiender och blir uppäten av makrofager. Den kan även återvända till cirkulationen för att sedan bli fagocyterad av makrofager i benmärgen. Hur många neutrofiler som finns ute i vävnaden vet vi ännu inte med säkerhet. G-CSF ökar frisättningen av neutrofiler från benmärgen. Intitalt har den cirkulerande neutrofilen en avvaktande fenotyp, men när den stöter på kemokiner blir den klistrig och fastnar på endotelet. Den tar sig ut i vävnaden mellan eller genom endotelcellerna och utövar där fagocytos, degranulering samt frisätter neutrofila extracellulära nät (NETs). Den använder NADPH-oxidas för att frisätta fria syreradikaler. CGD är en sjukdom där en mutation i NADPH-oxidaset gör att det inte kan fungera normalt. Patienter med CGD kan t.ex. inte bilda NETs och har en ökad risk att drabbas av bakterie- och svampinfektioner. NETs har visat sig spela en roll i autoimmunitet, metastasering samt bildandet av trombosser.

Neutrofilen uttrycker ytantigenet CD47 som fungerar som en antiapoptosignal. När neutrofilen blir äldre minskar uttrycket och till slut blir den fagocyterad av makrofager. Det har även visat sig att neutrofiler presenterar antigen för lymfocyter via MHC klass II.





Innan lunch föreläste **Jörg Cammenga** (Linköping) och **Panagiotis Baliakas** (Uppsala) om germinalcellsmutationer vid myeloid malignitet. De inledde med att berätta om GATA2-syndromet. Den här patientkategorin presenterar sig ofta med monocytopeni och har ökad risk att drabbas av infektioner med mycobacterium avium-komplex. Dessa patienter har även ökad risk att utveckla MDS och senare AML. Mutationer i GATA2-genen kan vara ärftliga, 40 % av mutationerna är dock de novo mutationer. Andra viktiga germinalcellsmutationer är bl.a. CEBPA, DDX41 samt RUNX-1 mutationer. CEBPA-mutation har hög penetrans och ökar risken för AML. DDX41-mutation ökar risken för flera olika sorters cancer bl.a. AML/MDS, KML och lymfom. RUNX1-mutationer ökar risken för AML/MDS och T-ALL. Olika mutationer i telomeraskomplex kan ge aplastisk anemi och dyskeratosis kongenita. Att testa om en patient har germinalcellsmutationer är viktigt t.ex. vid val av donator och konditionering inför en stamcellstransplantation. Det kan även vara viktigt för familjen att veta samt påverka hur man följer upp en patient. Vi rekommenderades att utreda följande patientkategorier:

- Patienter med en positiv familjeanamnes
- Patienter som har en myeloid neoplasi och dessutom en fenotyp som talar för ett ärftligt tillstånd.
- Om två individer med AML/MDS eller långvariga cytopenier finns i samma familj och om en är yngre än 50 år
- Patienter med myeloid neoplasi som har första- eller andragsläkting med en fenotyp talande för ärftligt tillstånd

- Patienter med myeloid neoplasi som har en första- eller andragsläkting med cancer varav en är yngre än 50 år vid diagnos
- Om det finns fler än tre fall i familjen med AML/ MDS eller långvariga cytopenier oberoende av ålder.

Friska bärare behöver följas upp med blodstatus och NGS.

Efter lunch kom **Marit Karlsson** (Linköping) och talade kring dödshjälp. Hon klargjorde definitionen för dödshjälp (frivilligt önskat medicinskt dödande med läkemedel) samt klargjorde vilka internationella regler som finns. Dödshjälp är tillåtet i BeNeLux-länderna sedan början av 2000-talet samt i Kanada sedan 2016. I vissa delstater i USA är PAS, physician assisted suicide, tillåtet och det innebär att man som läkare kan förskriva en dödlig dos av ett läkemedel som patienten sedan tar själv. I Schweiz är assisterat själv-



mord tillåtet och läkemedlet administreras av privatpersoner som inte är kopplade till sjukvården. En generell trend i dessa länder är att dödsfallen som sker p.g.a. dödshjälp är i ökande. I Nederländerna och Belgien är det tillåtet med dödshjälp även för patienter som inte är terminalt sjuka och man ser att även psykiskt sjuka, sjukhemspatienter, dementa och patienter med andra kroniska sjukdomar väljer att använda sig av dödshjälp. I Kanada finns dödshjälp som ett alternativ inom den palliativa vården, i resten av världen är de flesta palliativa medicinare emot dödshjälp. Marit varnade för den normaliseringsprocess som kan uppstå när dödshjälp är tillåtet och uppmanade oss alla till eftertanke samt till att diskutera frågan både på arbetsplatsen och på fritiden för att tydliggöra de etiska dilemman som frågan kring aktiv dödshjälp rymmer.

Sist ut för i år var **Andreas Berge** (Stockholm) som talade om kateterrelaterade infarctinfektioner. Det är ett vanligt förekommande problem som innebär stor sjuklighet, viss dödlighet, försenar annan vård samt är svårt att överblicka. Vid en exit-site infektion (vid insticksstället) rekommenderade han att man tar bort katetern om infektionen är kliniskt relevant. Vid en tunnelinfektion (subkutan infektion i anslutning till katetern) behöver katetern tas bort då sannolikheten för att infektionen läker ut spontant är liten. För att uppfylla kriterierna för en CRBSI (catheter related blood-stream infection) måste patienten ha en eller flera positiva blododlingar från perifer ven, ha kliniska tecken på infektion, sakna annan uppenbar källa till infektionen samt ha antingen en positiv blododling ur infarten eller en positiv odling från spetsen. Om patienten har svår sepsis och CRBSI måste katetern tas bort. Antibiotikalås

kan endast användas mot "hub"-infektioner och då måste antibiotikan finnas där hela tiden. Vancolås kan användas mot enterokocker och han tipsade om att ha ett vancolås i form av "sista slatten" d.v.s. inte skölja katetern efter given vancodos så att det alltid finns vanco kvar i katetern. Ciproxin kan användas som lås om infektionen är orsakad av en ciproxin-känslig stam. Etanollås rekommenderades inte då det ger ökad frekvens av intraluminala trombosor.



Nästa års fortbildningsdagar äger rum i Varberg. Mikael Olsson, lokalt ansvarig i Varberg, bjöd oss alla på en glimt av vad Varberg har att bjuda på. Som Ume-bo blev jag fascinerad av den stora mängden tillgängliga bad. Det är ingen tvekan om att det kommer bli ett intressant och givande möte även hösten 2019, men en fråga återstår: Kommer det att bli badväder?

Postrar på Fortbildningsdagarna

12 postrar presenterades. Två parallella, mycket uppskattade och livliga, poster-walks genomfördes under ledning av Johanna Ungerstedt (Stockholm) och Gunnar Larfors (Uppsala). Då merparten av data inte är publicerade kan vi inte återge budskapen i dessa men det finns många intressanta publikationer att se fram emot framöver. Mycket roligt att åter kunna se hur många duktiga yngre forskare vi har inom hematologin i Sverige.

De som hade lämnat bidrag var; Daniella Andersson-Simon (Kalix/Sunderbyn) – AML i Norrbotten, Klodia Behnam (Örebro) – hemolys vid carfilzomibbehandling, Henna Junlén (Stockholm) – B-celler och långtidssvar på rituximab vid FL, Sandra Lockmer (Stockholm) – M7-FLIPI vid rituximabbbehandling av FL, Maria Ljungqvist (Stockholm) – resultat av behandling av CNS lymfom, Peter Johansson (Göteborg/Uddevalla) – rapport om patientärenden till PNH gruppen, Mimmi Stern (Borås) – transkriptomsekvensering vid storcelliga B-cellslymfom, Florentin Späth (Umeå) – immunmarkörer och risk för myelom, Edvard Welander (Örebro) – granulocyter och stromaceller vid myelofibros, Tove Wästerlid (Stockholm) – komorbiditet vid storcelliga lymfom, Albin Österroos (Uppsala) – behandling av äldre med AML.

ORR



Ingår i läkemedelsförmånen!*

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

*Subventionen gäller VENCLYXTO som monoterapi 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 hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

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 i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **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 29 okt 2018. För fullständig information se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras endast som monoterapi för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling ska ingå i läkemedelsförmånen.

