

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2019 årgång 31



Chefsutbildningen
Rapporter från ASH
Stamcellstransplantation vid MS

**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

OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

PO Andersson (ordförande)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vgregion.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
Chefsprogrammet	8
Nya diagnoskoder i ICD-10-SE	10
Svenska PNH gruppens verksamhet	12
Rapport från ASH	14
Svenskt på ASH	16
Viktiga resultat med autolog stamcellstransplantation vid MS	31
Avhandlingar	33
Nationella riktlinjer Mastocytos	35
Välkomna till fortbildningsdagar	37
Aktuella artiklar	40
Från en hematolog på fjällsemester	48
Kalendarium	48



BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹

med gynnsam kardiovaskulär
och pulmonell biverkningsprofil²



Annika Fredixon
Terapirådgivare
annika.fredixon@pfizer.com
076-889 24 91



Anders Bergsten
Produktchef
anders.bergsten@pfizer.com
076-889 24 63



Maja Bradic Lindh
Medicinsk rådgivare
maja.b.lind@pfizer.com
076-889 24 64

Bosulif® (bosutinib), L01XE14, filmdragerad tablett, 100mg, 400mg, 500mg Rx, F. **Indikationer:** Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med: Nydiagnosticerad Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. **Kontraindikationer:** Nedsatt leverfunktion, Överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A- hämmare bör undvikas. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnosticerad KML är dosen 400mg en gång dagligen. För mer information om dosering, uppgift om förpackning och priser samt övrig information se www.fass.se www.pfizer.se.

Senaste datum för översyn av produktresumén: 2018-08.

▼ 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. Se avsnitt 4 i gällande produktresumé om hur man rapporterar biverkningar.

¹Bosulif Produktresumé Augusti 2018, ²Cortes J, et al. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):231-237

Ledare



I samband med 2018 års ASH möte erhöll Jun Chen från Lund den mycket meriterande utmärkelsen ASH Outstanding Abstract Achievement Award (post doctoral fellow) för sitt arbete med Diamond-Blackfan Anemi (DBA). Studien var också utvald för presentation på sista dagens "Best-of-ASH" session. SFH gratulerar! Detta arbete och ett flertal andra svenska presentationer kan du läsa mer om i detta nummer.

ASH mötet innehöll även ett antal presentationer som kanske i framtiden kan förändra vår initiala behandling av patienter med flera olika diagnoser. Flera av dem presenterades antingen på plenary session eller late-breaking-abstracts sessionen. Tove Wästerlid beskriver i sin reserapport de viktigaste studierna avseende KLL och lymfom. På myelomsidan presenterade Thierry Facon (LBA 4) en Fas III studie av Lenalidomid+ dexametason (Rd) mot Rd+daratumomab som primärbehandling av patienter med myelom ej aktuella för högdosbehandling. En påtaglig fördel för trippelkombinationen sågs vad gäller PFS och andel MRD- patienter. Flera Fas II studier med trippel- eller quadruppelkombinationer presenterades med högt antal patienter som uppnått MRD negativitet, vilket antyder att ett antal patienter i framtiden troligen ej kommer att behöva högdosbehandling som del i första linjens behandling. För den MDS intresserade presenterades resultaten av Fas III studien av luspatercept mot placebo till MDS patienter med ringsideroblastanemi och förlorat svar på EPO eller låg sannolikhet att svara på sådan behandling. Alan List berättade på plenary session (abstr 4) att av 153 patienter som fick luspatercept uppnådde 58 (37,9 %) primär endpoint, dvs transfusionsoberoende (RBC-TI) i ≥ 8 veckor jämfört med 10 av 76 patienter (13,2 %) som fick placebo (OR 5,1, $p < 0,0001$). Av de som fick luspatercept uppnådde 43 av 153 (28,1 %) sekundär endpoint i form av RBC-TI i ≥ 12 veckor (vecka 1-24) jämfört med 6 av 76 (7,9 %) i placeboarmen (OR 5,1, $p = 0,0002$). Till sist två stora koagulationsstudier av betydelse. James Douketis (LBA 5) presenterade ett enkelt sätt att klara av frågan om hantering av NOAK inför planerade operationer. Ingen bridging med heparin gavs och inga koagulationsanalyser rapporterades till prövarna. 3007 patienter ingick, NOAK (dabigatran, apixaban eller rivaroxaban) avbröts 1 dag före och efter operation vid en operation med låg blödningsrisk och 2 dagar före och efter en operation med hög blödningsrisk. Längre avbrott gjordes hos patienter behandlade med dabigatran med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$. Hanteringen visade sig vara var säker med låga frekvenser av perioperativ större blödning ($< 2 \%$) och arteriell trombembolism ($< 1 \%$). Vidare hade en hög andel patienter ($> 90 \%$ totalt, 98,8 % vid hög blödningsrisk) en minimal eller ingen kvarvarande NOAK-nivå i blod vid tiden för operation. Robert D. McBane (abstr 421) rapporterade en randomiserad studie där patienter med cancerrelaterad akut VTE gavs antingen apixaban 10 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 5 mg två gånger dagligen eller subkutant dalteparin 200 IE/kg i 1 månad följt av 150 IE/kg en gång dagligen under 6 månader. Merparten av patienterna hade metastaserande solid cancer. Större blödning uppträdde hos 0 av de 142 patienterna (0 %) i apixabangruppen jämfört med 3 av de 145 patienterna (2,1 %) i dalteparingruppen

($p = 0,9956$). Återkommande VTE inträffade hos 5 patienter (3,4 %) i apixabangruppen och 20 patienter (14,1 %) i dalteparin-gruppen (HR 0,26 (95 % CI, 0,09 - 0,80, $p = 0,0182$). Månatliga livskvalitetsundersökningar gynnade apixabanbehandling avseende parametrar som oro för blåmärken, stress, irritation, bördan att hantera sin medicinering och övergripande tillfredsställelse med antikoagulantibehandlingen ($p < 0,05$).

Om du inte haft möjlighet att ta del av det fina mötet i Lund med höjdpunkter från ASH som Stefan Scheduling arrangerade kan jag varmt rekommendera de filmer som finns på hemsidan www.sfhem.se/webcast. Där kan du lyssna till 8 experters tolkning av det bästa från ASH inom deras specialområde. Filmerna är av hög teknisk kvalitet och mycket givande enligt min uppfattning.

Ett annat exempel på mycket viktig forskning med svenskt deltagande är den randomiserade studien av autolog högdosbehandling mot annan sjukdomsmodifierande behandling vid MS där Uppsala medverkat som ett av fyra centra. Studien utsågs till bästa abstract vid EBMT 2018 och är nu publicerad i JAMA. Ett kort referat av studien finns i detta nummer.

Ett nytt initiativ kommer från Janaki Brodin som bidrar med en dikt om benmärgsprovtagning. Jag har flera gånger tillfrågats om OHE tar emot material av annan art är rent vetenskapliga/verksamhetsmässiga såsom boktips och likande. Självlärt gör vi det, hör gärna av dig.

I övrigt kan du läsa bland annat om chefsutbildningen sponsrad av SFH, det viktiga arbetet som svenska PNH gruppen utför och nya nationella riktlinjer för mastocytos.

Önskar dig som vanligt trevlig läsning.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 31 maj 2019



Några ord från ordförande



Jul och nyår. Två bra saker nära varandra. Och i år med få mellanliggande vardagar och med lite tur (som jag hade) en lite längre ledighet utan jourarbete. Så läsläget slogs på men facklitteraturen fick anstå – nu var det dags för annat. Två höjdpunkter: Haruki Murakamis senaste ("Mordet på kommandören") och sedan ett återbläddrande i den fina lilla boken "Långsamhetens lov" av religionspsykologen Owe Wikström. Han funderar mycket kring det goda och dröjande samtalet, den eftertänksamma och långsamma läsningen och nödvändigheten av att inte alltid följa med sin tid. Vikten av att bara slänta. Eller att ligga under korkeken en stund. Men sen kommer förstås vardagshetsen igen. Men kanske kan hans texter då påminna oss om att vi behöver stanna upp ibland och tillåta oss att reflektera.

Ett av SFHs viktigaste områden är ju som ni vet att verka för fortbildning av blivande och färdiga hematologer. Man blir då en smula oroad när man läser Läkarförbundet senaste fortbildningsenkät. Den negativa trenden när det gäller extern utbildning verkar fortsätta, den senaste 10-års-perioden har det stadigt sjunkit: från 8,7 dagar till 6 per år. Det går tyvärr inte att särredovisa siffror bara för hematologerna men känslan är att det kanske inte är så illa för oss, eller? Men kanske extern utbildning inte alltid måste betyda att man åker iväg på ett möte utan istället att man på arbetstid får möjlighet att ta del av dom digitalt. Lunda-hematologerna hade återigen sitt Best-of-ASH-möte i januari som websändes med hjälp av oss och som nu ligger på hemsidan – gå in och titta, en massa good stuff! Vi har också alla återkommande regiondagar med nyttigt innehåll och vi planerar för att fånga en del av dessa på rörlig bild för att sedan lägga ut på hemsidan. Korta "ted-talks" av våra vårdprogramsexperten om de senaste uppdateringarna i fältet tror vi nog också skulle vara mycket uppskattat – vi kommer att höra av oss till er!

Vi skickade sent i höstas ut en liten mini-enkät till alla läkarmedlemmar i föreningen om ert deltagande i kliniska studier. Vi fick en hel del svar, sammanlagt från 23 sjukhus. Alla universitetssjukhus deltar i ett antal studier men de remitterar sällan till ett annat universitetssjukhus. Ungefär hälften av alla central/länssjukhus deltar i studier och ibland skickar man patienter till sitt universitetssjukhus. Inga länsdelssjukhus deltar i studier och man angav att man kan skicka patienter men hälften angav att det sker mycket sällan. Således verkar det som att deltagande i studier mest är, kanske inte helt oväntat, för patienter runt universitetssjukhusen och därefter ut i landet i allt minskande omfattning. Ojämlig vård tänker jag. Vi behöver diskutera hur vi kan förbättra och underlätta deltagandet i studier - snart är det dags för vårt årliga diagnosgruppsmöte och det blir en agendapunkt.

I detta nummer kan ni läsa en rapport från två av deltagarna på ledarskapskursen för hematologer/onkologer, som på initiativ av SFH och SOF, givits i samarbete med Handelshögskolan i Stockholm under hösten/vintern. Det sista av tre block hölls i slutet av januari och vi har fått höra att kursen varit mycket uppskattad. Vi kommer nu att göra en ordentlig utvärdering tillsammans med kursansvariga och gå igenom möjligheterna till att ge ytterligare kurser framöver.

P-O Andersson

Ordförande

"Sayin' ain't doin'" Rusty James



Ledarskap för specialister inom cancervården

Vi har haft den stora förmånen att delta i kursen tillsammans med ett tjugotal hematolog- och onkologkollegor från hela Sverige. Svensk förening för Hematologi, med Hans Hägglund som huvudansvarig, har tillsammans med Svensk Onkologisk Förening tagit initiativ till att skapa ett utvecklingsprogram för specialister inom cancervården. Syftet har varit att få hematologer och onkologer som befinner sig tidigt i karriären att intressera sig för chefs- och ledarskapsfrågor i en tid där sjukvården blir allt mer komplex och få läkare väljer den karriärvägen. Programmet har tagits fram av Handelshögskolan i Stockholm Executive Education och Cancerfonden har varit med och sponsrat. Flera av föreläsarna har valts ut eftersom de har koppling till sjukvården eller forskat på sjukvårdens organisation och styrning. Ledare för kursen har varit Martin Rogberg, Handelshögskolan, som varit närvarande vid samtliga kurstillfällen. Deltagarna har haft skiftande erfarenhet av ledarskap, allt ifrån ett spirande intresse för chefs- och ledarskapsfrågor till att redan ha verkat som chef en tid.

Kursen har getts i internatform vid tre tillfällen mellan september 2018 till januari 2019 på kursgården Villa Aske, belägen i Upplands Bro strax utanför Stockholm. Varje kurstillfälle har haft ett tema; "Chefs- och ledarrollen i sjukvården", "Ledning, styrning och beslutsfattande" respektive "Att leda utveckling och förändring". Inför varje kurstillfälle har vi fått litteratur att läsa och olika hemuppgifter. Teoribaserade föreläsningar om budget,

hälsoekonomi och organisationsteori har varvats med föredrag om chefs- och ledarrollen och hur man driver förändrings- och förbättringsarbete. Ett genomgående tema har varit hur man kan se den egna verksamheten ur olika perspektiv och på det sättet komma närmare en lösning på olika problem. Flera av föreläsarna har gett sin personliga syn på ledarskap inom sjukvården, bl.a. har Hans själv liksom Margareta Randén, verksam-

hetschef för onkologen i Örebro, berättat om sina egna chefskarriärer och vägen dit. Sista dagen av varje kurs-tillfälle har fokuserat på det personliga ledarskapet, där psykolog Thekla Schneede har varit en återkommande gäst. I gruppövningar har vi fokuserat på personkän-nedom och de egna förutsättningarna för ledarskap. Hur man bäst nyttjar sina egna styrkor och hanterar sina till-kortakommanden i rollen som ledare och initiativtagare till förändringsarbete.

Lovisa: Jag tycker det funnits mycket bra saker att ta med från kursen. I första modulen hade vi verkligen bra förelä-sare som på olika sätt beskrev chefskapets verklighet och svårigheter. Den första föreläsaren beskrev ledaren enligt jobbbannonser, en "superhjärte" med i det närmaste över-naturliga förmågor.

Föreläsaren fortsatte med att beskriva verkligheten för en ledare där mycket av tiden går åt till att "få det att fungera", släcka bränder, fylla sjukluckor, osv. Kan-ske inte lika glamo-röst, men viktigt för medarbetare och för verksamheten. Tiden för tankar kring mål och visioner är viktig men kanske inte alltid är så tydlig och stor som jobbbannonser låter påskina.

Nästa föreläsning i första modulen var en bild över vår-dens verklighet med många olika intressen, lagar, myn-digheter och knappa resurser som krockar. Föreläsaren startade sin föreläsning på ett engagerande sätt med att måla upp bilden över hur man delar på en restaurang-nota. Ska man dela lika? Ska var och en betala för sig? Ska man dela på dryck men betala mat för sig? Eller ska en person betala hela notan denna gången?

Det som är helt rätt i ett sammanhang kan vara helt fel en annan gång.

Sjukvården beskrevs som kanske den mest komplexa organisation som finns.