SE-VNCLL-180004 ver1.0

abbvie

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

 **VENCLYXTO[®]**
venetoklax tabletter

Årets avhandling

Bedömningskommittén bestående av Satu Mustjoki (Helsingfors), Geir Erland Tjønnfjord (Oslo), och Kirsten Grønbaek (Köpenhamn) hade detta år en ovanligt svår uppgift att välja ut Årets avhandling. Nominerade var:

- Mina Ali (Lund) " Identification and characterization of DNA sequence variants associated with multiple myeloma"
- Sandra Capellera Garcia (Lund) " Programming Blood Cell Fates. Insights from Direct Lineage Conversion and Development"
- Hege Gravdahl Garelius (Göteborg) " Registry studies on myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia - European and Swedish perspective"
- Peter Hollander (Uppsala) " Epidemiology and prognosis in classical Hodgkin lymphoma"
- Christian Scharenberg (Skövde/Stockholm) " The mutational landscape and microenvironment in Myelodysplastic Syndromes with deletion of chromosome 5q"
- Axel Hyrenius Wittsten (Lund) "Molecular Interrogation and Functional Studies of Acute Leukemia"

Kommitténs motivering till sitt val lyder;

We thank for the opportunity to evaluate the Swedish Hematology theses of 2017. All theses are of very high quality, and we are impressed by the activity in hematological research at the Swedish university clinics. The spectrum is broad, ranging from thorough epidemiological and clinical studies by Dr. Garelius and Dr. Hollander, to excellent translational studies from Dr. Scharenberg, Wittsten, and Ali, and to Dr. Garcias very interesting papers on the biology of blood cell programming. Thus, this selection process has not been an easy task, and we first of all want to congratulate all PhDs on their very nice theses. We believe that this year it is not possible to select no. 3 – so 4 PhDs share a ranking as no. 3!

However, a united committee all agree that two theses stand out as exceptional. This is the thesis from Dr. Mina Ali, who within this limited time has performed comprehensive mapping of genetic variants in multiple that associate with predisposition to multiple myeloma and, very importantly, also has performed functional studies

of one of these variants. Dr. Ali and co-authors have published their work in high impact journals, and we once again will like to congratulate Dr. Ali.

However, the committee decided to award Dr. Axel Hyrenius Wittsten this year's prize. Dr. Wittsten has performed a comprehensive work that spans from a very clinically orientated paper, which includes genomic characterization and drug screen of patient samples to very complex biological studies including mouse models of the clonal evolution leukemia with specific focus on KMT2A rearranged leukemia. Thus, our selection is based on a combined evaluation, which praises the skillful integration of biology and clinics, the complexity of the work, and the high impact of the published papers.

We warmly congratulate Dr. Wittsten, his supervisor and co-workers for this outstanding work, and wish him and all the other young researchers who presented their theses in 2017 all the best in further scientific pursuit.



Axel presenterar sin avhandling så här;

Akut leukemi orsakas av genetiska förändringar som uppstått i våra blodcellers arvs massa. Dessa förändringar rubbar cellernas normala mognadsprocess och orsakar en ohämmad tillväxt, vilket leder till en ansamling av omogna blodceller i benmärgen och blodet. Beroende på vilken specifik celltyp som utgör sjukdomen så kan akut leukemi delas upp i två övergripande grupper, akut lymfatisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML). Av dessa är AML den vanligaste typen akut leukemi hos äldre medan ALL är vanligare hos barn. De bakomliggande genetiska förändringarna som orsakar leukemi är oftast tätt kopplade till sjukdomsbilden och används därför kliniskt för att dela upp patienter i olika diagnostiska och prognostiska grupper. Den specifika genetiska förändringen som påvisas vid diagnos har därmed ofta direkt betydelse för vilken behandling patienten ges. Genom den senaste tidens utveckling av avancerade sekvenseringstekniker så är det nu möjligt att läsa av och detaljerat studera leukemicellernas hela arvs massa. Detta har ökat vår förståelse av förekomsten av återkommande genetiska förändringar vid leukemi, samt vilka typer kombinationer av förändringar som förekommer. Genom att förstå hur olika genetiska förändringar samarbetar under utvecklingen av leukemi, så ökar vi våra möjligheter att utveckla och förbättra behandlingsstrategier för olika typer av akuta leukemier.

Den övergripande målsättningen i min avhandling har varit att försöka öka vår förståelse för hur leukemi uppstår och hur olika kombinationer av olika genetiska påverkar sjukdomsförloppet. Detta i förhoppning om att förstå hur leukemi bäst kan behandlas. I stort kan arbetena i min avhandling delas upp i tre olika delar.

1. att identifiera de underliggande genetiska förändringarna associerade till sjukdomsprogression i syfte att utforska alternativa behandlingsmetoder
2. fastställa de molekylära och biologiska effekter som uppstår när olika genetiska förändringar samarbetar i akut leukemi
3. att detaljerat kartlägga vilka genetiska fusioner som förekommer hos barn med B-cells ALL (B-ALL)

I den första studie använde vi oss av olika typer av dessa högupplösta sekvenseringstekniker för att karakterisera de underliggande genetiska förändringarna hos en enskild patient som uppvisade en ovanlig utveckling av AML. Patienten uppvisade initialt en väldigt ovanlig diagnos som av Världshälsoorganisationen klassas som MDS/MPN-U. Patienten utvecklade sedan under kort tid AML, vid vilken klinisk genetisk diagnostik inte kunde identifiera några klassificerande genetiska förändringar. Genom att använda SNP-mikromatrisanalys och helexomssekvensering kunde vi visa att patienten hade en partiell duplikation av genen KMT2A (tidigare känd som MLL) samt mutationer i de AML-associerade generna NRAS och DNMT3A. För att undersöka om de underliggande förändringarna kunde ligga till grund för en alternativ, och mer riktad, behandling så genomförde vi ex vivo behandlingsförsök på AML celler från patienten. Denna analys visade att patienten skulle kunna dra fördel av behandling med bland annat Trametinib, en kinashämmare riktad mot NRASG13D, vid ett eventuellt återfall. Vidare så kan de identifierade genetiska förändringarna nu användas för att kontrollera sjukdomsstatus för patienten på molekylär nivå. Vårt arbete framhäver den möjliga kliniska nyttan av att fullständigt karakterisera

det fulla spektrumet av genetiska förändringar i hematologiska maligniteter.

Som grund för den andra delen av avhandling så har vi fokuserat spädbarnsleukemi med genetiska re-arrangemang av KMT2A genen (KMT2A-R), en patientgrupp med särskilt dålig prognos. Trots att dessa patienter ofta har väldigt få ytterligare mutationer utöver KMT2A-R så har nästan hälften (47 %) mutationer i gener kopplade till aktiv signalering, det vill säga i kinaser/PI3K/RAS signalvägar. En majoritet av dessa aktiverande mutationer förekommer dessutom bara i en mindre del av leukemicellerna, och är därmed så kallat subklonala. Detta indikerar att dessa mutationer är sekundära event som sker efter uppkomsten av KMT2A-R. I linje med detta så har man observerat att andelen KMT2A-R leukemiceller med dessa aktiverande mutationer ofta minskar eller försvinner vid behandling, vilket föreslår att de tillför en proliferativ fördel initialt i sjukdomsförloppet, men att dessa mutationer inte är nödvändiga för att upprätthålla sjukdomen. Genom att kombinera KMT2A-MLT3 med antingen NRASG13D, FLT3ITD, eller den nyligen upptäckta mutationen FLT3N676K, i en musmodell av AML, så kunde vi visa att kombinationen av KMT2A-R med någon av dessa aktiverande mutationer kraftigt påskyndade sjukdomsförloppet. Samtliga KMT2A-MLT3 drivna leukemier bestod nu av en kraftigt dominant leukemiklon innehållande en aktiverande mutation. För att försöka efterlikna hur dessa aktiverande mutationer ofta förekommer hos patienter, lyckades vi skapa leukemier där endast en begränsad del av leukemin bar på den aktiverande mutationen. Vi kunde då visa att en liknande sjukdomsacceleration observeras, även om denna typ av mutationer endast

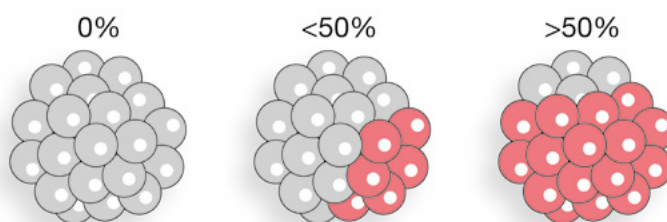
är subklonal (<50 % av leukemicellerna se figur 1. Detta antydde att subklonala leukemiceller med aktiverande mutationer utsöndrar faktorer som påverkar hela populationen av leukemiceller, och genom global genuttrycksanalys kunde vi identifiera att den inflammatoriska cytokinen Mif uttrycktes i högre i nivåer i leukemiceller med en aktiverande mutation. Behandling med MIF

av KMT2A-R celler som saknade en aktiverande mutation ökade kraftigt deras överlevnadsförmåga och gjorde dem därmed mer dugliga för sjukdomsutveckling. Ett liknande förhöjt genuttryck av MIF kunde observeras hos KMT2A-R celler från spädbarnsleukemier med aktiverande mutationer, vilket föreslår att liknande fenomen kan förekomma hos patienter med denna kombination av genetiska förändringar. Slutligen kunde vi även visa att vissa möss, som initialt bara hade KMT2A förändringen, också spontant utvecklade egna mutationer i gener kopplade till aktiv signalering, så kallade de novo mutationer, vilket framhäver vilken kraftig fördel dessa aktiverande mutationer bidrar till under utvecklingen av KMT2A-R leukemi. Sammanfattningsvis demonstrerar denna studie den biologiska och molekylära inverkan som aktiverande mutationer har i KMT2A-R leukemi, och genom att bättre förstå detta samspel mellan olika genetiska alterationer hoppas vi i kunna förbättra behandlingen för patienter med KMT2A-R.

KMT2A-R skapar i de flesta fall genetiska fusioner med andra gener och trots att över 100 olika fusionspartners beskrivits hittills, så utgör endast en handfull av dem majoriteten av kliniska fall. KMT2A-R förekommer både i ALL och AML men frekvensen av dess olika partners varierar både mellan sjukdomstyp och patientens ålder. En fusionspartner till KMT2A som förekommer både i ALL och AML är MLLT3. Vilka de yttre och/eller inre faktorer som avgör om uppkomsten av KMT2A-R i en omogen hematopoetisk cell leder till ALL eller AML är i dag i stort sett okänt. Som ett sätt adressera detta valde vi att överuttrycka KMT2A-MLLT3 i humana navellsträngsceller och sedan låta dem spontant utvecklas till ALL eller

AML i immunodefekta möss. För att utvärdera effekten av en aktiverande mutation, så fick vissa möss celler som även uttryckte FLT3N676K. Genom att analysera förekomsten av myeloida och lymfoida celler i de resulterande leukemierna så blev det uppenbart att KMT2A-MLLT3 på egen hand oftast ledde till ALL, men att kombinerat uttryck av FLT3N676K påtagligt främjade

Storlek på leukemiklon med aktiverande mutation



Sjukdomsförloppets hastighet



● = KMT2A-R endast ● = KMT2A-R + Aktiv mutation

Figur 1. KMT2A-R leukemi uppvisar ett kraftigt accelererat sjukdomsförlopp i närvaro av en aktiverande mutation, detta sker även om den aktiverande mutationen endast utgör en mindre del av leukemin.

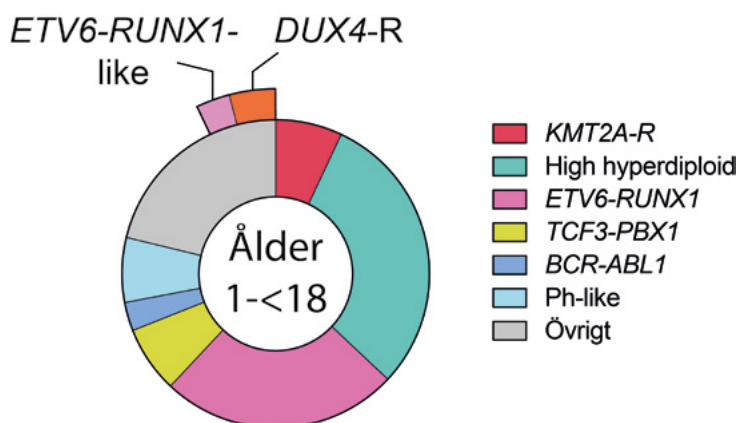
utvecklingen av myeloida leukemiceller. Vid transplantation av dessa leukemier till sekundära möss var det tydligt att endast myeloida KMT2A-R leukemiceller som även uttryckte FLT3N676K hade möjlighet att ge uppkomst till samma sjukdom i en ny mus. I linje med detta så observerade vi endast en myeloisk leukemisk population från en leukemi som bara uttryckte KMT2A-MLLT3 som lyckades expandera i en ny mus. Vid sekvensering av denna myeloiska leukemipopulation upptäckte vi att den erhölet en aktiverande de novo mutation i KRAS. Detta föreslår att en aktiverande mutation kan bidra med signaler som avgör, eller tillåter, utväxten av humana myeloiska celler i möss och visar även att uppsättningen av genetiska förändringar kan påverka vilken celltyp en leukemi består av.

Som en sista del i avhandlingen var jag del av en studie som fokuserade barn med B-ALL, den typ av leukemi som utgör den vanligaste cancerformen hos barn. Hos dessa patienter används idag de underliggande genetiska förändringarna för att särskilja olika typer av B-ALL, för att anpassa behandling efter svårighetsgrad och för att upptäcka eventuella återfall.

Fram till nyligen saknade dock omkring 20-30 % av dessa patienter en klassificerande genetisk markör. Vi undersökte därför arvsmassan i leukemiceller från runt 200 barn med B-ALL med högupplösta sekvenseringstekniker för att objektivt kartlägga deras fulla spektrum av genetiska förändringar. Genom detta identifierade vi kodande genfusioner hos 65 % av patienterna, varav majoriteten av de resterande patienterna istället hade numerära kromosomavvikelser. Av de identifierade genfusionerna hade 27 tidigare inte blivit beskrivna, och de flesta av dessa upptäcktes inte i mer än en patient. Dock hittades de flesta av dessa nya fusioner i patienter som saknade tidigare kända och riskklassificerande genetiska förändringar. Flera av de nya fusionerna involverade gener som är associerade till B-ALL eller är kopplade till normal B-cellsutveckling. Trots att flera av dessa nya genfusioner endast hittades i en patient så hittade vi en grupp återkommande genetiska re-arrangemang som involverade genen DUX4 (DUX4-R) i 4 % av vårt kohort.

Denna grupp patienter uppvisade ett unikt genuttrycksmönster som tidigare har associerats med deletioner i genen ERG, och vi kunde konfirmera att dessa typer av deletioner också var vanliga i våra fall av DUX4-R B-ALL (50-63 %). Vidare kunde vi visa att en grupp av patienter (3 %) uppvisade ett genuttrycksmönster som var väldigt likt det hos patienter med ETV6-RUNX1, en av de vanligaste genetiska förändringarna i B-ALL. Vi valde att kalla denna grupp för ETV6-RUNX1-like. Genom att vidare karakterisera dessa fall kunde vi visa att de hade genetiska förändringar i generna ETV6 och IKZF1 i samtliga fall där det fanns tillgängligt material. Både DUX4-R och ETV6-RUNX1-like fallen förekom i den grupp patienter som saknade tidigare klassificerande genetisk markör se figur 2. Denna studie förser en omfattande bild av de genfusioner som förekommer i B-ALL och betonar förmågan hos högupplösta sekvenseringstekniker att karakterisera och genetisk klassificera dessa patienter. Förhoppningsvis kan denna studie även bidra till att förbättra dagens kliniska klassifikation av B-ALL, och därmed förbättra framtida behandling av dessa patienter.

Sammanfattningsvis har studierna i denna avhandling bidragit till en ökad kunskap om hur genetiska förändringar bidrar till leukemiutveckling, hur förekomsten av dem i olika leukemiceller kan påverka sjukdomsförloppet, samt hur de stör viktigaste biologiska processer i cellerna. Förhoppningsvis kan denna information bidra till att bättre diagnostiskt klassificera patienter, och i framtiden leda till utveckling av bättre och mer effektiva behandlingsstrategier.



Figur 2. Schematiskt diagram över frekvensen av olika klassificerande genetiska förändringar i B-ALL hos barn. Bitar utanför cirkeldiagrammet belyser nya sjukdomsgrupper identifierade i vår studie.

olika leukemiceller kan påverka sjukdomsförloppet, samt hur de stör viktigaste biologiska processer i cellerna. Förhoppningsvis kan denna information bidra till att bättre diagnostiskt klassificera patienter, och i framtiden leda till utveckling av bättre och mer effektiva behandlingsstrategier.

Avhandlingar

Dimitra Zacharaki (Lund) har disputerat på avhandlingen "Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Stem Cells in Health and Disease".

Mänskliga mesenkymala stromastamceller (MSC) är sällsynta celler som härstammar från mesoderm och har viktiga strukturella och funktionella roller inom benmärgs (BM) nischen. MSC understödjer inte bara normala hematopoietiska stamceller under homeostatiska tillstånd, utan kan också underlätta för maligna hematopoietiska celler genom att "vårda" en mikromiljö som upprätthåller tillväxt av maligna celler. Trots dessa viktiga konsekvenser har inte bara kunskap om egenskaper hos primära BM-MSC under homeostas varit begränsade, utan även vid hematologiska sjukdomar. Detta beror främst på den låga frekvensen av MSC i BM.