I vården måste problem ofta hanteras med "omdömes-gill hantering" när regler och intressen är motstridiga. Föreläsaren framhöll att det är bra för sjukvårdens alla intressenter att vi som står nära verkligheten tar beslu-ten med hjälp av "omdömesgill hantering", då reglerna inte kan förutse alla komplexa situationer. Begreppet

"omdömesgill hantering" blev efter denna föreläsning en favoritfras bland många kursdeltagare.

Kursboken har diskuterat organisation och ledarskap ur olika perspektiv, dels det strukturella perspektivet som är tydligt i organisationsscheman, men vi gläntade på dörren till vad som finns under ytan i form av politik och symboler. Litteraturen och föreläsningarna visade på olika sätt hur enstaka perspektiv på organisation och ledarskap kan leda fel och hur en ledare behöver kunna använda flera perspektiv.

Tobias: Kursen har givit mig grundlägg-ande kunskaper i flera ämnen som jag som läkare, med en i huvudsak naturvetenskaplig bakgrund, tidigare haft ingen eller väldigt knapp kännedom om. Jag tror inte att

jag är ensam om att ha en ganska vag föreställning om be-grepp som budget och resultaträkning, vilka vi nu på ett pedagogiskt sätt har fått hjälp att reda ut. Vårt naturve-tenskapliga förhåll-ningssätt gör dock också att vi är vana att se företeelser som sanna eller fal-ska och att omsätta

vår kunskap i praktik. Av den anledningen tror jag att jag uppfattade några av föreläsningarna om ledarskaps- och organisationsteori som något vaga. En bidragande orsak till det, förutom begränsade förkunskaper, kan vara att kursen var relativt kort och endast ytliga kunskaper i några ämnen hann förmedlas.

Det jag särskilt har uppskattat med kursen är delarna som har handlat om det personliga ledarskapet. Tekla Schneede lyckades trots en relativt stor grupp, engage-ra, inspirera och ge en värdefull insikt om ens egna styr- kor och svagheter i ledarrollen. Vidare har jag uppskat-tat att flera av föreläsarna har varit välinsatta i och intres-serade av just sjukvårdsorganisation och ödmjuka inför dess komplexitet. Det har gjort att kursen oftast har känts förankrad i vår verklighet. Jag har också uppskattat att många av föredragshållarna på ett fint och personligt sätt har delat med sig av sina egna ledarskapserefa- neter.

För oss båda har en viktig del av kursen varit mötet med de andra deltagarna. Det har varit värdefullt att lära känna kollegor från hela landet med varierande erfaren-



het av ledarskap. Samtal har förts om högt och lågt och om stort och smått, vilket bidragit till lärande, reflektion och självreflektion. Upplägget och inramningen av kursen har varit oerhört proffsig. En uppföljningsträff är planerad till oktober 2019 och en kontaktgrupp är redan skapad för att underlätta fortsatt kontakt deltagarna emellan.

Vi vill tacka initiativtagarna, kursledare och SFH för allt arbete som lagts ner på att skapa kursen och för att vi fick ta del av den.

Lovisa Wennström, Göteborg och Tobias Svensson, Uppsala



Klonal hematopoes - nya diagnoskoder i ICD-10-SE

Det har hittills saknats möjlighet att diagnosätta patienter som inte uppfyller kriterier för myelodysplastiskt syndrom (MDS) men som har oklara persisterande cytopenier med eller utan så kallad klonal hematopoes (se nedan). I och med att mutationsscreening blivit klinisk vardag, har begreppen **CHIP** (*Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*), **ICUS** (*Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance*), och **CCUS** (*Clonal Cytopenia of Undetermined Significance*) blivit högst relevanta och behovet att kunna följa individer med dessa tillstånd har uppstått. Sedan årsskiftet har vi nu i svenska ICD-10-SE fördjupningskoder som möjliggör detta.

D75.8D - Klonal hematopoes av obestämd potential (CHIP)

CHIP innebär att man i blodet hos individer utan någon känd blodsjukdom kan hitta subpopulationer med förvärvade mutationer. Detta är ett åldersrelaterat fenomen som knappast förekommer hos barn, men som påträffas i över 10 % av de som är äldre än 70 år. I de flesta studier har man valt ett tröskelvärde på 2 % för att avgöra om en klonstorlek är kliniskt signifikant eller inte. Detta är uppmätt som *variant allele frequency* (VAF), där 2 % VAF motsvarar ca 4 % av de sekvenserade cellerna, förutsatt att den aktuella kromosomen inte har några strukturella avvikelser. Mutationerna är de man ofta ser i MDS och AML i gener som t.ex. *DNMT3A*, *TET2* och *ASXL1*. Generellt har individer med CHIP en årlig risk att leukemisera på 0,5-1 %, men detta är i hög grad bero-

ende på vilka gener som är muterade och på klonstorleken. Klonal hematopoes är dessutom associerat med en förhöjd risk för hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke. I musmodeller har man exempelvis visat att makrofager med *TET2*-mutationer som sprungit ur blodstamceller med CHIP överuttrycker proinflammatoriska och proaterosklerotiska signalämnen. CHIP är alltså inte bara en angelägenhet för hematologin.

D75.8B - Idiopatisk cytopeni av okänd signifikans (ICUS)

Begreppet ICUS är tillämpligt för att beskriva patienter med en eller flera cytopenier där orsaken inte går att finna i sedvanliga undersökningar (inklusive benmärgsprov). Dessa patienter ska inte ha någon känd klonal sjukdom, antingen för att någon sådan undersökning inte har utförts, eller för att metoden som använts inte kunde påvisa någon mutation. ICUS utesluter alltså inte att klonalitet trots allt kan föreligga.

D75.8C - Klonal cytopeni av okänd signifikans (CCUS)

Patienter med CCUS har en eller flera cytopenier där utredningen påvisat minst en klonal mutation, men som inte uppfyller WHO-kriterierna för MDS eller någon annan hematologisk malignitet.

Christer Nilsson, Karolinska Universitetssjukhuset

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}:

5 years
59%
estimated PFS rate with Adcetris vs 41% with placebo. (Adcetris 95% CI 51-66, placebo 95% CI 33-49)

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

75%
ORR

33%
CR

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

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

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))

• 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. Moskowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862

6. Moskowitz CH et al. Blood First Edition Paper, prepublished online September 28, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-07-861641

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

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

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

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

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

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

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

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 10 september 2018

Vad blev det av 39 patientförfrågningar till Svenska PNH-gruppen?



Svenska PNH-gruppen bildades 2010 på uppdrag av Svensk Förening för Hematologi. Målet är att förbättra omhändertagande av patienter med PNH, och i detta arbete ingår att söka en enhetlig nationell bedömning avseende behandling med eculizumab. Det finns en nordisk publikation där man anger incidensen av PNH-kloner till 2,3/miljon invånare och år och för PNH-klon > 50 % ca 0,4/miljon invånare och år. Detta skulle innebära för Sverige att omkring fyra nya patienter per år antagligen skulle behöva bedömas avseende komplementinhibitorbehandling.

Under fortbildningsdagarna redovisade Peter Johansson (Göteborg) resultaten för skriftliga förfrågningar avseende behandling med eculizumab av PNH-patienter som har diskuterats inom Svenska PNH-gruppen. Övriga medlemmar är Jan Astermark, Jonas Alsenhed, Martin Höglund, Christian Kjellander och Maria Liljeholm.

År 2010-2017 fick gruppen skriftliga förfrågningar rörande 39 unika patienter, 15 män och 24 kvinnor. Åldern vid förfrågan var i medel 53 år (19-84 år). Klonstorlek var i medel 87 % (7-99 %). Tolv patienter var transfusionskrävande. Elva patienter hade haft trombos.

Fyra patienter hade startat eculizumab innan Svenska PNH-gruppen var bildad, men ansvarig klinik ville ha en förnyad bedömning och alla dessa uppfyllde villkoren för behandling. Ytterligare 20 patienter rekommenderades behandling. Femton patienter avråddes från start av behandling. Hos de patienter som rekommenderades eculizumab var minsta klonstorlek 69 % (förutom en patient med 45 % som hade eculizumab enbart under graviditet). Ingen patient utvecklade trombos under pågående behandling. Tolv patienter var transfusionskrävande innan behandlingsstart där sex blev transfusionsfria och sex patienter hade minskat men kvarstående behov av enstaka transfusioner. Åtta av de 20 patienter som startade eculizumabbehandling efter förfrågan från Svenska PNH-gruppen har idag ingen på-

gående behandling. Således behandlas för närvarande 16 patienter med eculizumab. Orsaker till avslutande av eculizumabbehandling är varierande. En patient är avliden med hittills oklar dödsorsak, en patient hade samtidigt myelofibros som dominerade den kliniska bilden och oklar nytta av eculizumab. Tre patienter genomgick stamcellstransplantation på grund av aplastisk anemi. En patient hade behandling under och några månader efter en graviditet. En patient upplevde ingen förbättring av sina symtom. En patient med mycket svår PNH-sjukdom fick behandling under asylprocess men är idag utvisad. Ytterligare ett antal patienter (< 10) startade eculizumab innan 2010. Totalt behandlas idag drygt 20-talet patienter med eculizumab i Sverige.

Slutsatser

Av de som startade behandling med eculizumab efter 2010 slutade 40 % av olika anledningar. Detta innebär att tillsvidarebehandling *måste omprövas regelbundet*. Från NT-rådet vill man att användning av eculizumab används endast då behovet är oundgängligt och att ingen startar behandling utan rekommendation från Svenska PNH-gruppen. När det gäller framtida behandlingar av PNH så kommer nya komplementinhibitorer med dels förlängt behandlingsintervall dels med subcutan beredning. Patentet för eculizumab går ut maj 2020 i Europa och då kan biosimilars bli aktuella.

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, 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

nydiagnostiserat 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 med kortikosteroid, antipyretikum samt antihistamin ges 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. Pris: DARZALEX[®] ingår ej i läkemedelsförmånen, dock rekommenderat av NT rådet i monoterapi. Datum för senaste godkända produktresumé: 12/2018. 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 12/2018

Reserapport från ASH i San Diego

Det ryktas att årets ASH i San Diego var det hittills mest välbesökta, med uppemot 30 000 deltagare. Med tanke på trängseln i konferenshallarna och på postersessionerna känns det som att det mycket väl kan stämma. Det var alltså ett antal trånga, men trevliga, dagar som spenderades i ett sommarvarmt San Diego på årets ASH. Som ST-läkare blandade jag friskt mellan att lyssna till educational sessions rörande allehanda områden och muntliga presentationer inom mitt forskningsområde lymfom. Dagarna var intensiva och en hel del hann ses och lyssnas på. Här har jag valt att lyfta några av de föreläsningar och presentationer jag fann mest intressanta och lärorika.

Att döma av storleken på publiken till en educational session med titeln "Anxiety-provoking consults" är antalet lätt ångestdrivna hematologkonsulter stort. Denna session bjöd på en av de mest lärorika 1,5 timmarna under ASH där åhörarna fick fräscha upp sina kunskaper avseende Castlemans sjukdom, hypereosinofilt syndrom samt makrofagaktiverings syndrom (MAS). Amy Kilon från Bethesda National Institute of Health betonade vikten av att klassificera hypereosinofili enligt fastställda kliniska kategorier, då detta har stor inverkan på val av behandling. För patienter med myeloid hypereosinofili (som ofta utmärks av FIP1L-PDGFR mutationer) är t ex behandling med tyrosinkinashämmare ofta effektivt, vilket det inte är för exempelvis patienter med lymfocytvariant hypereosinofili. Utöver detta är det förstås obligat att initialt utesluta alla potentiella orsaker till sekundär hypereosinofili. Detta var således en föreläsning som tål att repeteras och upprepas flera gånger till.

Under Castlemansessionen låg fokus på multicentrisk Castleman. Cirka 50 % av dessa fall drivs av HHV-8 infektion, och svarar bra på behandling med rituximab. Resterande 50 % klassas som idiopatisk multicentrisk Castleman (iMCD), och där är patogenesen mindre välkänd. Symptombilden är heterogen och tros bero på cytokinutsöndring, vilket utöver sedvanliga B-symptom kan ge bland annat trombocytopeni, ascites, feber och stegrade inflammatoriska parametar. Stöd för att patogenesen beror på en inadekvat inflammatorisk aktivering ger bland annat att IL-6 inhibitorn siltuximab visats kunna ge långvarig remission hos 34 % av patienterna. För övriga patienter med iMCD saknas dock optimala behandlingsalternativ, varför Dr Fajgenbaum, som höll föreläsningen, manade till internationella samarbeten.

MAS är en form av hemofagocytisk lymfhistiocytos (HLH), som är associerat med autoimmuna reumatologiska sjukdomar. Här var budskapet att primärbehandlingen vid MAS skiljer sig från den vid andra former av HLH, och ska fram för allt fokusera på att behandla den underliggande reumatologiska sjukdomen och på att modulera den inflammatoriska hyperaktiviteten med hjälp av t ex kortison och ciklosporin.

På den stora plenary sessionen var det det sista abstractet som presenterades som väckte mest intresse hos lymfoida doktorer. I studien som presenterades randomiserades tidigare obehandlade äldre KLL-patienter till antingen monoterapi med ibrutinib, ibrutinib i kombination med rituximab eller rituximab + bendamustin. Trots att en kan ha invändningar mot att även patienter med TP53-mutationer inkluderades i R-benda armen visade denna studie en tämligen klar fördel till ibrutinib, där intressant nog ingen additiv effekt av rituximab sågs. Således kanske indikationerna för ibrutinib som första linjens behandling kan komma att vidgas.

Ytterligare nyheter på lymfomfronten inkluderade resultatet av FLYER- och PHOENIX-studien. I FLYER-studien randomiserades lågrisk patienter med DLBCL (Ålder ≤ 60 , aalPI = 0, icke-bulkig sjukdom) till antingen sex eller fyra cykler R-CHOP, med sex doser rituximab i bägge armar. Utmärkt progressionsfri överlevnad sågs i båda grupper, 3-års PFS 96 % respektive 94 % för patienter som fått R-CHOPx4 respektive R-CHOP x 6, liksom 3-års OS på 99 % respektive 98 %. Att R-CHOP x 4 är non-inferior till R-CHOPx6 i denna lågrisk grupp kunde alltså fastställas.

I PHOENIX randomiserades patienter med non-GCB DLBCL till R-CHOP x 6-8 eller R-CHOP x 6-8 + Ibrutinib. I hela intention to treat-populationen sågs ingen överlevnadsvinst med tillägg av ibrutinib. I en icke-planerade åldersanalys $>/< 65$ år såg man dock förbättrad PFS, EFS och OS med tillägg av ibrutinib hos patienter 65 år eller yngre. Hos de äldre patienterna sågs dock ingen överlevnadsvinst utan snarast något sämre resultat för patienter som fått ibrutinib, vilket fram för allt förklarades av ökad toxicitet, vilket bidrog till att 30 % av patienter > 65 i ibrutinibarmen fick avsluta sin behandling i förtid.