Avhandlingen syftade därför till att undersöka MSC under normala förhållanden och vid sjukdom. Viktigt var att anpassa och utveckla nuvarande isoleringsprotokoll för att studera primära, "bona-fide" MSC: er i normal och sjuk BM. Initialt isolerades prospektivt primära, klonogena BM-MSC och mikroarrayanalyser användes för att identifiera nya cellytmarkörer som skulle möjliggöra bättre definiering av MSC. En population med låg eller negativ expression på cellytan för PDGFR α identifierades som uppvisade hög klonogen kapacitet och stöd av hematopoies både in vitro och in vivo. Således visades att lin-CD45-CD271+PDGFR α /low celler utgör en nära ren population av primära humana MSCs.

Data om in vitro odlade BM-MSC som adherenta celler har dominerat litteraturen på området i årtionden. In vitro expansion av BM-MSC kan dock påverka viktiga MSC egenskaper. I ett av delarbetena demonstrerade att en alternativ kultur av MSC som icke-vidhäftande mesensfärer bättre behöll självförnyelse av primära MSC. Jämförande analyser av MSC odlades samtidigt som standard adherenta celler eller som mesensfärer från prospektivt isolerade, primära bona-fide BM-MSCs avslöjade stora skillnader bland de tre grupperna (primärt, vidhäftande och sfärkulturerat) främst inducerat av något tillstånd tidigt i odlingen. Dessutom avslöjade klusteranalys att potentiella regulatorer av transkriptions- och immunfunktioner anrikades i primära MSC och mesensfärer i kontrast till de adherenta cellerna.



*Dimitra Zacharaki & Dominique Bonnet.
Photo credit: Vyintas Kazdailis*

Eftersom MSC kan bidra till sjukdomsutveckling undersöktes stromal respons på ruxolitinib, en JAK1/2-hämmare godkänd för behandling av vissa myeloproliferativa neoplasmer (MPN). MPN kännetecknas av konstitutivt aktiv JAK-STAT-signalerings som beror på en "Gain-of-function" mutation i JAK2V617F. Ruxolitinib är inte specifik för hematopoietiska celler varför hypotesen i detta delarbete var att delar av medlets effekter in vivo kan tillskrivas MSC-funktion. Man fann måttliga effekter på in vitro cytotoxicitet hos MSC från friska givare och MPN-MSCs, vilka inte bär mutationen JAK2V617F. MPN-MSCs svarade på läkemedlet genom förändringar i genuttryck, parakrin cytokinutsöndring och STAT-signalerings.

Slutligen undersöktes funktionen hos primära MSC vid plasmacellssjukdomar, för vilka sjukdomsprogression är klart beroende av MSC: er. Gruppen utförde cellytexpressionsanalyser och exomsekvensering av renade klonogena MSCs från multipelt myelom (MM) och MGUS patienter, och jämförde dem med åldersmatchade MSCs från friska givare. Man rapporterar rikliga fenotypiska, liksom transkriptomiska aberrationer, som specifikt relaterar till MM och omvandlingen av MGUS till MM, vilket kan bli av prognostiskt värde i framtiden.

Charmigt attraktiv cytostatika- underhållning

Det var av en slump en fredag eftermiddag som jag hittade 'Cytostatika' på hyllan i underläkarrummet. Jag skulle just på en kurs om ämnet, så jag dammade av den och stoppade den i min 'weekend bag'. Det blev nästan gripande läsning och jag insåg att jag hade snubblat över en sällsynt svensk pärla!

En lång rad svenska hematologer, onkologer och sjuksköterskor har bidragit till de sexton välplanerade, korta kapitlen. Man förväntar sig en grundläggande genomgång av de traditionella cytostatikamedlens historia, indelning och verkningsmekanismer. Detta får man redan under de första sidorna. Men utöver detta blir man även upplyst om de ekologiska effekterna av cytostatika och om mekanismer bakom cytostatikaresistens. Några kapitel i i boken, och redan en kunskapsvinst.

Under 'Del 2' kommer underhållningen. De sjukdomsspecifika kapitlen förklarar de grundläggande behandlingsprinciper som erfarna hematologer skulle nicka åt.

Men här behandlas myelom med VAD-kurer och KML med interferon. Jag blir inte uttråkad, snarare road. Man kan inte låta bli och le åt tanken på hur mycket hematologi har utvecklats på drygt ett decennium. På de sista sidorna har författarna klämt in en imponerande omfattande tabell av de olika preparaten för snabb referens.

Denna bok handlar inte om targetted therapies eller molekylär biologi. Den skrevs dessutom i en tid när 'V' inte stod för Velcade. Men just detta faktum gör boken charmigt attraktiv. Sedan boken skrevs har såväl Radiumhemmet som Huddinge Universitetssjukhus och STI 571 bytt sina namn. Methotrexat, cyklofosamid, daunorubicin och många andra i det gänget lever dock än. Bli inte lurad av det trista omslaget, dela ut den till blivande hematologer som kunskapskonsolidering!

Cytostatika, Moustapha Hassan och Per Ljungman
Liber, 2003, ISBN 978-91-47-05138-0

Janaki Brolin, Uppsala, 2018



Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 21 – 22 mars 2019

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm
Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås
Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Torsdag 21 mars

09.30 – 10.00 Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10 Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30 Molekylär lymfopatologi
12.30 – 13.30 Lunch
13.30 – 15.00 B-cellsreceptorns genetik
BTK-hämmare
15.00 – 15.30 Kaffe
15.30 – 16.00 PI3K-hämmare
16.00 – 16.30 BCL2 hämmare
16.30 – 17.00 Andra målriktade behandlingar
(immunotoxiner, CDK hämmare)

Fredag 22 mars

08.30 – 09.30 Basal lymfomimmunologi
09.30 – 10.15 Immun-checkpointhämmare Hodgkins lymfom
Immun-checkpointhämmare övriga lymfom
10.15 – 10.45 Kaffe
10.45 – 12.00 CAR-T-celler verkningsmekanism
CAR-T-celler kliniska resultat
12.00 – 13.00 Lunch
13.00 – 14.30 Epigenetik
HDACi, EZH2i, BETi, Demetylerare
Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de
olika diagnoserna?
14.30 – 15.00 DCBCL, MCL • FL • KLL • Hodgkin
15.00 Samling / avslut kaffe

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

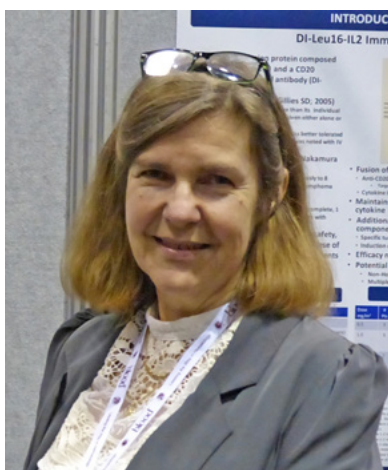
Roche AB
Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00 | www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på
www.lipus.se Lipus-nr 20180139



Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

CAR-T terapi



Gunilla Enblad beskriver den första kliniska fas I/IIa-studien från Uppsala med användning av tredje generationens CAR-T-celler som riktar sig mot CD19. De flesta tidigare studier har undersökt andra generationens CAR med antingen CD28 eller 4-1BB co-stimulerande domä-

ner i CAR-receptorn. Syftet med den aktuella studien var att utvärdera säkerhet och effektivitet med den nya CAR-T metodiken. Femton patienter med B-cellslymfom eller leukemi behandlades. Lymfompatienterna fick kemoterapi under CAR-tillverkning och 11/15 fick lågdos cyklofosfamid och fludarabinkonditionering före CAR-infusion. Perifert blod insamlades före och vid flera tidpunkter efter CAR-infusion för att utvärdera CAR T-cellernas persistens och för immunprofilering, med användning av kvantitativ PCR, flödescytometri och en proteomarray. Behandlingen var generellt säker och endast fyra patienter krävde sjukhusvistelse på grund av biverkningar. Sex av de femton patienterna hade initiala kompletta svar (4/11 lymfom och 2/4 ALL), och tre av lymfompatienterna befann sig i remission efter 3 månader. Två patienter lever fortfarande. Bästa prediktor för respons var ett bra immunstatus före CAR-infusion med hög IL12, DC-Lamp, Fas-ligand och TRAIL. Responderande patienter hade låga monocytiska MDSCs (CD14 + CD33 + HLA-DR-) och låga nivåer av IL6, IL8, NAP3, sPDL1 och sPDL2. Tredje generationen CAR kan således vara effektiva hos patienter med avancerad B-cell lymfoproliferativ malignitet med endast blygsam toxicitet. Immunprofilering före och efter behandling kan användas för att hitta responsbiomarkörer (A phase I/IIa trial using CD19-targeted third generation CAR T cells for lymphoma and leukemia, Clin Cancer Res. 2018 Aug 10, Epub ahead of print).

Akuta leukemier

Elin Bernson (Göteborg) undersöker effekter av CMV där infektion har rapporterats främja NK-celldifferentiering och "utbildning". Den CMV-inducerade generationen av starkt differentierade NK-celler har föreslagits kunna positivt påverka upprätthållandet av remission hos patienter med AML efter allogen stamcellstransplantation. Eventuella effekter av CMV-infektion och

adaptiva NK-celler för återfall och överlevnad hos patienter med AML som inte transplanterats har varit okända. Därför analyserades CMV IgG serostatus för att bestämma tidigare CMV-infektion hos 81 icke-transplanterade AML-patienter som behandlades med histamin-dihydroklorid och lågdosinterleukin-2 (HDC/IL2). CMV-seropositivitet korrelerade negativt med leukemifri

och total överlevnad hos patienter som fick HDC/IL2, men korrelerade inte med resultaten i en modern kontrollkohort. Analys av resultat efter stratifiering av patienter baserat på konkordant eller diskordant killer immunoglobulin-liknande receptor (KIR) och HLA-genotyper innebar att den negativa inverkan av CMV-seropositivitet var begränsad till patienter som saknade en ligand till hämman-

de KIR (iKIR). Tidigare CMV-infektion associerades också med färre NK-celler som uttryckte endast "non-self" iKIRs (NS-iKIR). Studien talar för att CMV-driven NK-cellutbildning

utplånar populationen av NS-iKIR NK-celler, vilket i sin tur minskar den kliniska nyttan av återfallförebyggande immunterapi vid AML (Cytomegalovirus Serostatus Affects Auto-

reactive NK Cells and Outcomes of IL2-Based Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia, Cancer Immunol Res. 2018;6:1110-1119).

Josef Davidsson (Lund) beskriver i en sammanfattande artikel mutationer i SAMD9- och SAMD9L-generna, som ligger i tandem på kromosom 7, och är associerade med ett kliniskt spektrum av störningar innefattande MIRAGE-syndromet, ataxi-pancytopeni-syndromet och myelodysplasi och leukemi-syndromet med monosomi 7. Mutationerna ökar SAMD9 eller SAMD9Ls normala antiproliferativa effekt. Detta orsakar pancytopeni och allmänt begränsad tillväxt och/eller specifik organhypoplas i icke-hematopoetiska vävnader. I blodceller medför tillkomst av ytterligare somatiska aberrationer en reversering av germlinemutationseffekten. Detta ger upphov till klonal

expansion av celler med reducerad eller ingen antiproliferativ effekt av SAMD9 eller SAMD9L, fullständig eller partiell kromosom 7-förlust eller förlust av funktionsmutationer i SAMD9 eller SAMD9L. Vidare kan fullständig eller partiell förlust av kromosom 7q orsaka myelodysplastiskt syndrom hos dessa patienter. SAMD9-mutationer verkar associera med en mer allvarlig sjukdomsfenotyp, inklusive intrauterin tillväxtrestriktion, utvecklingsfördröjning och hypoplas i binjuror, testiklar, äggstockar eller tymus och de flesta rapporterade patienter dog i spädbarnsålder eller tidig barndom på grund av infektioner, anemi och/eller blödningar. SAMD9L-muta-

tioner har rapporterats hos några familjer med balansproblem och nystagmus på grund av cerebellär atrofi och kan leda till liknande hematologisk sjukdom som ses hos SAMD9-mutationsbärare, från tidig barndom till vuxenåren. I artikeln granskas de kliniska egenskaperna hos dessa syndrom, diskuteras den underliggande biologin och de genetiska fynden hos några drabbade familjemedlemmar tolkas. Gruppen tillhandahåller rekommendationer avseende diagnos, uppföljning och behandling av mutationsbärare (SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies, Leukemia. 2018;32:1106-1115).

Erik Delsing Malmberg (Göteborg) studerar mutationer i NPM1 som kan användas för MRD-analys vid AML. Forskargruppen har tillämpat en nyligen introducerad metod för djup sekvensering, vilket möjliggör samtidig analys av alla återkommande NPM1-insertioner och utgör därmed ett attraktivt alternativ till flera PCR analyser för laboratoriet. Retrospektivt analyserades nyttan av djup sekvensering för mätning av MRD före och post allogen hema-

topoetisk stamcellstransplantation. I en grupp av 29 patienter i morfologisk remission vid tiden för allo HCT utvärderades effekten av djup sekvenserings-MRD på det kliniska utfallet. MRD positivitet definierades som variant allel frekvens $\geq 0,02$ %. MRD-status efter transplantation var signifikant och oberoende associerad med kliniskt resultat. 3-årig relapsfri överlevnad var 20 % mot 85 % hos MRD-negativa patienter ($p < 0,001$), HR 45 (95 % CI 2-1260) och total

överlevnad 20 % mot 89 % ($p < 0,001$), HR 49 (95 % CI 2-1253). Således är den nya metoden med djup sekvensering ett användbart och prediktivt verktyg för MRD-bedömning vid AML (Minimal residual disease assessed with deep sequencing of NPM1 mutations predicts relapse after allogeneic stem cell transplant in AML, Leuk Lymphoma. 2018 Aug 2:1-9, Epub ahead of print).

Rebeqa Gunnarsson (Lund) har använt "high-throughput"-sekvensering för att undersöka mutations-/metyleringsmönstren på 1q och

genuttrycksprofiler vid BCP ALL med/utan (w/wo) duplikation 1q. Sekvensering av brytpunktsområdena och alla exoner på 1q i 7 dup (1q)

positiva fall avslöjade icke-synonyma singel somatiska nukleotidvarianter (SNV) i BLZF1, FMN2, KCNT2, LCE1C, NES och PARP1. Djup sek-

vensering av dessa i en valideringskohort w (n = 17) / wo (n = 94) dup (1q) avslöjade liknande SNV-frekvenser i de två grupperna (47 % mot 35 %; P = 0,42). Endast 0,6 % av de 36259 CpGs på 1q var differentiellt metylerade mellan fall w (n = 14) jämfört med wo (n = 13) dup (1q). RNA-sekvensering av höghyperdiploid (HeH) och t (1; 19) (q23; p13) -positiva fall w (n = 14) / wo (n = 52)

dup (1q) identifierade 252 respektive 424 differentiellt uttryckta gener; bara sju överlappade. Av de överuttryckta generna i HeH- och t (1; 19) -grupperna kunde 23 respektive 31 % hänföras till 1q. 60-80 % av dessa kodar nukleinsyra/proteinbindningsfaktorer eller proteiner med katalytisk aktivitet. Gruppen drar slutsatsen att den patogenetiskt viktiga konsekvensen av dup (1q) vid BCP

ALL är en gendoseringseffekt, där de dysreglerade generna skiljer sig mellan genetiska subtyper, men involverar liknande molekylfunktioner, biologiska processer och protein-klasser (Mutation, methylation, and gene expression profiles in dup(1q)-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, Leukemia. 2018 Mar 12, Epub ahead of print).

KML

Bengt Simonsson (Uppsala) har medverkat i en multinationell observationsstudie - SIMPLICITY - som undersöker användning och hantering av tyrosinkinashämmare (TKI) hos patienter med kronisk fas KML i rutinmässig klinisk praxis i USA och Europa. I artikeln beskrivs avbrott, utsättning och byte av TKI-terapi under de första två åren av behandling bland 1121 patienter, som prospektivt inkluderades från oktober 2010 till mars 2017. Patientegenskaperna var i stort sett likartade mellan imatinib (n = 370), dasatinib (n = 376) och nilotinib (n = 375) kohorterna.

Tillfälliga behandlingsavbrott inträffade hos 16 % av patienterna år 1 och 4 % år 2, främst pga hematologisk intolerans. Utsättning av behandling noterades hos 22 % år 1 och 10 % år 2, med högsta incidens inom de första 3 månaderna pga intolerans. Byte av TKI sågs hos 18 % år 1 och 9 % år 2. Betydande associationer upptäcktes mellan TKI-byte och kvinnligt kön (år 1), ålder ≥ 65 år vid diagnos (år 2), och behandling med imatinib (år 2). Intolerans var den vanligaste orsaken till terapiavbrott och byte av TKI-terapi. men resistens angavs också. Brist

på responsövervakning i rutinmässig klinisk praxis kan ha resulterat i lägre identifiering av resistens i detta dataset. Data från SIMPLICITY tyder således på att förändringar i TKI-terapi är vanliga, och nästan en tredjedel av patienterna avbryter permanent sin första linjes TKI (Helhlmann R et al, Tyrosine Kinase Inhibitor Interruptions, Discontinuations and Switching in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in Routine Clinical Practice: SIMPLICITY, Am J Hematol. 2018 Oct 5, Epub ahead of print).