Även en subanalys av GOYA-studien presenterades. I GOYA jämfördes R-CHOP-21 x 6-8 med G-CHOP-21 x 6-8 och i denna subanalys undersöktes effekt av be-

handling med sex eller åtta cykler R-CHOP (antal bestämt vid behandlingsstart). De fann ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan sex och åtta kurer, men däremot ökad toxicitet för de som fick åtta behandlingar. Detta överensstämmer med tidigare publicerad data från Svenska och Danska lymfomregistret, och Dr Sehn, som presenterade ovanstående på ASH, fastslog att R-CHOP-21 x 6 bör kunna anses vara standardbehandling även för äldre patienter.

Fler och bättre behandlingsalternativ för T-cellslymfom är efterlängtad, och intresset var stort när ECHELON-2 studien presenterades. Här randomiserades patienter med CD30-positiva perifera T-cellslymfom till antingen sedvanlig behandling med CHOP x 6-8 eller till anti-CD30 antikroppen Brentuximab vedotin + CHP x 6-8 (A-CHP, vincristine borttaget för att minska risken för additiv neuropati i kombination med BV). 70 % av inklu-

derade patienter hade ALCL-subtyp, och patienter med övriga subtyper var få. Gruppen som randomiserades till A-CHP hade en signifikant bättre progressionsfri överlevnad på median 48 månader, jämfört med 20.8 månader för de som behandlades med CHOP. Toxiciteten var jämförbar och artikelförfattarna fastslog att A-CHP som primärbehandling således är bättre än sedvanlig CHOP-behandling. Något problematiskt är dock det lilla antalet patienter med andra subtyper än ALCL, vilket gör att evidensen för att behandla med A-CHP i första linjen för patienter med andra subtyper än ALCL fortsatt är svag.

Utöver ovan nämnda studier och sessioner var det förstås massvis av annat intressant som presenterades och som alltid var det väldigt roligt att åka på ASH. Jag vill därför rikta ett stort tack till Svensk Förening för Hematologi för resestipendiet som möjliggjorde min resa dit.

Tove Wästerlid, Karolinska Universitetssjukhuset



Mozobil® (plerixafor)

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



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

Svenska presentationer på ASH

Jun Chen (Lund) fick den mycket meriterande utmärkelsen ASH Outstanding Abstract Achievement Award (*post doctoral fellow*) för sitt arbete med Diamond-Blackfan Anemi (DBA). Studien var också utvald för presentation på sista dagens "Best-of-ASH" session. För att identifiera nya läkemedelskandidater för DBA utfördes en screening av små molekyler med användning av c-Kit-positiva E14.5-foster leverceller från en DBA-musmodell. Femton kommersiella molekyllbibliotek (3 800 molekyler) och 10 500 utvalda föreningar från ett annat bibliotek screenades. 20 molekyler identifierades som reproducerbart ökade proliferationen av erythroidprogenitorer 4-8 gånger på ett koncentrationsberoende sätt. Dessa molekyler inkluderade inhibitorer av TGF β -receptor, DYRK och Casein kinaser. De mest potenta var emellertid molekyler i en serie av tienopyridiner, med en okänd målprofil, men med en kärnstruktur som antyder kinashämmande aktivitet. Databassökningar visade att struktur-

aktivitetsförhållandena (SAR) för 12 aktiva och 10 inaktiva analoger liknade den för en serie av tienopyridiner som tidigare rapporterats som benanaboliska medel via en okänd mekanism. De mest potenta av dessa syntetiserades och föreningarna förbättrar också erythroid cellproliferation på ett effektivt sätt (EC₅₀ = 20-50 nM). I ett försök att identifiera det molekyllära målet för dessa föreningar utsattes sex aktiva tienopyridiner för kinasprofilering mot 468 kinaser. Tre av föreningarna riktades mot cyklinberoende kinaserna CDK8 och CDK19, och i synnerhet den mest potenta molekylen (15w) var en högggradigt selektiv CDK8-hämmare. För att bekräfta huruvida CDK8-inhiberingen ligger till grund för "rescue" av DBA-fenotypen utvärderades strukturellt orelaterade och potenta CDK8-hämmare innefattande

CCT-251545, Senexin A, Senexin B och Sel120-34A. Alla testade CDK8-hämmare räddar proliferation och erythroid mognad av c-kit + -celler från DBA-möss på ett koncentrationsberoende sätt. För att ytterligare undersöka potentialen för CDK8 som ett terapeutiskt mål vid DBA utvärderades flera CDK8-hämmare i erytroida kulturer av primära DBA-patientceller. CDK8-hämmarna 15w, Senexin B och Sel120-34A ökade erytroid progenitorproliferation 5-10 gånger i CD34 + perifera blodceller från tre DBA-patienter och ökade fraktionen av transferinreceptor (CD71) och glykophorin A-positiva celler i

odling. Friska CD34 + celler från perifert blod behandlade med CDK8-hämmare visade ingen ökning av proliferation. Slutligen visades att benmärgssvikt och anemi i DBA-musmodellen delvis räddas (RBC och hemoglobinnivåer, $p < 0,001$) efter 8 dagliga orala doser (30 mg/kg) av CDK8-hämmaren Sel120-34A. Sannolikt innefattar den terapeutiska effekten av CDK8-hämmare direkta

förändringar i genuttryck. RNA-Seq och genanalyser av DBA-musmodellceller behandlade med CDK8-hämmaren Sel120-34A visar att p53-målgener induceras i RPS19-bristfälliga celler och att CDK8-inhibitorbehandling reverserar denna förändring, vilket överensstämmer med tidigare rapporter att CDK8 kan reglera transkription av p53 målgener. Behandling med CDK8-hämmare reverserade kärnlokalisering av p21 i RPS19-bristfälliga cellinjer. Den mest signifikanta effekten i genanalys var emellertid påverkan av MYC-målgenuttryck, innefattande ökat uttryck av flera ribosomala proteingener. Med tanke på avsaknad av biverkningar vid effektiva doser in vivo, synes ytterligare utveckling av SEL120-34A som behandling för DBA-patienter berättigad.



Akut leukemi

Mats Brune (Göteborg) presenterade muntligt nyttan av transplantation med RICT, ett vanligt behandlat alternativ för AML-patienter > 50 år. I denna studie inkluderades patienter före HLA-typing av potentiella syskondonorer, och statistiska analyser baserades på ett avsikt-till-transplantation, med donator-kontra-donor tillvägagångssätt. Mellan 2003 och 2016 inkluderades 163 patienter med AML i CR1 i Kanada (n = 69), Sverige (n = 63) och Tyskland/Finland/Norge/Nya Zeeland (n = 31). Arton patienter uteslöts på grund av registrering efter start av

givarsökning (n = 14), brist på data (n = 1), lågrisk AML (n = 2) eller återkallat samtycke (n = 1). Resultat från 145 patienter med hög- (n = 48) eller intermediär-risk sjukdom (n = 97) var således tillgängliga för analys. Inkluderade patienter hade en medianålder på

63 (50-70) år. De efterföljande HLA-typningarna gav sålunda en RICT-grupp, inklusive patienter med ≥ 1 bekräftad matchad syskongivare (MSD) och en kontrollgrupp utan MSD. Den protokollspecifika konditioneringsregimen för RICT var fludarabin (150-180 mg/m²) och busulfan (8 mg/kg oralt eller 6,4 mg/kg i.v.), som användes hos 95 % av patienterna. Immunsuppression var enbart ciklosporin (9 %), med metotrexat (53 %) eller med MMF (35 %). Perifera blodstamceller användes i 95 % av transplantationerna. Kontrollpatienter fick konsolideringskemoterapi enligt lokala rutiner. Median uppföljningstid för överlevande patienter var 7,9 (0,24-14) år. Ålder, AML-riskgrupp och tid från CR till inklusion skilde inte mellan studiegrupperna. Tiden från början av sista kemoterapi till transplantation var i median 63 (36-212) dagar. Förekomsten av akut (grad 2-4) och kronisk extensiv GvHD hos transplanterade patienter var 25 respektive 39 %. Icke relaps mortalitet vid 3 år efter inklusion var 12 % (RICT-grupp) respektive 4 % (kontroller). Dödsorsak var främst AML, vilket motsvarade 73 % och 88 % av alla dödsfall i RICT respektive kontrollgruppen. Tjugo patienter med en identifierad givare nådde inte RICT på grund av återfall (n = 12), comorbiditeter



(n = 5), död (n = 2), andra skäl (n = 1). Total överlevnad (primär endpoint) vid 3 år var 45 % (CI 33-56) och 48 % (36-60), i RICT respektive kontrollgruppen. Vid 10 år efter inklusion var OS likartade i studiegrupperna; RICT 27 % (CI 15-41), kontroller 25 % (CI 15-36). Således kunde studien inte visa någon klinisk fördel av syskondonatorsökning och stamcellstransplantation efter en reducerad konditionering med busulfan/fludarabin hos AML-patienter ≥ 50 år i CR1, vilket förstås var en besvikelse, och studien ifrågasätter en av våra vanligaste allo-genprocedurer. Mats konstaterade att både transplan-tation och annan behandling måste förbättras. När

det gäller transplantation är en tanke att vi kanske alltför ofta använder äldre syskondonatorer i stället för yngre icke besläktade dito.

Kalle Malmberg (Oslo) redogjorde, också muntligt, för nya rön om NK-celler. Hans grupp har tidigare definierat en repertoar av NK-celler som finns unikt hos individer med tidigare exponering för cytomegalovirus (CMV). Dessa

celler delar många egenskaper som vanligtvis är reserverade för adaptiva immunceller, inklusive ökad livslängd, minne och seriell avdödande förmåga. Nu presenterades nya data om GMP-överföring och klinisk uppskalning av detta proto-

koll, vilket möjliggör

adaptiv NK-cellerterapi mot refraktär högrisk AML/MDS. Genom att screena > 250 friska givare fastställdes först förutsättningarna för en robust expansion av adaptiva NK-celler från perifert blod hos CMV+ givare och fann att givare med > 15 % existerande adaptiva NK-celler visade effektiv expansion av NK-celler. Aferesprodukter från en pool av screenade givare samlas för närvarande in för GMP-frysning och användning "off-the-shelf". Cellerna är avsedda för HLA-mismatchade patienter för att maximera alloreaktivitet. Protokollet ledde till en robust expansion av kliniskt användbara doser av själv-KIR + adaptiva NK-celler, med en genomsnittlig frekvens på 60 % i slutprodukten. Ytterligare karakterisering i CyTOF med användning av 36 fenotypiska och funktionella markörer avslöjade ett starkt aktiverat tillstånd med högt uttryck av DNAM-1 och CD2, vilka är kritiska



för NK-celladhesion och -funktion. I synnerhet var de expanderade adaptiva NK-cellerna negativa för HLA-E-bindningsinhiberande receptorn NKG2A, vilken är en huvudkontrollpunkt för T- och NK-cellbaserade terapier. En mikrochip encellsbildplattform avslöjade hög seriell avdödande kapacitet hos de expanderade adaptiva NK-cellerna. I flödescytometribaserade analyser och långvariga "killing assays" har denna förbättrade kapacitet för seriellt avdödande korrelerats till högeffektiv inriktning mot mismatchade PHA-blastar, tumörcellinjer och MDS-blastar.

Ramprasad Ramakrishnan

(Lund) talade om sina studier rörande in vivo beroenden av leukemiska stamceller (LSCs). I detta syfte utfördes

en CRISPR/Cas9 screen riktad mot cellytoreceptorer på murina LSCs. För detta ändamål genererades ett lentiviralt CRISPR-bibliotek riktad mot 96 receptorer som uppreglas på murina MLL-AF9 LSC jämfört med normala granulocyt- och makrofagprogenitorceller (GMP). CRISPR-biblioteket transducerades till Cas9-uttryckande murina c-Kit + MLL-AF9 AML-celler och injicerades därefter i subletalt bestrålade C57BL/6-möss. Två veckor senare när mössen hade utvecklat leukemi skördades benmärgen och sgRNA sekvenserades. CXCR4 visades vara den mest kritiska cellytoreceptorn på AML-stamceller. Medan Cxcr4-deletion inte påverkade tillväxten och överlevnaden av AML-celler i in vitro-kulturer med vanliga cytokiner observerades en 15-faldig depletion ($p = 0,006$) av Cxcr4 sgRNA-uttryckande AML-celler 12 dagar efter transplantation in vivo. Därefter undersöktes huruvida förlusten av CXCR4 på ytan av leukemiska celler skulle medföra en överlevnadsskillnad in vivo. Noterbart var att mössen som mottog sorterade leukemiceller som uttryckte Cxcr4 sgRNAs inte utvecklade AML. För att undersöka om denna effekt berodde på en homing-defekt transplanterades Cxcr4 sgRNA-uttryckande celler i subletalt bestrålade möss och antalet AML-celler i benmärgen mättes efter 24 timmar. En 2,5-faldig reduktion ($p = 0,03$) av leukemiceller som uttrycker Cxcr4 sgRNA jämfört med kontrollsgRNA observerades.



Marion Chapellier (Lund) arbetar med SEL120-34A (Selvita, Polen), en selektiv nanomolär cyklinberoende kinas 8/CDK19-hämmare, som tidigare har visat sig ha en antileukemisk effekt i en panel av AML-cellinjer. För att utvärdera om primitiva AML-celler, berikade för LSC, är känsliga för CDK8-inhibering, testades CDK8i SEL120-34A och Senexin B på TEX-celler, en AML-cellinje som används som en LSC-modell. Behandling av TEX-celler med SEL120-34A eller senoxin B resulterade i en inhibering

av celltillväxt associerad med reducerad aktivering av STAT5. Dessutom avslöjade RNA-sekvensering följt av gen-set-anrikningsanalys (GSEA) en förlust av LSC-signatur. För att funktionellt evaluera effekterna av CDK8i på LSCs användes en murin dsRed + AML-modell som drivs av retroviralt MLL-AF9 uttryck. SEL120-34A gavs oralt under 12 på varandra följande dagar till möss injicerade med AML-celler 10 dagar tidigare. Inga

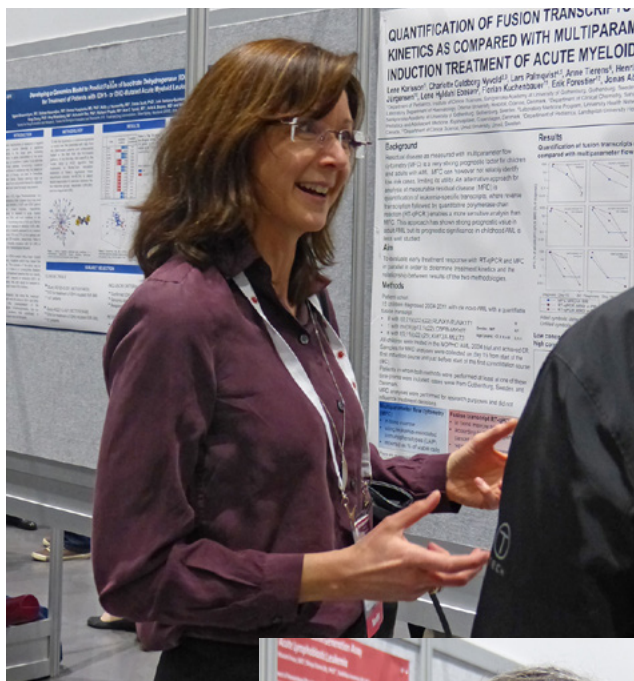
toleransproblem observerades.

Medan kontrollgruppen hade 87 % leukemiaceller i perifera blodet vid den finala analysen visade SEL120-34A behandlade djur en dosberoende selektiv anti-leukemisk aktivitet med motsvarande 78 % (20 mg/kg) och 67 % (40 mg/kg, $p = 0,011$) leukemiceller. På



liknande sätt observerades en signifikant selektiv dosberoende anti-leukemisk aktivitet av SEL120-34A också i benmärgen. I synnerhet resulterade SEL120-34A-behandling i granulocytisk (Gr1 + CD11b-) differentiering av AML-cellerna. För att testa effektiviteten av CDK8-inhibering på AML-patientceller behandlades fyra AML-patient härledda xenograft med SEL120-34A ex vivo. I alla fyra proverna, varav två innehöll aktiverande mutationer i FLT3, resulterade SEL120-34A-behandling i en signifikant antileukemisk aktivitet med minskat antal AML-celler och en ökning av apoptotiska celler. Enligt representeranter för företaget bakom drogen är målsättningen är att starta studier hos patienter andra kvartalet 2019.

Linda Fogelstrand (Göteborg) presenterade Linda Karlssons retrospektiva studie som utvärderade tidigt behandlingssvar med RT-qPCR och multiparameterflödescytometri (MFC) parallellt. Studien omfattade 15 barn (7 flickor, 8 pojkar, medianålder 6 år), diagnostiserades 2004-2011 med de novo AML och ett kvantifierbart fusions-transkript (8 med RUNX1-RUNX1T1, en med CBFB-MYH11 och 6 med KMT2A-MLLT3), alla behandlade i NOPHO AML-2004-studien. MRD-analyser utfördes på prover från dag 15 från början av den första induktionskursen och strax före den första konsolideringskursen. MRD-analys med MFC utfördes i benmärgsprover genom identifiering av leukemiassocierade immunofenotyper (LAIP). Resultaten av alla MRD-analyser rapporterades till kliniken, men användes inte för behandlingsbeslut. Alla patienter uppnådde CR. 9 patienter hade relaps (median tid från diagnos 12 månader, intervall 8-16); 5 med RUNX1-RUNX1T1 och 4 med KMT2A-MLLT3. När gruppen jämförde resultaten av RT-qPCR i blod och benmärg dag 15 och före konsolidering var det en hög korrelation (0,93, $p < 0,01$). När 0,1 % användes som gräns för positivitet var 20/22 prover överensstämmande. Det sågs ingen signifikant korrelation mellan resultat erhållna med MFC och RT-qPCR varken i benmärg eller i blod. När man jämför MFC och RT-qPCR i benmärg med 0,1 % som gräns var endast 12 av 22 prover konkordanta. De mest diskordanta resultaten (9/10) var $\geq 0,1$ % med RT-qPCR men negativa ($< 0,1$ %) med MFC. Sammanfattningsvis har RT-qPCR en starkare förmåga att upptäcka återstående leukemisk börda, men om denna börda är kliniskt relevant återstår att visas.



Natalja Jackmann (Uppsala) har undersökt barn och ungdomar med leukemi som har en potentiellt hög risk att utveckla vitamin D-brist på grund av begränsad fysisk aktivitet och exponering för solljus, dåligt näringsintag, kemoterapi och dess komplikationer. En tvärsnittsstudie utfördes av alla 295 barn (169 pojkar, 57,3 %) i åldern < 18 år som diagnostiserades med leukemi i Uppsala mellan 1991 och 2016 som hade ett lagrat serumprov tillgängligt från diagnos. 232 av dem hade ALL, 52 AML och 11 andra typer av leukemi (8 KML och 3 JMML). Medelkoncentration av 25-OHD var 60,7 nmol/L (SD 23,3). En tredjedel av barnen hade en subnormal 25-OHD-nivå, 6 % hade brist och 27 % insufficiens. Det noterades en signifikant negativ korrelation mellan serum 25-OHD och PTH ($p < 0,001$). Tid på året påverkade serum 25-OHD; lägst på våren och högst på sommaren. Multipel linjär regression indikerar att signifikanta prediktorer för lägre 25-OHD-nivå var äldre ålder ($p < 0,001$), provtagning på våren ($p < 0,001$), provtagning under senare kalenderår ($p = 0,001$) och provtagning på vintern ($p = 0,001$). När man undersökte effekten av 25-OHD på överlevnad i hela kohorten var endast diagnos och åldern vid diagnos signifikant. När de yngre patienterna (≤ 6 år) analyserades separat var 25-OHD-nivån < 50 nmol/L vid diagnos associerad med sämre överlevnad oberoende av andra faktorer (HR 3,05, $p = 0,03$) jämfört med de med 25-OHD > 50 nmol/L. Denna patientgrupp inkluderade 163 patienter med 16 händelser.

Carl Sandén (Lund) har studerat mutationsmönster och klonal dynamik i 19 AML patientprover och 65 motsvarande xenografter från primära och sekundära mottagare genom hel-exom-sekvensering. Xenografter från varje patient visade generellt samma mutationsprofil men med slående skillnader från motsvarande patientprov som ett resultat av omfattande klonal konkurrens. Endast 1 av 19 patientprover (5 %) behöll sitt mutationsmönster in vivo och ytterligare 3 av 19 prover (16 %) visade vinster eller förluster av återkommande förmodade passagera mutationer. De resterande 15 av 19 proverna (79 %) visades emellertid innehålla flera kloner med olika återkommande AML-mutationer som uppvisade ett av de fyra identifierade mönster av klonodynamik: förlust, expansion, "burst" och stabilitet. Som några exempel kan nämnas att i 5 av 19 prover (26 %) observerades en förlust eller reduktion av subkloner innehållande antingen NRAS, KRAS, CDKN2A, RUNX1T1 eller del (19) (p13). Sju av 19 prover (37 %) visade en expansion av en mindre subklon i patientprovet till en punkt där den utgjorde hela xenograftet. Detta sågs parallellt med en fullständig förlust av "föräldrakloner" såväl som "syskonkloner" som bar andra återkommande AML-mutationer såsom BCOR, NRAS och WT1. Sammanfattningsvis är patientrelaterade xenotransplantat starkt representativa för motsvarande patientprover, genom att cellerna upprätthåller sina mutationsmönster och utvecklar väldigt få, om några, nya "driver" mutationer under konsekutiva passager in vivo. De flesta AML-patientprover innefattar emellertid flera kloner som skiljer sig i deras förmåga att initiera och propagera leukemi in vivo. Detta leder till xenografter med klonala kompositioner och mutationsmönster som skiljer sig signifikant från patientproverna, vilket visar behovet av genetisk profilering av enskilda xenotransplantat för exakta studier av AML-biologi och behandling.



Lymfom och KLL

Tove Wästerlid (Stockholm) erhöll en Abstract Achievement award och presenterade muntligt analyser av en kohorten av mycket gamla (≥ 85 år) patienter med lymfom med avseende på fördelning av lymfomundertyper, val av aktiv behandling och OS. Studiepopulationen identifierades via det svenska lymfomregistret mellan 2007-2013. Diffuserat storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), T-cellslymfom, Hodgkin-lymfom och mantel-cellslymfom grupperades som aggressiva lymfom. Follikulärt lymfom, marginalzonslymfom och Mb Waldenström grupperades som indolenta lymfom. Under tidsperioden identifierades 1191 patienter. Av dessa var 298 (25 %) ≥ 90 år. Den vanligast förekommande lymfomsubtypen var DLBCL ($n = 458$, 38 %). I hela kohorten presenterade 36 % med förhöjd LDH, 39 % med PS > 2 , 49 % med Ann Arbor-fas III-IV, 11 % med

bulky sjukdom och 25 % med B-symtom. Alla dessa faktorer var som förväntat associerade med sämre utfall. Data för administrering av aktiv behandling var tillgängliga för 75 % ($n = 887$) av patienterna. Bland patienter med aggressiva lymfom fick 389 patienter (72 %) aktiv behandling, varav 44 % specificerades som administrerad med kurativt syfte. Den

vanligaste typen av behandling i denna grupp var dosreducerad R-CHOP. Bland patienter med indolenta lymfom fick 124 patienter (49 %) aktiv behandling (oftast klormbucil, bendamustin eller trofosfamid). Två-årig OS för patienter med aggressiva och indolenta lymfom var 27 respektive 59 %. Ökning av OS i samband med aktiv behandling var mer framträdande bland patienter med aggressiva lymfom. Här hade patienter som fick aktiv behandling en OS vid 2 år med 36 % jämfört med 11 % för de som inte erhöll sådan behandling (justerad HR 0,47

(0,35-0,63) $p = <0,0001$). Bland patienter med indolenta lymfom var 2-årig OS med aktiv behandling 63 % och 57 % utan (justerad HR: 0,76 (0,5-1,1) $p = 0,17$). Dessa data tyder på att aktiv behandling kan vara möjlig även för mycket gamla patienterna med aggressiva lymfom som DLBCL.

Karin Ekström

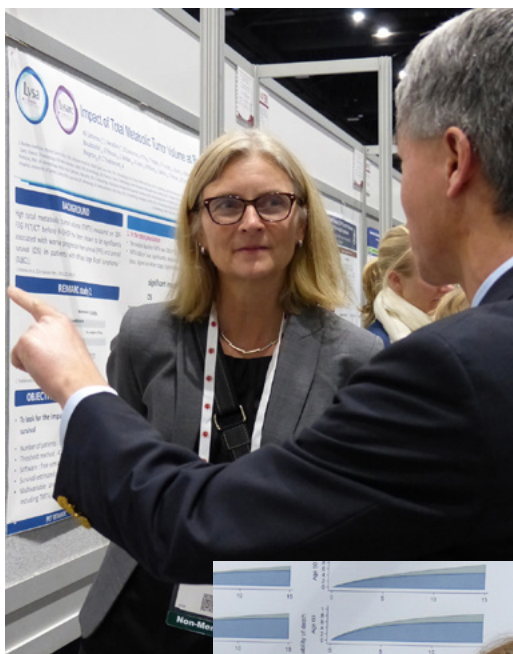
Smedby (Stockholm) har identifierat 2155 patienter som diagnostiserats med DLBCL i Sverige 2007-2014 som startade primär behandling med R-CHOP i syfte att få 6 eller 8 cykler. Analysen omfattade 5 av 6 sjukvårdsområden (70 % av alla patienter som diagnostiserats nationellt). Bland de 2155 patienter som började på R-CHOP misslyckades 399 (18,5 %) med att slutföra 6 cykler, en överraskande stor andel! 137 patienter (6,4 %) gavs endast 1 eller 2 cykler, och 262 (12,2 %) fick mellan 3 och 5 cykler. Endast 42 patienter avbröt för tidigt på grund av att de ej svarade på behandling, medan majoriteten (357 av 399 patienter, 89 %) gjorde det av andra skäl dvs toxicitet och tidig död. Patienter som inte erhöill 6 cykler var äldre (medianålder 77 mot 68 år), hade oftare WHO-PS på 2 eller mer (33 % mot 12 %), och oftare diagnostiserade med stadium IV-sjukdom (40 % mot 33 %). Antalet erhållna R-CHOP-cykler var starkt korrelerat med överlevnad. Bland patienter 65 år eller yngre varierade 5-års OS från 18 % efter < 3 cykler, till 70 % efter 3-5 cykler och 95 % efter åtminstone 6 cykler. Bland patienter över 65 år var motsvarande siffror 13 %, 44 % och 81 %. I multivariatanalys förblev ålder, dåligt PS och > 1 extranodal site förknippade med att inte slutföra 6 cykler av R-CHOP av andra orsaker än icke-respons.

Ingrid Glimelius (Uppsala) har identifierat 1385 MCL-patienter (1 009 män och 376 kvinnor) diagnostiserade

2000-2015, och studerat comorbiditeter inom 10 år före diagnos. I kohorten var 24 % < 59 år, 32 % mellan 60-69, 30 % mellan 70-79 och 14 % > 80 år. Totalt hade 606 av 1385 patienter (44 %) en eller flera comorbiditeter vid tidpunkten för diagnos, varav 388 (28 %) hade ett Charlson comorbidity index (CCI) = 2+. De vanligaste comorbiditeterna var tidigare malignitet (17 %

där prostatacancer var vanligast) och tidigare kranskärslsjukdom (14 %). Dessutom hade 9 % av patienterna diabetes, 7 % hade lungsjukdom, 3 % njursjukdom, 3 % bindvävssjukdom och 1 % hade demens. Dessutom hade 2 % en psykisk störning. Med en genomsnittlig uppföljning på 3,7 år dog 633 (46 %) patienter av lymfom. Lymfom var den vanligaste dödsorsaken bland män, oberoende av CCI. Lymfom var också den vanligaste dödsorsaken bland kvinnor med CCI = 0, medan bland döda kvinnor med CCI ≥ 1 dog ungefär hälften av patienterna på grund av andra orsaker. En CCI = 2+ associerades med sämre total

och lymfomspecifik överlevnad. Specifika comorbiditeter associerade med signifikant sämre lymfomspecifik överlevnad var hjärt- och kärlsjukdomar, bindvävssjukdom, njursjukdom, demens och psykiatriska störningar. Patienter under 70 år vid diagnos utan comorbiditeter behandlades primärt enligt NLG-MCL2/3-protokollen. Detta var dock inte fallet bland patienter i samma ålder men med CCI = 1 eller CCI = 2+ (13 av 112, 12 %).