Ana Zovko (Stockholm) studerar det faktum att TKI har en begänsad botande potential vid KML, troligen som en följd av TKI-resistenta leukemiska stamceller (LSC). Dessa kan kvarstå som ett resultat av avvikande signalvägar som är oberoende av det väl etablerade onkoproteinet Bcr-Abl. En sådan möjlig signalväg är den genom leukotriener (LT), som är bioaktiva föreningar som har föreslagits att spela en roll vid flera andra maligniteter. Cysteinyl LT1-receptor (CysLT1R) har rapporterats överuttryckas vid ett antal solida cancer-

former. Blockering av denna receptor med antagonisten montelukast, godkänt för behandling av bronki-alastma, har resulterat i dödande av cancerceller. Gruppen har nyligen demonstrerat att montelukast, ensamt eller i kombination med imatinib, effektivt kan minska tillväxten av KML-celler, medan normala benmärgsceller inte påverkades. I den nu aktuella studien undersöktes betydelsen av CysLT1R för överlevnad av KML-celler och de mekanismer genom vilka montelukast inducerar celldöd. Knockdown av CysLT1R hos

K562-celler med siRNA minskade deras tillväxt med 25 %. Montelukast hade ingen effekt på dessa celler, medan det dödade mer än 50 % av CysLT1R-uttryckande celler. Tillväxthämning som utövades av imatinib påverkades inte av CysLT1R-status. Montelukast-inducerad avdödning av K562/JURL-MK1 KML-celler skedde parallellt med överuttryck av Bax, cytokrom c-frisättning, PARP-1-klyvning och caspas-3-aktivering. Den sistnämnda ökade ytterligare i försök där montelukast sattes till imatinib. Wnt/ β -catenin-signalering

aktiverades av CysLT1R och vidare observerades att montelukast inducerade proteiner i denna signalväg,

en upptäckt av potentiell relevans för LSC-överlevnad (Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor anta-

gonist, inhibits the growth of chronic myeloid leukemia cells through apoptosis, Oncol Rep. 2018;40:902-908).

Lymfom

Sandra Lockmer (Stockholm) har gått igenom två randomiserade studier från nordiska lymfomgruppen där symptomatiska eller klart progredierande patienter med indolenta lymfom initialt behandlades med en rituximabinnehållande regim utan kemoterapi. Syftet med denna studie var att bedöma den långsiktiga överlevnaden, risk för transformation och behov av ny terapi. Data samlades in vid tvärsnittsuppföljning av 321 patienter med indolent lymfom, 84 % med follikulärt lymfom (FL). Alla patienter fick förstahandsbehandling med en eller två cykler med fyra veckovisa infusioner av rituximab 375 mg/m² och 148 ran-

domiserades till tillägg av interferon α -2a. I slutet av uppföljningen levde 73 % av patienterna med en median uppföljning efter randomisering på 10,6 år. Bland alla patienter hade 36 % aldrig behövt kemoterapi (38 % med FL). För patienter med FL som krävde ny terapi inom 24 månader på grund av tidig sjukdomsprogression var 10-års överlevnad 59 % mot 81 % för dem med längre remission. Interferon visade sig inte förbättra det långsiktiga resultatet. Transformation diagnostiserades hos 20 % av alla patienter (2,4 % per person/år) och hos 18 % av patienter med FL. En ytterligare malignitet hittades hos 12 %. Således behövde cirka en

tredjedel av patienterna med symptomatiskt indolent lymfom (30 % med FL, 23 % utan FL) inte någon ny behandling på lång sikt efter en första behandling med rituximab utan kemoterapi. I hela kohorten var 10 års överlevnad utmärkt utan några större säkerhetsproblem, vilket tyder på att kemoterapi säkert kan uteslutas ur primärbehandling hos de flesta patienter (Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. J Clin Oncol. 2018 Oct 4, Epub ahead of print).

Lena Brandefors (Luleå) presenterar en rikstäckande prospektiv svensk registerbaserad studie av Waldenström macroglobulinemi (WM), som fokuserar på förekomst och överlevnad i relation till kliniska prognostiska faktorer och primära systemiska terapier. Totalt 1511 patienter med WM och lymfoplasmocytisk lymfom (LPL) registrerades i lymfomregistret mellan januari 2000 och december 2014. Åldersjusterad förekomst av WM/LPL var 11,5/miljon personer/år, tre gånger högre än den rapporterade incidensen över

hela världen. Medicinska journaler inhämtades för 1135 patienter (75 %). En retrospektiv översyn visade att 981 (86 %) av dessa patienter uppfyllde WHO:s diagnostiska kriterier för WM och dessa patienter analyserades ytterligare. Den totala överlevnaden förbättrades mellan två perioder - 2000-2006 jämfört med 2007-2014 - med en femårig OS på 61 % respektive 70 %. Betydande prognostiska faktorer för OS, utvärderade vid dagen för diagnos, var ålder, förhöjt LD och Hb $\leq$ 115 g/l för patienter som fick behandling 0-3

månader efter diagnos. Ålder, dålig prestationsstatus, Hb $\leq$ 115 g/l och kvinnligt kön var signifikanta faktorer hos "watch and wait" patienter. Nivån av IgM monoklonalt immunoglobulin hade inget signifikant prognostiskt värde. Rituximab som inkluderades i första linjens behandling var associerat med förbättrad överlevnad (Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study, Br J Haematol. 2018 Sep 10, Epub ahead of print).

Caroline Weibull (Stockholm) har undersökt det viktiga problemet att förekomsten av utmärkta boteme-

del för unga patienter med Hodgkin lymfom (HL) har medfört ett ökande antal kvinnliga HL överlevare som

önskar bli gravida. Här rapporteras barnafödelse bland HL-överlevare i jämförelse med den samtida allmän-

na befolkningen. I svenska register identifierades 449 kvinnor (18 till 40 år) med HL mellan 1992 och 2009 som var i remission 9 månader efter diagnosen. Patienterna ålders- och kalenderårsmatchades till 2210 kvinnor i populationen. Riskförhållanden (HRs) med 95 % CIs uppskattades för olika uppföljningsperioder. Kumulativa sannolikheter för en första förlossning beräknades i närvaro av den konkurrerande risken för död eller återfall. Tjugotre procent av relapsfria patienter hade fött ett barn under uppföljningen

och andelen som fött ett första barn ökade över tiden, från 40 per 1000 personår (1992-1997) till 70 per 1000 personår (2004-2009). I den allmänna befolkningen var förlossningstalen stabila över tid (70 per 1000 personår). Patienter som diagnostiserades mellan 2004 och 2009 hade alltså en kumulativ sannolikhet att föda ett första barn som liknar den i befolkningen. Tre år eller mer efter diagnos observerades inga skillnader i födelsetal mellan patienter och befolkningen, oavsett stadium eller behandling. Patienter

som fick sex till åtta kurser av bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin och prednison hade lägre födelsetal än befolkningen under de första tre åren (HR, 0,23, 95 % CI, 0,06 till 0,94), liksom patienter som fick sex till åtta kurser av kemoterapi och strålbehandling (HR, 0,21, 95 % CI, 0,07 till 0,65, *Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators*, *J Clin Oncol*. 2018;36:2718-2725).

Myelom

Asta Försti (Lund), **Ulf-Henrik Mellqvist** (Borås), **Hareth Nahi** (Stockholm) och **Bo Nilsson** (Lund) har medverkat i ett internationellt samarbete rörande genomsövergripande associeringsstudier (GWAS). I artikeln rapporterar en ny GWAS analys, en meta-analys med tidigare GWAS och en replikationsserie, innefattande totalt 9974 MM fall och 247556 kontroller av europeiskt ursprung. Sammantaget ger dessa data bevis för sex nya MM-riskloci som identifierats med genomgående betydande associationer (dvs $P < 5 \times 10^{-8}$). Dessa sex nya loci befinner sig vid 2q31,1, 5q23,2, 7q22,3, 7q31,33, 16p11,2 och 19p13,11, och medför att det totala antalet riskloci nu är 23. Integrering av information från genuttryck, epigenetisk profilering och in situ Hi-C-data för 23

riskloci implicerar störning av transkriptionsregulatorer för utveckling som grund för MM-mottaglighet, kompatibel med förändrad B-cell differentiering som en nyckelmekanism. Dysregulering av autofagi/apoptos och cellcykelsignaler är återkommande störda vägar. Gruppen hittade inte någon koppling mellan kön eller ålder vid diagnos och de 23 MM risk SNPs. Bortsett från tidigare rapporterade relationer mellan riskloci vid 11q13,3 och 5q15 med t (11; 14) MM6 respektive hyperdiploid MM12, fann man inga bevis för subtypspecifika associationer. Sammantaget tyder dessa data på att riskvarianterna sannolikt kommer att ha generiska effekter på MM-utveckling. Fyra potentiella kandidatsjukdomsmekanismer diskuteras. För det första innehåller fyra

av riskloci kandidatgener kopplade till regleringen av cellcykeln och genomisk instabilitet. För det andra implicerades kandidatgener som kodar för proteiner som är involverade i kromatinremodulering vid tre av MM-riskloci. För det tredje stöds den centrala rollen IRF4-MYC-medierad apoptos/autofagi i MM-onkogenesen av variation vid fem loci. En fjärde mekanism kan vara att loci relaterade till B-cell- och plasmacelldifferentiering och funktion stöds av variation på tre loci, dvs att MM-mottaglighet är kompatibel med förändrad B-cell differentiering (Went A et al. Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma, *Nat Commun*. 2018 Sep 13;9:3707).