Sara Harrysson (Stockholm) erhöill också en Abstract Achievement award för sin studie av primärt refraktärt DLBCL och första relaps, samt överlevnad bland patienter med relaps/refraktärt (R/R) DLBCL. Patienter identifierades med hjälp av det svenska lymfomregistret i 5 av 6 sjukvårdsområden. Primära CNS-lymfom och primära mediastinala B-cellslymfom uteslöts. Primär behandling med kurativ avsikt definierades som att ha börjat

behandling med antracyklinbaserad kemoterapi (mes-tadels R-CHOP). Tidigt återfall definierades som primärt refraktär sjukdom (stabil eller progressiv sjukdom vid responsbedömning) eller återfall inom ett år efter diagnos. I studiepopulationen av 3165 patienter var median-åldern vid diagnos 71 år (intervall 18 till 97). I denna kohort startade 80 % av patienterna behandling med kurativt syfte. Femårs överlevnad (OS) för patienter som behandlades med kurativt syfte var 78 % (95 % CI: 76-80) och 5 års progressions-fri överlevnad (PFS) var 60 % (95 % CI: 58-62). Patienter som erhöll icke kurativt syftande behandling eller palliativ terapi (20 %) hade en median OS på 4,7 månader (95 % CI: 3,4-5,7). Den 10-åriga kumulativa incidensen av R/R sjukdom hos patienter som behandlades med kurativt syfte var så hög som 22 % (95 % CI: 20-24)! Majoriteten hade relaps inom två år (n = 315, 60 %). Patienter med R/R sjukdom hade som väntat en dålig prognos. För patienter med tidigt återfall var medianöverlevnad från återfallsdagen 4,6 månader (95 % CI: 4,1-5,7) och 5-årig OS var 11 % (95 % CI: 8-15), medan patienter med sena återfall hade en median överlevnad av 18,0 månader (95 % CI: 13,0-24,5) och en 5-årig OS av 26 % (95 % CI: 20-33). Bland yngre patienter (≤ 70 år) var 5-årig OS vid tidigt återfall 17 % (95 % CI: 12-23) och vid sent återfall 37 % (95 % CI: 27-48).

Eva Kimby (Stockholm) har arbetat med ett nytt prognostiskt score för follikulära lymfom (FL) - PRIMA-PI - som är baserat uteslutande på två parametrar, benmärgs-engagemang och serum beta2 mikroglobulin ($\beta 2m$) för patienter behandlade med immunokemoterapi (Bachy E., Blood 2018). I denna studie analyserades patienter som enbart behandlats med rituximab $\pm$ interferon. 252

patienter klassificerades i de tre PRIMA-PI-kategorierna; högrisk = $\beta 2m > 3mg/L$, intermediärrisk = $\beta 2m \leq 3 mg/L$ med benmärgsengagemang och lågrisk = $\beta 2m \leq 3 mg/L$ utan benmärgsengagemang. PRIMA-PI verkade identifiera en sann högriskgrupp omfattande 47 patienter,

32 av dem var också högrisk enligt FLIPI, medan en större patientgrupp (n = 117) klassificerades som hög risk för FLIPI. Efter en lång uppföljningstid, median 10,6 år för de 214 patienterna (74 %) som fortfarande var levande, befanns 76 patienter (26 %) fortfarande vara utan relaps och 108 (37 %) utan behov av någon kemoterapi. Patienter med PRIMA-PI-högrisk visade en kortare TTF jämfört med PRIMA-PI intermediär- och lågrisk, medan FLIPI-riskgrupperna inte skilde sig signifikant. Den lymfomspecifika överlevnaden var relaterad till PRI-

MA-PI (log-rank $p = 0,03$), men inte till FLIPI (n.s.). Prognosen var sämre för PRIMA-PI högriskgruppen än för lågriskgruppen, även efter justering för kön, hög ålder (> 60 år), diagnos, stadium, ECOG och FLIPI-risk-grupp; TTF HR 1,82 (95 % CI 1,16-2,85, $p = 0,01$) och OS HR 2,3 (95 % CI 1,00-5,38, $p = 0,05$).

PRIMA-PI visades således vara ett giltigt prediktivt instrument för både TTF och OS och verkade mer användbart än FLIPI. Högrisk PRIMA-PI identifierade en grupp patienter (19 % av alla) med påtagligt dålig prognos. Eva berättade att hon med ledning av dessa data anser att det är tveksamt att behandla denna patientgrupp med enbart rituximabbaserad terapi.

Eva presenterade även **Sandra Lockmers** (Stockholm) poster där gruppen i en likande analys studerat prognosmodellen m7-FLIPI, som utvecklats från FLIPI-score kombinerad med ECOG och mutationsstatus avseende sju specifika gener. Denna modell har visat



sig stratifiera FL-patienter till "lågrisk" och "högrisk" med avseende på 5-årig FFS efter första linjens immunkemoterapi (R-CHOP eller R-CVP). Här kunde man inte påvisa någon skillnad i TTF eller OS hos patienter behandlade endast med rituximabaserad behandling mellan m7-FLIPI hög- och lågriskgrupperna. Mutation i EZH2-genen associerades med längre TTF ($p = 0,04$) också inom FLIPI-riskgrupperna, men inte med OS ($p = 0,63$).

Mattias Mattsson

(Uppsala) har tillsammans med statistiker beräknat den framtida förekomsten av KLL i Sverige. År 2015 var den åldersstandardiserade incidensen av KLL i Sverige ungefär 3/100 000 bland män och 1,5-2/100 000 bland kvinnor. Incidensen har varit stabil sedan 1980. Under perioden 2000 till 2015 noterades en kontinuerlig förbättring av överlevnaden. Parallellt sågs en prevalensökning på 42 % från 33,3/100 000 till 47,4/100 000, vilket motsvarade en ökning med 58 % av det absoluta antalet fall från 2954 till 4668. Nya behandlingar infördes inom < 5 år i allmän praxis. Med hjälp av denna information beräknades ett "bästa fall" scenario som tillämpade överlevnadsfrekvenser baserat på nyligen publicerade studier om nya behandlingar och antagande att den maximala andelen patienter som fick de nya läkemedlen skulle uppnås inom 5 år. Om man antar oförändrad relativ överlevnad uppskattas det leda till en 15 % ökning av punktprevalensen till 54,6/100 000 år 2025 och en ökning med 26 % till 59,5/100 000 år 2035, vilket motsvarar en ökning av det absoluta antalet fall med 28 % ($n = 5980$) och 49 % ($n = 6938$) under samma tidsperiod.

Baserat på "bästa fall" scenario uppskattades en 21 % ökning av punktprevalensen till 57,3/100 000 år 2025

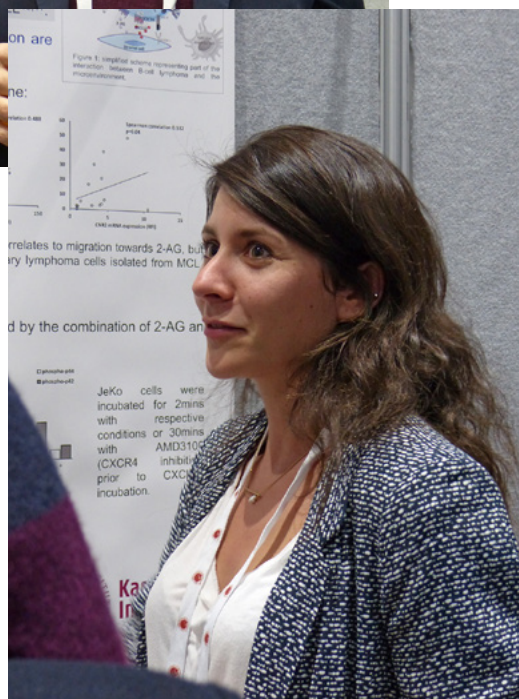
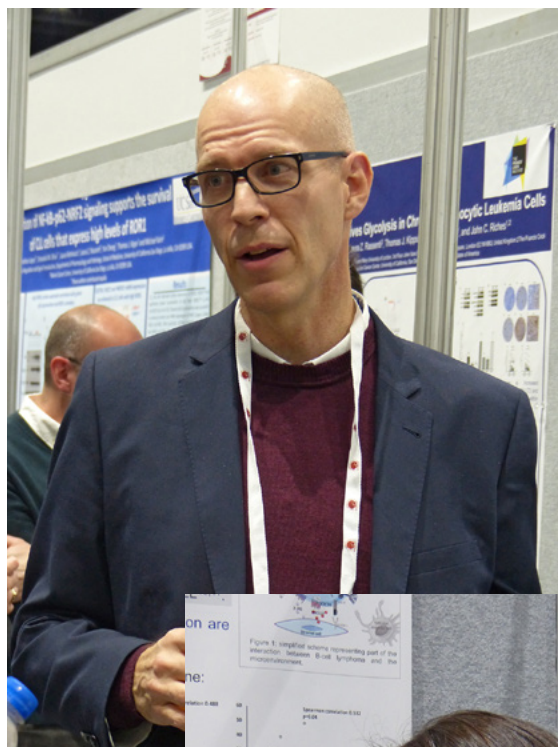
och en ökning med 45 % till 68,9/100 000 år 2035. Detta motsvarar en ökning av det absoluta antalet fall under samma period med 35 % ($n = 6280$) respektive 72 % ($n = 8016$). Dessa fynd har givetvis viktiga konsekvenser för hälsoekonomi och planering.

Magali Merrien's (Stockholm)

forskning handlar om cannabinoidreceptorer (CB), som överuttrycks i de flesta fall av MCL och KLL jämfört med normala B-celler. CB är membranbundna receptorer som överför signaler från mikromiljö till celler. Chemokinreceptorn CXCR4 är en av de mest uttryckta kemokinreceptorerna vid MCL och KLL. 2-arakidonoylglycerol (2-AG, CB1/CB2 endogen ligand) och CXCL12 (CXCR4-ligand) syntetiseras och

utsöndras av stromaceller i benmärgen. Denna studie undersökte möjligheten av interaktion mellan CB och CXCR4 i MCL- och KLL-celler. 2-AG inducerade kemotaxis i 11/15 MCL och CLL-prover. I JeKo blockerades 2-AG-inducerad migration av en CB2-antagonist, vilket tyder på att signalering via CB2 är involverad. När de primära cellerna utsattes för migration mot CXCL12 observerades två mönster av kemotaxis. Det första mönstret sågs i 7/15

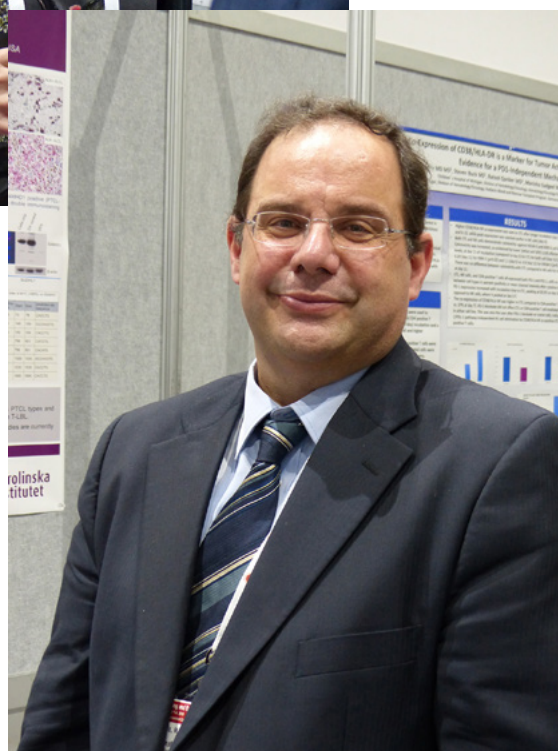
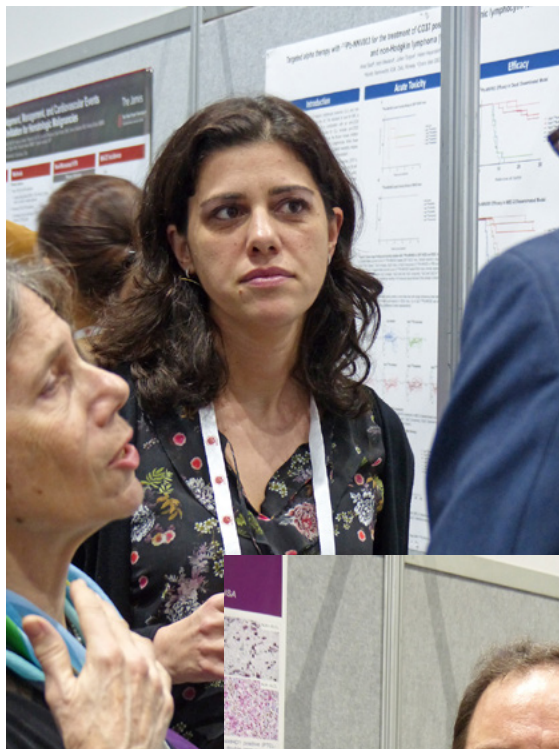
prov som migrerade mot CXCL12. I dessa prover inhiberades migration när 2-AG kombinerades med CXCL12. Den andra typen av respons observerades i 8/15 prover, dessa prover migrerade inte mot CXCL12 men kemotaxis förstärktes genom att kombinera 2-AG och CXCL12. MCL och CLL-prover uttryckte variabla mRNA-nivåer av CB1 och CB2, och alla uttryckte CXCR4 med mRNA- och proteinnivåer som inte skilde varken mellan de två sjukdomarna eller mellan de två migrationsgrupperna. När alla 15 prover kombinerades, korrelerade CB1-mRNA-nivåer, men inte CB2-mRNA, med kemotaxis mot



CXCL12. Resultaten indikerar en ny väg som reglerar kemotaxis vid MCL och KLL, vilket medför cross-talk mellan CB och CXCR4. Det faktum att kapaciteten att internalisera CXCR4 förblev intakt efter inkubation med 2-AG antyder att den reducerade CXCL12-medierade migrationen när 2-AG kombinerades kan bero på en försämrad nedströms signalering i lymfoceller.

Marzia Palma

(Stockholm) har fortsatt att studera de förändringar som inträffar i perifera mononukleära cellerna (PBMC) under långvarig behandling med ibrutinib vid R/R KLL. Efter en initial ökning av cirkulerande KLL-celler på grund av omfördelningslymfocytos uppstod en gradvis reduktion under behandling som blev signifikant vid vecka 16 ($p < 0,005$). CD8⁺-celler började minska vid vecka 10 ($p = 0,02$) och normaliserades vid 12 månader. Å andra sidan minskade CD4⁺-T-cellerna, som vid behandlingsstart inte skilde sig signifikant från kontroller, gradvis från vecka 16, och nådde vid 24 månader nivåer under normala ($p = 0,02$). Minskningen av CD8⁺-celler korrelerade med minskning av KLL-celler ($r = 0,45$, $p < 0,0001$), och korrelationen mellan antalet CD4⁺-celler och KLL-celler var ännu mer signifikant ($r = 0,66$, $p < 0,0001$). Under behandlingen minskade både Th1- och Th2-celler. Th1 normaliserades vid 12 månader, medan Th2-celler minskade under normala nivåer vid 12 månader ($p = 0,006$). Den starkaste direkta korrelationen var mellan minskningen av Th1-celler och KLL-celler ($r = 0,68$, $p < 0,0001$). Under behandlingen minskade NK-celler och även Tregs (CD4⁺/CD25⁺/CCR4⁺/CD127^{low}). Sammanfattningsvis korrelerades minskningen av tumörbördan direkt med reduktion av alla T-cellsundergrupper, men mest signi-



fikant med de som är involverade i antitumörimmunförsvaret, dvs CD8⁺-celler och Th1-celler.

George Rassidakis (Stockholm) presenterade Pedro Farrajota Neves da Silvas poster om SAM domain and HD domain 1 (SAMHD1) –proteinet, som är ett

deoxynukleosidtrifosfat (dNTP) trifosfohydrolas, som ursprungligen har beskrivits begränsa humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) i vissa celltyper. Mutationer av SAMHD1-gen har identifierats som förmodade "driver mutations" vid KLL, resulterande i minskade SAMHD1-mRNA- och proteinnivåer. Den aktuella patientkohorten inkluderade 64 PTCL av olika histologiska typer som diagnostiserades och behandlades vid Karolinska Universitetssjukhuset. En kontrollgrupp av 4 reaktiva lymfkörtlar och 2 reaktiva tonsiller ingick i studien för jämförelse.

SAMHD1-protein uttrycktes i reaktiva T-celler och histiocyter (CD68⁺) i alla reaktiva lymfoida vävnader med stark färgningsintensitet. SAMHD1 uttrycktes differentiellt bland PTCL-subtyper i allmänhet med svagare färgningsintensitet jämfört med normala T-celler och histiocyter. Denna var positiv i alla angioimmunoblastiska T-cellslymfom (AITL), 67 % av PTCL-NOS, 45 % av ALK⁺ ALCL, 20 %

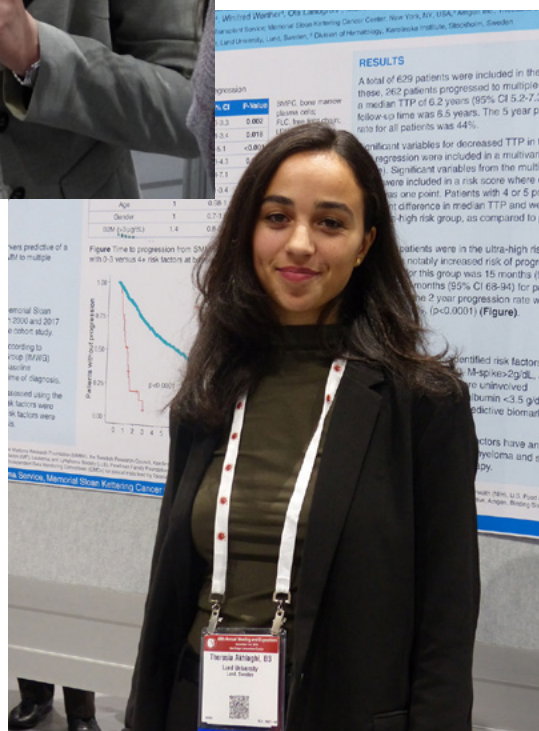
av ALK⁺ ALCL och ingen av T-lymfoblastiska lyfom. Bland de SAMHD1-positiva fallen varierade andelen positiva lymfoceller från 0 till 100 % och dess högsta median observerades vid AITL. SAMHD1-uttryck korrelerades omvänt med CD30-uttryck. Inga signifikanta samband mellan SAMHD1-nivåer och andra klinikopatologiska parametrar eller kliniska resultat (EFS eller OS) hittades. Dock var antalet patienter som analyserades i varje histologisk subtyp begränsat.

Agata Magdalena Wasik (Stockholm) studerar också SAMHD1, i detta arbete vid MCL och dess eventuella association till kliniska resultat, särskilt hos patienter som fick Ara-C som en del av induktion före ASCT. Co-färgning med CD20 i en heterogent behandlad kohort av MCL (n = 104) uppvisade en stor variation mellan fallen (median 73 %, intervall: 0,4 % -99,6 %) och färgningsintensiteten var lägre än i T-celler. Sextio-två/104 prover utvärderades också för SOX11-uttryck och procentandelen SOX11-positiva celler korrelerades med SAMHD1-uttryck (korrelationskoefficient 0,27, $p = 0,036$). Analys av mRNA-uttryck av SAMHD1 och SOX11 i flödescytometri-sorterade primära MCL-celler (n = 19) visade en trend för korrelation (korrelationskoefficient 0,45, $p = 0,053$). Nedreglering av SOX11 av siRNA förändrade emellertid inte uttrycket för SAMHD1, och inte heller förändrade nedreglering av SAMHD1 med siRNA uttrycket av SOX11. Vidare undersöktes sambandet med SAMHD1 uttryck och kliniska och patologiska parametrar i denna kohort, men man fann ingen korrelation med OS, blastoid morfologi, proliferation (% Ki67 + tumörceller) eller p53 positivitet (> 20 % positivt färgade celler). Slutligen undersöktes en kohort av patienter behandlade inom de nordiska MCL2- och MCL3-protokollen (n = 51) för SAMHD1-uttryck. Distributionen av SAMHD1-uttryck var annorlunda i denna kohort (median 34,9 %, intervall: 2,2 % -97,1 %; $p = 0,0019$). Överlevnadsanalys visade en trend för bättre PFS och OS hos patienter med höga (> 75 % SAMHD1-positiva celler) och låga (< 25 % positiva celler) SAMHD1, även om skillnaderna inte var signifikanta (Kaplan-Meier med log rank test, $p = 0,053$).



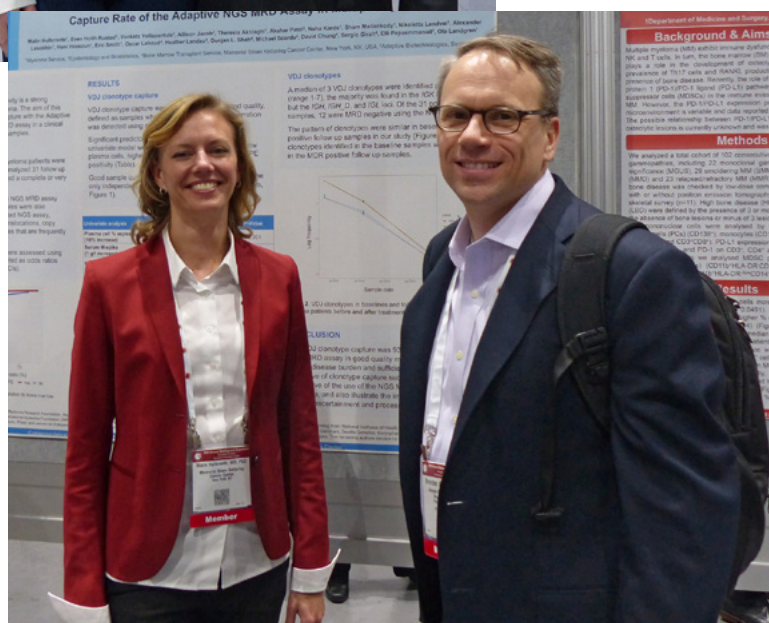
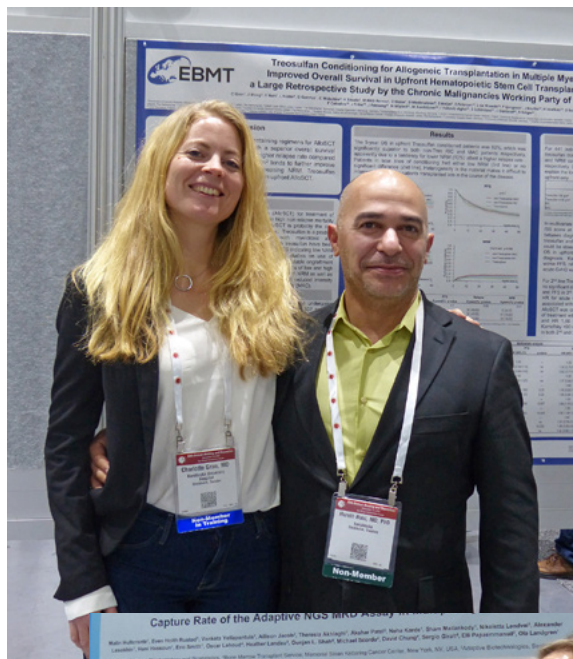
Myelom

Theresia Akhlaghi (Lund) har varit på Memorial Sloan Kettering (MSKCC) och gjort ett arbete under läkarutbildningen i syfte att ytterligare identifiera ultrahöga riskbiomarkörer som förutsäger en hög progressionshastighet från smouldering MM till behandlingskrävande MM. Totalt 444 patienter inkluderades i studien. Median uppföljningstid var 78 månader. Under studietiden utvecklade 215 (48 %) patienter aktiv MM sjukdom, med en median TTP på 72 månader. I multivariatanalys förutspåddes en minskad TTP av plasmaceller i benmärg > 20 % (HR 2,5, 95 % CI 1,6-3,9), M-komponent > 2g/dl (HR 3,2, CI 1,9-5,5), FLC-kvot > 18 (HR 1,8, CI 1,1-3,0), albumin < 3,5 g/dl (HR 3,9, CI 1,5-10,0) och subnormala nivåer av 2 icke involverade immunglobuliner (HR 2,3, CI 1,2-4,3). Totalt 12 patienter hade 4 eller 5 av riskfaktorerna från den multivariata modellen, 8 av



aktiv MM sjukdom och inom 2 år progredierade 91 % av patienterna. Av patienter med mindre än 4 riskfaktorer progredierade 19 % inom de första 2 åren till aktiv MM sjukdom. Patienter med 4 eller 5 av dessa riskfaktorer representerar således en ny högriskgrupp som utvecklas till aktiv sjukdom inom 2 år och utvidgar definitionen av ultrahögrisk-SMM. Sådana patienter bör anses ha MM som kräver behandling redan vid diagnos.

Charlotte Gran (Stockholm) har intresserat sig för treosulfan som är ett proläkemedel av ett bifunktionellt alkylerande medel som har både myelotoxiska och immunosuppressiva egenskaper. I den nu aktuella studien har man analyserat resultaten av treosulfan med låg respektive hög dos på OS, RFS, återfall och NRM, samt resultat av behandling med Treosulfan jämfört med icke-Treosulfan reducerad intensitetskonditionering (RIC) och icke-Treosulfan myeloablativ konditionering (MAC). En retrospektiv analys av 4544 patienter med MM som genomgått AlloSCT mellan 2008-2016 rapporterade till EBMT dataregistret har gjorts. Av 537 patienter som fick behandling med treosulfan kunde dosens påverkan analyseras hos 441. Trehundratjugo-sju patienter fick en totaldos på $> 36\text{g}/\text{m}^2$ och $114 \leq 36\text{g}/\text{m}^2$. Dessa patienter jämfördes med 2830 patienter som fick RIC och 1177 som mottog MAC utan treosulfan i konditioneringen. 1103 patienter transplanterades som led i första linjens behandling och 3441 patienter i senare linjer efter återfall/progression. 5-årig OS hos förstalinjens treosulfan-konditionerade patienter var 62 %, vilket var signifikant överlägset jämfört både med icke-Treo RIC och MAC-patienter. Detta orsakades av en tendens till lägre NRM (10 %), om än med en högre återfallsfrekvens. Heterogenitet i materialet gör det svårt att tolka resultaten hos patienterna som transplanterats senare i sjukdomsförloppet. En högre total treosulfandos, $> 36\text{g}/\text{m}^2$, visade en tendens till förbättrad OS och RFS jämfört med



lägre dosen treosulfan och jämfört med RIC respektive MAC. I multivariatanalys av transplanterade patienter, med en modell justerad för ISS vid diagnos, ålder, Karnofsky, respons vid AlloSCT, intervall mellan diagnos och transplantation, givartyp och donator-patient match avseende kön, behöll treosulfan och RIC betydelse för OS, HR 0,57 ($P = 0,006$) och RFS, HR 0,65 ($P = <0,005$) vid förstalinjens behandling. För 2: a linjen var Treosulfan RFS signifikant sämre, HR 1,46 ($P = <0,005$), medan det inte fanns någon signifikant skillnad för OS mellan konditioneringsregimer i 2: a eller för OS och RFS i 3: e linjen.

Malin Hultcrantz (New York) intresserar sig för MRD vid myelom mätt med NGS och andra tekniker. NGS VDJ-analysen som utvecklats av Adaptive Biotechnologies riktar sig mot alla teoretiska kombinationer av VDJ-sekvenser och har använts i flera stora randomiserade studier i multipelt myelom. Den rapporterade ~80 % förmågan att hitta avvikelser för den första versionen av Sequenta/Adaptive 1.3-analysen begränsade möjligheten att spåra MRD

status post behandling. Analysen har nyligen uppdaterats och validerats för att öka upptäckt av somatisk hypermutation. I den nu aktuella undersökningen identifierades 147 patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM, $n = 101$) eller R/R myelom (RRMM, $n = 46$) vid MSKCC och inkluderades i studien. Vid benmärgsprov sorterades patientprover för mononukleära celler och en subgrupp prover sorterades för CD138 + plasmaceller. Lagrade benmärgsprover från dessa patienter genomgick DNA-extraktion och sekvenserades med Adaptive NGS VDJ-analysen. Samma prover sekvenserades även för genomiska händelser med användning av MSKCC:s interna NGS-panel myTYPE. myTYPE fångar de vanligaste somatiska mutationerna,

förändringar i kopiaantal och IGH-translokationer. Den totala upptäcktsfrekvensen för en unik VDJ-sekvens var 80 %, 75 % i NDMM-prov och 89 % i RRMM-prov. VDJ upptäckt i prover som var myTYPE-positiva, t.ex. prover med minst en genomisk aberration detekterad av myTYPE, var 94 %. I univariatanalys var ORs för detektering av en klonal VDJ-sekvens 1,8 (95 % CI 1,3-2,5) och 1,5 (1,2-1,9) för varje 10 % ökning av plasmaceller i benmärgsaspirat respektive biopsi. För varje 1g/dL ökning av M-komponenten var OR för VDJ-upptäckt 1,6 (1,2-2,2). I multivariatanalys visade sig myTYPE-positivitet vara en oberoende prediktor för VDJ-upptäckt, med en OR av 4,9 (1,6-18,4, $p = 0,009$) för myTYPE-positiva prover. Resultaten stöder användningen av denna NGS VDJ analys vid multipelt myelom, men illustrerar också vikten av optimal provtagning och hantering.

Ola Landgren (New York) medverkade till över 20 presentationer på årets möte, varav flera muntliga, vilket ytterligare framhäver det framgångsrika myelomprogrammet på Memorial Sloan Kettering. En studie handlade om behandlingsnaiva patienter med MM som behandlades med 8 cykler (28 dagars cykler) med carfilzomib 20/36 mg/m² IV dag 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomid 25 mg dag 1-21 och dexametason 20/10 mg IV/PO-dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Transplantationskandidater genomgick stamcellsskörd efter ≥ 4 cykler och fortsatte sedan KRd behandling (dvs utan autolog stamcellstransplantation (ASCT)). Efter 8 cykler av KRd fick patienterna 2 års underhåll med lenalidomid 10 mg på dag 1-21. 45 patienter som uppfyllde inklusionskriterier rapporterades (60 % män, 42 % ≥ 65 år, 40-89 år, Isotyper: 51 % IgG kappa, 16 % IgG lambda, 13 % IgA kappa, 9 % IgA lambda, 9 % fri kappa och 4 % fri lambda, 33 % cytogenetik med hög risk, del (17p), t (4; 14), t (14; 16) eller t(14; 20)). Medianuppföljningen var 5,7 år. ORR var 97,8 % (95 % konfidensintervall (CI): 88,2-99,9 %) med en medianduration av svar på 65,7 månader (95 % CI: 55,6- ej uppnådd). Noterbart var att 28 av de 45 patienterna (62,2 %) uppnådde MRD-negativ CR, och durationen av MRD-negativ CR observerades upp till minst 70 månader med en median varaktighet över 4 år (52,4

månader, 95 % CI: 35,3-61,6 månader). Dessutom var median TTP över fem och ett halvt år (67,3 månader, 95 % CI: 51,0-) och median OS var NR, men vid 80 månader var 84,3 % av patienterna fortfarande levande. Viktigt är att dessa djupa svar med MRD-negativ CR och långa progressionsfria perioder observerades oavsett åldersgrupp eller cytogenetisk riskprofil. Toxicitet har tidigare rapporterats och var generellt hanterbara utan grad ≥ 3 neuropati eller död på grund av toxicitet. Med anledning av dessa resultat med KRd-r ifrågasätter MSK-CC gruppen användningen av ASCT för alla patienter i förstalinjens behandling. Den observerade median TTP på 67 månader är cirka 17 månader längre än publice-

rade data med användning av bortezomib, lenalidomid och dexametason med ASCT (Attal et al. NEJM 2017).

En annan analys var en prospektiv utvärdering av effekt och preliminära toleransdata för patienter som fick KRd eller VRd som frontlinjeterapi i studien från Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) - Clinical Outcomes in MM to Personal Assessment of Genetic Profile (CoMMpass). CoMMpass är en prospektiv observationsstudie genomförd sedan 2011 av MMRF. Första linjens behandling valdes av ansvarig läkare men måste inkludera en proteasomhämmare och/eller immunmodulerande

läkemedel. I den aktuella analysen utvärderades effekt och orsakerna till avbrytande av behandlingen bland patienter som fick KRd eller VRd som förstahandsbehandling. KRd-patienter matchades med VRd-patienter baserat på faktorer vid diagnos inklusive ålder, kön, ISS och njurinsufficiens som kovariater. Totalt 609 utvärderade patienter fick första linjen KRd ($n = 149$) eller VRd ($n = 460$). Av dessa matchades 149 KRd-patienter och 149 VRd-patienter enligt baslinjestatus. Med median uppföljning av 11,5 månader för KRd och 41,9 månader för VRd var 12-månaders EFS 95 % (95 % CI 90-99 %) för KRd jämfört med 84 % (78-90 %) för VRd (12-månaders HR, 0,28; 95 % CI, 0,10-0,75; $p = 0,0043$). Vid 12 månader hade 87 % (95 % CI, 81-93 %) av KRd-patienter mot 68 % (95 % CI, 60-76 %) av VRd-patienter ett partiellt svar eller bättre ($p = 0,0029$) och 35 % (95 % CI, 25-45 %) av KRd-patienter mot 14 % (95 % CI, 8-20 %)



av VRd-patienter uppnådde ett fullständigt svar eller bättre ($p = 0,0054$). Behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 3,4 % för varje arm.

I en klinisk fas II-studie använder MSKCC KRd i kombination med daratumumab (DKRd) och behandlings-svaret utvärderas med omfattande korrelativ vetenskap inklusive parallell benmärgsbaserad och blod-baserad MRD-mätning, tillsammans med målinriktad DNA-sekvensering av baslinje benmärgsprover. Primär slutpunkt är att utesluta endast 60 % MRD-negativitet och sträva mot att uppnå 80 % MRD negativitet. Två kohorter med olika karfilzombiddosering utforskas. Sammantaget tolererades DKRd-terapi i kohort 1 väl och hade

liknande toxicitetsprofil som KRd. Grad > 3 biverkningar var hypotoni, muskuloskeletal problem, ryggsmärta, dyspné, lunginfektion och febril neutropeni. Hos de få patienterna som hittills har analyserats har man noterat mycket impo-nerande MRD negativa resultat.



Varia

Rick Kapur (Lund) hade en mycket intressant presentation om transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI), ett syndrom med uttalde andningsbesvär som utvecklas inom 6 timmar efter blodtransfusion. Det är den främsta orsaken till transfusionsrelaterade dödsfall och patogenesen är komplex. I de flesta fall är anti-leukocytantikroppar närvarande i den transfunderade blodprodukten som i kombination med mottagare med predisponerande riskfaktorer såsom inflammation, anses vara inblandade i uppkomsten av TRALI. Tyvärr finns inga terapier tillgängliga för TRALI. Osteopontin (OPN) är ett extracellulärt matrixprotein med flera biologiska funktioner. OPN är inblandad i normala fysiologiska processer, såsom cellmigration och adhesion, men har också blivit involverat i ett brett spektrum av sjukdomstillstånd, inklusive cancer, ateroskleros, glomerulonefrit och flera kroniska inflammatoriska sjukdomar. OPN uppregleras vid platsen för inflammation. Man utnyttjade en tidigare etablerad murin TRALI-modell (Kapur et al, Blood 2017), där C57BL/6-möss primas med en låg dos lipopoly-

sackarid (LPS) och utarmas på sina CD4 + T-celler in vivo följt av injektion av anti-MHC klass I antikroppar. TRALI-svaret analyserades efter 90 minuter genom analys av lungödem (lung-våt-till-torrviktsförhållanden, W/D) och halterna av lungneutrofiler. Wildtype (WT) möss led av antikroppsmedierad TRALI jämfört med obehandlade naiva möss. Däremot var C57BL/6 OPN-knock-out-möss resistent mot antikroppsmedierad TRALI-induktion eftersom de inte visade någon signifikant ökning av lung-W/D-nivåer eller pulmonella PMNs jämfört med obehandlade naiva OPN-knock-out-möss. Administrering av renat rekombinant OPN under TRALI-induktion i C57BL/6 OPN-knock-out-möss inducerade signifikant en TRALI-reaktion. In

vivo-blockering av OPN i WT-möss med en anti-OPN-antikropp demonstrerade minskad lung-W/Ds jämfört med behandling med en isotypantikropp (4,48 vs 4,69, $p < 0,05$). Det OPN-blockerande svaret under TRALI associerades med en minskad nivå av pulmonell PMN-ackumulation jämfört med behandling med en isotypanti-

kropp (14 % vs 34 %, $p < 0,0001$). Sammantaget indikerar dessa data att OPN är en ny patogen faktor som förstärker antikroppsmedierad murin TRALI genom stimulering av PMN-migration mot lungorna oberoende av MIP-2. Användning av en anti-OPN-antikropp skulle kunna vara en terapeutisk möjlighet att utforska för att bekämpa denna allvarliga, skadliga komplikation av blodtransfusion.

Agatheeswaran Subramaniam (Lund) har arbetat med att få en bättre förståelse för de gener och vägar som reglerar hematopoetiska stamcellers (HSCs) självförnyelse, i syfte att utveckla optimala kulturförhållanden där HSC kan utökas för klinisk nytta. Lysin-specifikt histon-demetylas 1A (LSD1), även känt som lysin (K) -specifikt demetylas 1A (KDM1A), reglerar genuttryck genom att specifikt eliminera di- och monometylgrupper på H3-lysin K4- och K9-rester. Studier hos möss har visat att nedreglering av LSD1 resulterar i en expansion av HSPC. En komplett knock-out av LSD1 resulterar emellertid i pancytopeni och en dramatisk minskning av HSPCs. För att utvärdera

effekten av LSD1-inhibering har gruppen behandlat UCB CD34 + -celler med tre olika LSD1-hämmare (2-PCPA, GSK-LSD1 och RN1). Man kvantifierade EPCR som är en pålitlig cellytmarkör för att spåra UCB-härledda HSCs under in vitro-kultur. Behandling med antingen 2-PCPA eller GSK-LSD1 resulterade i en mer än 10-faldig ökning av CD34 + EPCR + -celler jämfört med kontroller. 2-PCPA förändrade inte signifikant celldelningshastigheten hos de odlade CD34 + -cellerna jämfört med DMSO-kontroller, vilket tyder på att expansionen av CD34 + EPCR + -celler inte beror på ökad proliferation och att LSD1-inhibering i stället kan förhindra differentiering av de omogna HSPC:erna. För att ytterligare utforska detta kartlades de tidiga transkriptionsförändringar som utlöstes av 2-PCPA i HSCs genom att använda genuttrycksprofilering av CD34 + CD38-CD45RA-CD90 + celler efter 24 timmars kultur med eller utan 2-PCPA-behandling. Gener som motsvarar UCB och fosterlever-HSCs var signifikant berikade vid 2-PCPA-behandling



jämfört med DMSO-kontroll. Detta tyder på att 2-PCPA faktiskt begränsar differentiering och bevarar HSC-tillståndet under ex vivo-odling. Slutligen uppmättes frekvensen av funktionella HSCs i DMSO och 2-PCPA-behandlade odlingar med användning av begränsande utspädningsanalys (LDA). LDA utfördes genom transplantation av 4 doser (dag 0 ekvivalenter av 20000, 1000, 300 och 100 CD34 + -celler) av DMSO och 2-PCPA behandlade odlingar i subletalt bestrålade NSG möss. Humant CD45 + cell-engraftment i benmärgen analyserades 18 veckor post transplantation. Kulturer behandlade med 2-PCPA visade en 5-faldig högre halt av långvariga repopulerande celler jämfört med DMSO-kontrollen. Således hade de 2-PCPA-behandlade odlingarna signifikant förbättrade HSC-tal. För närvarande undersöks möjligheterna att använda LSD1-hämmare i kombination med andra kända modifierare av HSC-expansion.

Jan Samuelsson, redaktör

AML-vårdprogrammet uppdaterat

Det nationella vårdprogrammet för AML har under 2018 genomgått en "medelstor" uppdatering vilken godkändes av RCC-samverkan vid möte 21/11 2018. De två viktigaste förändringarna jämfört med föregående version (sept.2016) är:

1. Next-generations-sequencing (NGS) med genmutationspanel bör ingå i primärutredningen av alla patienter med AML utom i de fall behandlingsintentionen är rent palliativ.
2. Hos patienter under 70 år med FLT3-positiv AML rekommenderar vi tillägg av kinashämmaren midostaurin (Rydapt) i induktions- och konsolideringsbehandlingen.

VENCLYXTO® – NY UTÖKAD INDIKATION GODKÄND FÖR BEHANDLING AV KLL

Den nya indikationen för VENCLYXTO:

VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO är sedan tidigare indicerat och subventionerat för behandling i monoterapi 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.

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 dositreringsfasen 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 13 december 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.

Viktiga resultat med autolog stamcellstransplantation vid MS

Akademiska sjukhuset i Uppsala har tillsammans med forskare i Chicago, Sheffield och Sao Paolo genomfört en randomiserad studie mellan HSCT och sjukdomsmodifierande behandling (DMT) vid skovvis förlöpande MS (relapsing/remitting MS, RRMS). De flesta patienter som har multipel skleros (omkring 85 %) lider av denna form av sjukdomen. Studien har i Uppsala letts av **Joachim Burman** och **Jan Fagius** vid Institutionen för neurovetenskap och **Kristina Carlson** vid Hematologiska kliniken.

Mellan 20 September 2005 och 7 juli 2016 randomiserades totalt 110 patienter med RRMS som hade haft minst 2 återfall under behandling med DMT under det föregående året och ett funktionsscore sk EDSS på 2,0 till 6,0. EDSS ger poäng 0-10 där 10 = värsta neurologiska funktionshinder. Patienterna skulle vara mellan 18 till 55 år. Slutlig uppföljning inträffade i januari 2018 och databasen låstes i februari 2018. Behandling gavs i form av HSCT med cyklofosfamid-konditionering (50 mg/kg dag -5 till -2) och antitymocyoglobulin från kanin (0,5 mg/kg dag -5, 1 mg/kg dag -4 samt 1,5 mg/kg dag -3 till -1, n = 55). Patienterna fick iv cefalosporin från dag 0 och vid feber lades vancomycin till. Profylax med aciclovir gavs under ett år, flukonazol gavs från dag +2 och trim-sulfa eller inhalerat pentamidin gavs efter trombocyttag, båda i 3 månader. Den andra gruppen gavs DMT med högre effekt eller en annan klass än DMT som givits under föregående år (n = 55). Primär endpoint var sjukdomsprogression, definierad som en EDSS-poängökning efter minst 1 år med 1,0 poäng eller mer (minimal kliniskt viktig skillnad, 0,5) vid 2 utvärderingar 6 månader från varandra, med skillnader i tid till progression uppskattat som HR. Noterbart är att man screenade 926 patienter varav 816 exkluderades från studien framför allt på grund av för få relaps (n = 485), primärt eller sekundärt progredierande sjukdom (n = 270), EDSS > 6 (n = 207) och fel ålder (n = 170). Av 55 patienter randomiserade till HSCT genomfördes behandlingen hos 52, medan 2 befanns ha progredierande MS och en infektioner. Samtliga patienter i kontrollgruppen gavs den allokerade behandlingen. 73 patienter (66 %) var kvinnor, medelåldern var 36 år (SD 8,6).