Hareth har också lett en öppen, multicenter randomiserad säkerhetsstudie som undersökte effekten av MM-mobilisering efter behandling med G-CSF + plerixafor hos patienter som ansågs som dåliga

mobiliserare av hematopoetiska stamceller. Det primära effektutfallet var antalet MM-celler i perifert blod och aferesprodukt efter G-CSF + plerixafor-behandling jämfört med G-CSF enbart. Viktiga sekundära

resultat inkluderade överlevnads- och sjukdomsstatus upp till 2 år efter den första G-CSF-dosen. Tjugo patienter randomiserades och fick minst 1 dos studiebehandling. Det fanns inga patienter med MM-celler i

perifert blod upp till dag 8 av G-CSF administrering i någon behandlingsgrupp. Fram till dag 8 mobiliserade ingen patient i G-CSF + plerixafor-armen och endast 1 patient i G-CSF-armen åtminstone $4,5 \times 10^5$ MM-celler i aferesprodukten. Nio av 10 patienter från varje behandlingsarm fortsatte till transplantation. MM-celler detekterades hos 5 patienter från

varje behandlingsarm före och efter transplantation. Biverkningar som observerades i G-CSF + plerixafor-armen var förenliga med den kända säkerhetsprofilen för plerixafor. Inga MM-celler detekterades i perifert blod av någon behandlingsgrupp upp till dag 8 av mobilisering. 50 % av patienterna i båda behandlingsarmarna hade dock detekterbara

mängder MM-celler i perifera blodet före och efter transplantation (A Pilot, Exploratory, Randomized, Phase II Safety Study Evaluating Tumor Cell Mobilization and Apheresis Product Contamination in Patients Treated with Granulocyte Colony-Stimulating Factor Alone or Plus Plerixafor, Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Aug 24, Epub ahead of print).

Ingrid Jakobsen Falk (Linköping) studerar genen ABCB1 som kodar för läkemedelstransportören P-glykoprotein, som kan medföra resistens mot läkemedel genom export över cellmembranet. Lenalidomid (Len) utsöndras huvudsakligen via njurarna och, med tanke på uttrycket av P-gp i njurtubuli, kan single-nukleotidpolymorfismer (SNP) i ABCB1-genen teoretiskt påverka plasmakoncentrationen av Len och därefter resultatet av behandling. Därför undersöktes om genetiska varianter av ABCB1 har inverkan

på behandlingsresultat av Len och biverkningar (AE). Nittio patienter med relaps/refraktärt MM, som fick andra linjens Len plus dexametason, genotypades för ABCB1 SNPs 1199G> A (Ser400Asn, rs2229109), 1236C> T (tyst, rs1128503), 2677G> T / A (Ala893Ser, rs2032582) och 3435C> T (tyst, rs1045642). Inga signifikanta associationer kunde dock påvisas mellan genotyp och antingen bästa respons eller hematologiska AE, och 1236C> T, 2677G> T eller 3435C> T genotyper hade ingen inverkan på överlevnad. Det sågs

en trend mot ökad tid till progression (TTP) hos patienter som hade 1199A-varianten, och en signifikant skillnad i TTP mellan genotyper hos patienter med standardrisk cytogenetik (Pharmacogenetic study of the impact of ABCB1 single-nucleotide polymorphisms on lenalidomide treatment outcomes in patients with multiple myeloma: results from a phase IV observational study and subsequent phase II clinical trial, Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Jan;81(1):183-193.

Transplantation

Eva Smith Knutsson (Göteborg) har intresserat sig för kvinnlig genital kronisk graft-mot-värd-sjukdom (cGvHD). Okontrollerad inflammation och fibros i vulva och vagina kan leda till total vaginal stenosis. I denna prospektiva studie undersöktes 41 kvinnor, som behandlades med alloHCT under 2005-10, före och vid 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 och 36 månader efter transplantation. Vulvovaginala tecken dokumenterades, National Institutes of Health kliniska poäng beräknades och kvinnor kompletterade frågeformulär om symtom, "the Female Sexual Distress Scale" och "the Beck Depression Inventory". Lokal immunosuppressiv

behandling gavs varje vecka. Genital cGvHD diagnostiserades hos 27 kvinnor med en förekomst på 56 % vid 12 månader och 66 % vid 36 månader. cGvHD utanför genitalområdet påvisades hos 21/27 patienter. De vanligaste tecknen vid diagnos var röda och vita fläckar, retikulära vita linjer, sprickor, synechier och telangiectasier; symtom inkluderade torrhet, klåda, dyspareuni, smärta eller inga symtom. Tretton kvinnor behandlades med ett schema av takrolimus och klobetasol-salvor. Även om vissa sjukdomsmanifestationer förvärrades under behandlingen utvecklade endast två kvinnor totalt stenosis. Vid 36 må-

nader hade 12 kvinnor fortfarande genital cGvHD. Tidiga insatser kan således stoppa progress till svår fibros. Kvinnor som utvecklar genital cGvHD efter alloHCT kräver livslång gynekologisk övervakning (A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis and treatment, Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Sep;97(9):1122-1129).

Tengyu Wang (Stockholm) har jämfört stamceller som producerades av Cobe Spectra (Cobe) och Spectra Optia (Optia) och utvärderade kliniska utfallsparametrar såsom GvHD, transplantationsrelaterad mortalitet (TRM), återfall och total överlevnad. 31 Cobe Spectra och 40 Spectra Optia graft analyserades för CD34, CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56 cellinnehåll. Optia-transplantat innehöll färre lymfocyter jämfört med

Cobe ($p < 0,001$). Optia transplantat hade en signifikant lägre förekomst av akut GvHD grad II-IV (Cobe 45 % vs Optia 23 %, $p = 0,039$) och TRM (16 % mot 2,5 %, $p < 0,05$), men högre kronisk GvHD (32 % vs 67 %, $p = 0,005$) jämfört med Cobe-transplantat. Multivariatanalys visade en signifikant korrelation mellan de olika aferesenhetererna och både akut GvHD IIIV och svår kronisk GvHD. Det sågs också en signifikant

korrelation mellan CD3 + celldos och förekomsten av svår akut GvHD. Optia-erhållna transplantat gav alltså en lägre akut GvHD-grad II-IV och risk för TRM, men hade ingen inverkan på relaps eller total överlevnad i denna studie (Change of apheresis device decreased the incidence of severe acute graft-versus-host disease among patients after allogeneic stem cell transplantation with sibling donors, Transfusion. 2018;58:1442-1451).

Varia

Anna Bergström (Uppsala) har skrivit en artikel i Läkartidningen (43/2018) om "Mastocytos i huden – uppdatering av kunskapsläget och riktlinjer för handläggning". Mastocytos är en ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp med makulopapulösa eller nodulära hudförändringar och/eller interna manifestationer.