Av 110 randomiserade patienter kunde 98 utvärderas vid 1 år och 23 utvärderades årligen i 5 år (median uppföljning, 2 år, medel 2,8 år). Sjukdomsprogression inträffade hos 3 patienter i HSCT-gruppen och 34 patienter i DMT-gruppen. Mediantid till progression kunde inte beräknas i HSCT-gruppen på grund av för få händelser, medan den var 24 månader i DMT-gruppen (HR 0,07; 95 % CI, 0,02-0,24; $p < 0,001$). Under det första året minskade genomsnittliga EDSS-poäng (= förbättrades) från 3,38 till 2,36 i HSCT-gruppen och ökade (= förvärrades) från 3,31 till 3,98 i DMT-gruppen (mellangrupsmedeldifferens, -1,7, 95 % CI, -2,03 till -1,29; $p < 0,001$). I den lilla grupp som kunde följas upp till 5 år sågs en försämring av EDSS hos 9,7 % av patienterna i HSCT gruppen och hos 75,3 % i DMT gruppen. Det noterades inga dödsfall i någon av grupperna och inga patienter som behandlades med HSCT utvecklade icke-hematopoetisk toxicitetgrad 4 (såsom hjärtinfarkt, sepsis eller andra invalidiserande eller potentiella livshotande händelser). Frekvensen infektioner/år skiljde sig inte mellan grupperna. Livskvalitetsanalyser visade att QoL signifikant ökade i HSCT gruppen jämfört med de DMT behandlade patienterna.

Författarna konkluderar att icke-myeloablative HSCT jämfört med DMT resulterar i en förlängd tid till sjukdomsprogression. Man anser att ytterligare forskning behövs för att reproducera dessa fynd och för att bedöma långsiktiga resultat och säkerhet (Burt RK et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2019;321:165-174).

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

NINLARO® (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex:^{†1}
~6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
~12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{†1}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{§4}
- En kapsel en gång i veckan.^{p1}



*Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom [†]len = lenalidomid, dex = dexametason ^{†1}1,9 mån för placebo+len+dex.¹ [§]47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen.² ^pDoseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

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

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

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



Avhandlingar

Hani Abdulkadir Ali (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Exploring the role of epigenetic alterations in myeloid malignancies with focus on drug response".

Huvudsyftet med denna avhandling var att utforska rollen av epigenetiska förändringar vid systemisk mastocytos (SM), myelodysplastiska syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML).

I delarbete I utfördes den första studien som har globalt utvärderat de epigenetiska effekterna av Azacytidin (Aza) på MDS-benmärgsstamceller genom analys av genuttryck (RNA seq), DNA-metylering (Illumina 450k) och histon-modifieringar H3K18ac och H3K9me3 (ChIP seq). Aza inducerade en generell ökning av genuttryck med 924 signifikant uppreglerade gener, men denna ökning visade ingen korrelation med förändringar i DNA-metylering eller H3K18ac och endast en svag association med förändringar i H3K9me3. Ett intressant fynd var aktivering av transkript innehållande 15 endogena retrovirus (ERV) som bekräftar tidigare cellinjestudier. DNA-metylering minskade måttligt i 99 % av alla gener, med en median p-värde reduktion av 0,018. De mest uttalade effekterna sågs i heterochromatin. Aza-inducerad hypometylering korrelerade signifikant med förändring i H3K9me3. Mönstret av H3K18ac och H3K9me3 uppvisade stora skillnader mellan patienter och friska kontroller utan något konsekvent mönster inducerat av Aza. Slutsatsen blev att den markerade induktionen av genuttryck endast delvis kan förklaras av epigenetiska förändringar och att aktivering av ERV kan bidra till de kliniska effekterna av Aza vid MDS.

I delarbete II studerades systemisk mastocytos (SM) där över 90 % av patienterna bär D816V-punktmutationen i KIT-receptorn som gör denna receptor konstitutivt aktiv. Gruppen utvärderade känsligheten hos primära mastceller (MC) och mastcellinjer HMC1.2 (D816V-muterad), ROSA (KIT WT) och ROSA (KIT D816V) celler för histon deacetylaserinhibitor (HDACi) behandling. Man fann att av fyra HDACi var suberoylanilidhydroxamsyra (SAHA) den mest effektiva för avdödande av muterad MC. SAHA nedreglerade KIT, vilket följdes av omfattande MC-apoptos. Primära SM-patient MC odlade ex vivo var ännu mer känsliga för SAHA än HMC1.2-celler, medan primära MC från friska försökspersoner påverkades mindre. Det fanns en korrelation mellan celldöd och SM-sjukdomens svårighetsgrad, där celldöd var mer uttalad vid aggressiv SM, med nästan 100 % celldöd hos MC från en mastcellsleukemipatient. Vidare påverkades ROSA (KIT D816V) mer av HDACi än ROSA



(KIT WT) celler. Med användning av ChIP qPCR påvisades att nivån av det aktiva kromatin märket H3K18ac /H3 minskade signifikant i KIT-regionen. Denna epigenetiska "silencing" sågs endast i KIT-regionen och inte i kontrollgener uppströms och nedströms KIT, vilket indikerar att nedreglering av KIT utövas genom specifik epigenetisk "silencing". SAHA kan således vara av värde som specifik behandling för SM, fastän den specifika verkningsmekanismen kräver ytterligare undersökningar.

I delarbete III undersöktes selenföreningar som har föreslagits som lovande kemoterapeutiska medel med föreslagna epigenetiska effekter, men mekanismerna och nedströmseffekterna är ännu inte undersökta. Här bedömdes effekterna av den oorganiska selenförening selenit och den organiska formen metylselenin acid (MSA) i en leukemicellinje K562, på aktiva (histon H3 lysin 9 acetylering, H3K9ac och histon H3 lysin 4 tri-metylering, H3K4me3) och repressiva (histon H3 lysin 9 tri-metylering, H3K9me3) histonmärken. Både selenit och MSA hade stora effekter på histonmärken, men effekterna av MSA var mer uttalade. Genontologi analys avslöjade att selenit påverkas gener involverade som svar på syre och hypoxi, medan MSA påverkade distinkta genuppsättningar associerade med

celladhesion och glukokortikoidreceptorer, vilket också var uppenbart av den globala genuttrycksanalysen med användning av RNA-sekvensering. Korrelationen till adhesion funktionellt bekräftas av en betydligt försvagad förmåga hos MSA-behandlade celler att fästa till fibronektin och kopplat till minskat uttryck av integrin beta 1. Ett slående minskning av cellulär adhesion bekräftades även i primära patient AML-celler. Nya strategier för att öka cytotoxiciteten hos kemoterapeutiska läkemedel genom att störa interaktionen mellan leukemiska och stromala celler i benmärgen är av ökande intresse, och organiska selenföreningar som MSA kan vara lovande kandidater för detta.

Syftet med studie IV var att undersöka den exakta verkningmekanismen för HDACi (SAHA) effekter på D816V-muterade HMC-1,2-mastceller. SAHA-behandling inducerade globala transkriptionella och kromatinförändringar på muterade mastceller. Det repressiva kromatinmärket förändrades dock inte signifikant på global nivå, men båda

de aktiva märkena minskade signifikant globalt vid SAHA-behandling. Vid bedömningen av de globala effekterna på transkriptomen avslöjade genontologianalysen att många starkt nedreglerade gener befann sig i signalkaskaden nedströms om KIT. Gruppen fortsatte att undersöka förändringar i promotorregionen för KIT och en region upp till 1000 kb uppströms KIT-genen. Detta resulterade i identifikation av sex transkriptionsfaktorer - TAL1, MZF-1, NFIC, NR2F2, ZNF24 och ZNF354C - som hade ett minskat genuttryck efter SAHA-behandling. Ytterligare experiment indikerade en direkt effekt av SAHA på TAL1/SCL-komplexet.

Sammanfattningsvis ger avhandlingen en ökad förståelse för hur olika läkemedel påverkar det epigenetiska landskapet vid myeloida maligniteter. Detta är en viktig kunskap som behövs vid utformningen av framtida biomarkörer för att övervaka respons till behandling, samt optimera behandlingsstrategier så att fler patienter gynnas.

Ingrid Jakobsen (Linköping) har disputerat på avhandlingen "Prognostic markers in acute myeloid leukemia – A candidate gene approach".

Innintermediär riskgruppen vid AML består av normal karyotyp (NK) patienter och de med karyotyper av osäker klinisk relevans, och behandlingsresultaten är heterogena. Hos NK AML-patienter har riskklassificering förbättrats genom tillkomst av molekyllära markörer såsom FLT3-ITD och mutationer i NPM1 och CEBPA. Trots denna utveckling finns det en grupp patienter som saknar tillförlitliga prognostiska markörer och i vissa fall matchar inte de resultat som observerats, vilket poängterar behovet av ytterligare markörer. Syftet med denna avhandling var att undersöka SNP i ABCB1 och gener associerade med Ara-C metabolism, mutationer i IDH1/2 och IDH1 SNP och deras eventuella korrelationer med behandlingssvar och överlevnad vid AML.

Delarbete I evaluerade överuttryck av multi-läkemedelstransportören P-glykoprotein kodad av ABCB1-genen, ett dokumenterat kliniskt relevant problem vid AML. Här undersöktes påverkan av polymorfismerna G1199A, C1236T, G2677T/A och C3435T på cytotoxicitet in vitro och överlevnad hos 100 de novo AML-patienter med normal karyotyp. Patienter med 1236C/C eller 2677G/G genotyper visade sämre överlevnad än patienter med andra genotyper ($p = 0,03$ respektive $p = 0,02$). Båda dessa genotyper var signifikanta faktorer för överlevnad i multivariat analys tillsammans med ålder, NPM1 och FLT3-mutationsstatus. In vitro-cytotoxicitetsstudier visade att leukemiska



celler från 1236T/T och 2677T/T-patienter var signifikant mer känsliga för mitoxantron ($p = 0,02$) och tenderade att vara mer känsliga för etoposid och daunorubicin ($p = 0,07-0,09$), men inte för cytarabin. Ingen signifikant skillnad i allelfrekvenser hittades mellan patienter och friska frivilliga ($n = 400$).

I delarbete III utvidgades detta material, vilket möjliggjorde subgruppsanalys baserat på FLT3 och NPM1-status, för att ytterligare belysa påverkan av ABCB1 SNPs. De novo NK-AML-patienter ($n = 201$) analyserades för 1199G > A, 1236C > T, 2677G > T/A och 3435C > T, och korrelationer till resultat undersöktes. FLT3 vildtyp 1236C/C patienter har betydligt kortare OS jämfört med patienter som bär variantallelen; median 20 respektive 49 månader, $p = 0 \cdot 017$. Det noterades också ett sämre utfall i FLT3 vildtyp 2677G/G patienter jämfört med patienter med variantallel, median

OS 20 vs 35 månader, $p = 0,039$. Resultaten indikerar att ABCB1 1236C > T och 2677G > T kan användas som prognostiska markörer för att skilja patienter med relativt hög risk hos intermediärrisken FLT3 vildtypsgruppen, vilket kan bidra till framtida individualisering av behandlingsstrategier.

I delarbete II analyserades polymorfismer i gener som kodar för cytidin-deaminas (CDA 79A > C rs2072671 och -451C > T rs532545), 5'-nukleotidas (cN-II 7A > G rs10883841) och deoxycytidinkinas (DCK 3'UTR 948T > C rs4643786) i celler från 205 de novo NK-AML patienter. Hos FLT3-ITD positiva patienter associerades CDA 79C/C och -451T/T genotyperna med kortare överlevnad jämfört med andra genotyper (5 vs 24 månader, $p < 0,001$ och 5 vs 23 månader, $p = 0,015$), och detta var mest uttalat i FLT3-ITD positiva/NPM1 positiva patienter. Vidare observerades förändrad in vitro-känslighet mot topoisomerasinhiberande läkemedel, men inte mot nukleosidanaloger, samt en minskning av global DNA-metylering i celler som bär båda CDA-variantalleler. En trend mot kortare överlevnad observerades också för cN-II-variantallelen, men endast hos FLT3-ITD negativa patienter (25 vs. 31 månader, $p = 0,075$). Detta indikerar att polymorfier i gener relaterade till metabolism av nukleosidanaloger kan fungera som prognostiska markörer vid de novo NK-AML.

Resultaten av dessa arbeten indikerar att förutom leukemi-specifika mutationer kan konstitutionella SNPs vara användbara för att ytterligare individualisera behandling.

I delarbete IV undersöktes frekvensen och resultatet av förvärvade IDH1 IDH2-mutationer och IDH1 SNP 105C > T (rs11554137) i 189 oselekerade de novo AML-patienter. IDH1/2-mutationer hittades hos 41/187 (21,7 %) av AML-patienterna. IDH1-kodon 132-mutationer sågs hos 7,9 %, medan IDH2-mutationer var frekventare och mutationer identifierades i kodon 140 och 172 i en frekvens av 11,1 % respektive 2,6 %. SNP 105C > T noterades hos 10,5 % av patienterna, vilket liknar den normala befolkningen. En signifikant minskad överlevnad (OS) för patienter med IDH2-kodon 140-mutation jämfört med patienter med vildtyp-IDH2-gen ($p < 0,001$) observerades hos intermediärrisken. Varken i hela patientgruppen eller indelad i olika riskgrupper hade IDH1-mutationer någon betydelse för OS jämfört med vildtyps-IDH1-patienterna. En signifikant skillnad i OS mellan den heterozygotiska SNP-varianten och den homozygota vildtypen observerades hos intermediärrisk FLT3-negativa AML-patienter ($p = 0,004$). Resultaten indikerar att AML-patienter med IDH2-mutationer eller IDH1 SNP 105C > T-varianten kan representera en ny undergrupp för risk stratifiering och kan indikera behov av nya behandlingsalternativ.

Nationella riktlinjer Mastocytos

Diagnosgruppen bildades 2017 och har sedan dess arbetat med en första upplaga av Nationella riktlinjer för Systemisk Mastocytos, som är anpassad till svenska förhållanden. Arbetet har letts av en mindre arbetsgrupp som består av Mattias Mattsson, hematolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala, Monika Klimkowska, patolog på Karolinska, Theo Gülen, Lung och Allergimedecin, Karolinska, samt Johanna Ungerstedt, hematolog på Karolinska.

Arbete är nu färdigt och diagnosgruppen kunde fastställa riktlinjerna vid årsmötet den 25 januari 2019. Diagnosgruppen består av en hematolog från varje sjukvårdsregion, samt av specialister i dermatologi, lungmedicin, allergologi, psykiatri, gastroenterologi, patologi och endokrinologi. Detta eftersom mastocytos kan ge så mångfacetterade symtom och handläggs av många olika specialiteter. Riktlinjerna vänder sig brett till alla inom sjukvården som handlägger misstänkt eller påvisad mastocytos.

Målsättningen med riktlinjerna är att befrämja en jämlik vård över landet, god tillgänglighet för patienterna, samt att ge en god och