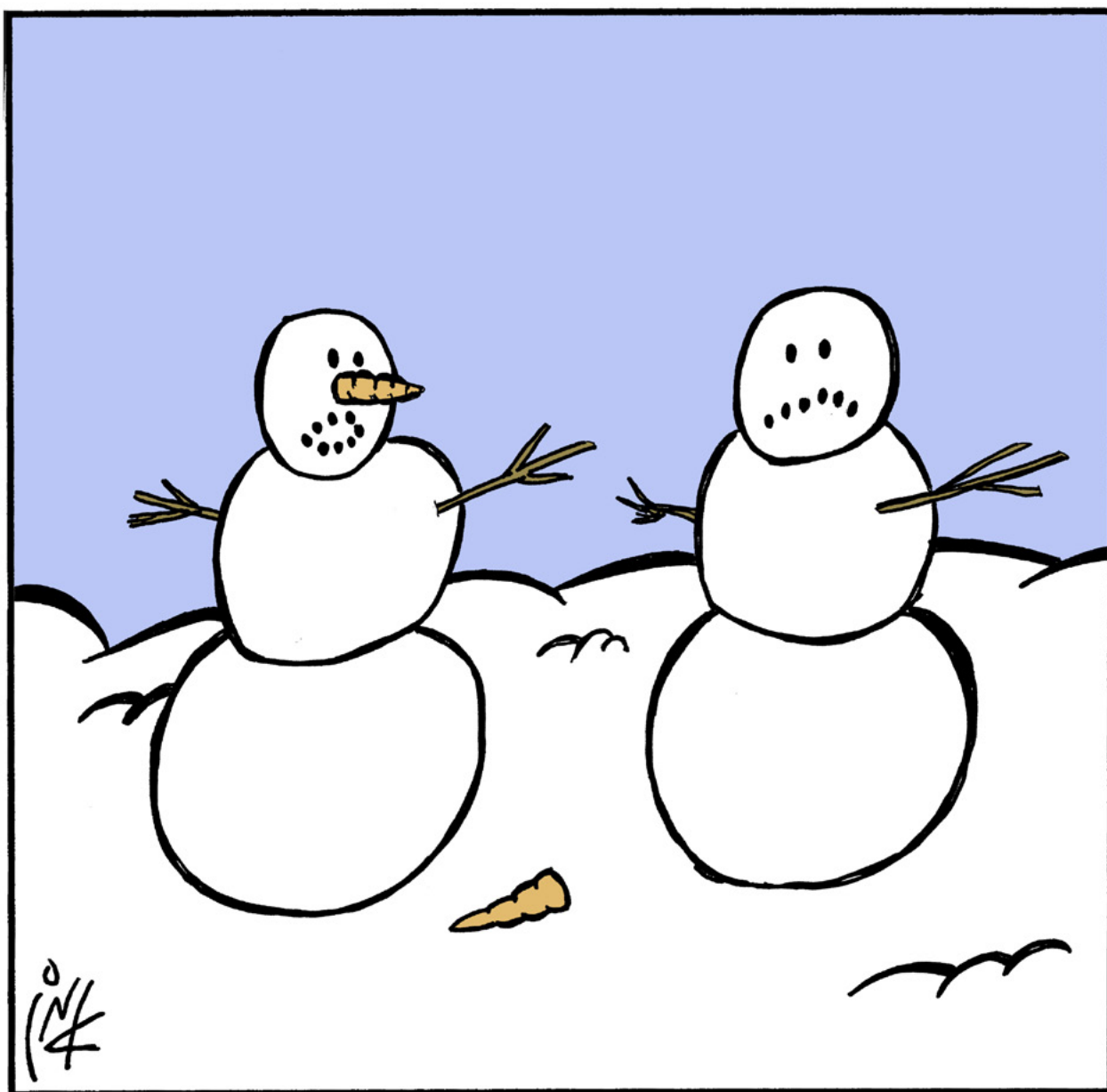
Symtomatologi, förlopp och behov av utredning skiljer sig mellan barn och vuxna. Prognosen för barn är god, men debut efter puberteten innebär oftast kroniska besvär och systemiskt engagemang. Patienter med adult kutan mastocytos bör utredas multidisciplinärt i samarbete med något av Sveriges två nationella

mastocytoscentrum med avseende på eventuell systemisk mastocytos. Behandling av mastocytos i huden är symtomatisk. I avvaktan på konklusiva studier av relationen mastocytos–malignt melanom rekommenderas återhållsamhet med ljusterapi.

Hannes Hagström (Stockholm) har intresserat sig för ett tidigare föreslaget samband mellan högt BMI och utveckling av hematologiska maligniteter (HM). Även om BMI är en väletablerad mätning av övervikt, reflekterar den inte fullständigt kroppssammansättningen och kan ibland missklassificera individer. Denna studie syftade till att undersöka vilka mätningar som hade störst samband med utvecklingen av HM. Mätningar av 27557 personer registrerade av sjukvårdspersonal som en del av "Malmö Diet and Cancer-studien", som genomfördes i Sverige mellan 1991-1996, matchades med uppgifter från nationella register över cancerincidens och dödsorsaker. Under en medianuppföljning av 20 år utvecklade 564 personer en HM. Flera kroppsmät-

ningar var förknippade med risken för att utveckla en HM, men den starkaste associationen hittades för multipelt myelom (MM). Midjemåttet (HR 1,31, $p = 0,04$) och midje-höftförhållandet (HR 1,61, $p = 0,05$) gav högre riskestimat än BMI (HR 1,18, $p = 0,07$) för MM. Sammanfattningsvis visar studien att mätningar av abdominal fetma bättre förutsäger risken för att utveckla HM, särskilt MM, jämfört med BMI (Body composition measurements and risk of hematological malignancies: A population-based cohort study during 20 years of follow-up, PLoS One. 2018 Aug 23;13(8):e0202651).

*God Jul & Gott Nytt År
önskar Styrelsen*



“Gesundheit.”

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
1-4/12	ASH	San Diego

2019

24-27/3	EBMT	Frankfurt
31/5-4/6	ASCO	Chicago
13-16/6	EHA	Amsterdam
3-4/10	Fortbildningsdagar	Varberg
7-10/12	ASH	Orlando

Studiegruppsmöten

2019

16/1	Svenska lymfomgruppen – tema storcelliga B-lymfom	RCC Stockholm
24/1	Svenska AMN-gruppen	Arlanda hotellby
25/1	Svenska Mastocytosgruppen	Sjöfartshuset, Stockholm
31/1	Svenska myelomgruppen	Göteborg
24/1	Svenska AML gruppen	Arlanda
6/3	Nordiska MPN gruppen	Kastrup
4/4	Svensk MPN grupp bildas igen	RCC Stockholm

SK-kurser

2019

12-22/1	Hemapatologi	Lund
24-26/4	KLL	Sjöbo
30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg

BMT-, MDS-, KLL- och KML grupperna har haft möten i november när detta nummer varit hos tryckeriet. Se hemsidan för information om deras nästa möten

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

Svenska AML-gruppens årliga möte

Välkomna till Svenska AML-gruppens årliga möte, öppet för alla AML-intresserade läkare. Mötet äger rum på Arlanda hotellby torsdagen den 24 januari 2019 och anmälan görs via e-post till Åsa Rangert-Derolf, asa.rangert-derolf@sil.se.

Fullständigt schema finns i kalendern på SFH hemsida.

Svensk Förening för Hematologi utlyser

2 x 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Vem kan söka?

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

Första utlysningen av stipendier vänder sig till *specialistläkare* som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt (ej ASH). Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 15 februari 2019.

Andra utlysningen av stipendier vänder sig till *forskningsaktiva läkare (även ST)* som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras. Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 16 augusti 2019.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Eventuella frågor ställs till:

per-ola.andersson@vgregion.se eller martin.jadersten@sll.se.

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

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



Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

Advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma

21–22 March 2019, Stockholm Waterfront Congress Centre, Stockholm, Sweden

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

The meeting will consist of state of the art lectures on the latest therapeutic options. After each lecture there will be therapeutic area specific workshops to discuss current treatment practices, complex patient cases and recent clinical study results. There will also be a pros/cons debate including mingle session and finally a plenary session on the basic principles regarding new immunomodulatory treatments against hematological malignancies.

The meeting is targeted towards physicians within hematology and oncology with interest to learn more about Chronic Lymphocytic Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma.

Register online, no later than 20 February 2019
<https://starcite.smarteventscloud.com/hemdeb19>

Number of participants is limited to 40 and are handled on a first come first served basis. Janssen will cover the meeting costs and meals in accordance to the agenda. Travel and accommodation are booked and paid by the physician.

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

For more information and questions, please visit the registration site or contact Karin Johansson, Janssen, at kjohanss@its.jnj.com.

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

Welcome!

Kind regards,

Scientific Committee:

Ass. Prof. Ingrid Glimelius
Prof. Eva Kimby
Ass. Prof. Ulf-Henrik Mellqvist

Faculty:

Prof. Christian Buske
Prof. Gunilla Enblad
Prof. Ola Landgren
Prof. Simon Rule

Preliminary Agenda

Thursday 21st March

10.00–10.30	Registration and coffee	
10.30–10.40	Welcome	– E Kimby
10.40–11.40	Plenary session: Focus on Chronic Lymphocytic Leukemia	– TBA
11.40–12.30	Workshop: Practical management of patients with CLL	– TBA & E Kimby
12.30–13.30	Lunch	
13.30–14.30	Plenary session: Focus on Waldenström Macroglobulinemia	– C Buske
14.30–15.15	Workshop: Practical management of patients with Waldenström Macroglobulinemia	– C Buske & E Kimby
15.15–15.45	Coffee	
15.45–16.45	Plenary session: Focus on Multiple Myeloma	– O Landgren
16.45–17.30	Workshop: Practical management of patients with Multiple Myeloma	– O Landgren & U-H Mellqvist
17.30–18.30	Pros & Cons debate: Multiple Myeloma including mingle	
19.00	Dinner	

Friday 9th March

08.15–08.30	Welcome to Day 2	– E Kimby
08.30–09.30	Plenary session: Focus on Mantle Cell Lymphoma	– S Rule
09.30–10.30	Workshop: Practical management of patients with Mantle Cell Lymphoma	– S Rule & I Glimelius
10.30–11.00	Coffee	
11:00–12.15	Plenary session: Focus on Immunomodulatory treatments against Hematological Malignancies	– G Enblad
12.15–12.45	Q & A	
12.45–13.00	Closing remarks	– E Kimby
13.15	Lunch	

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson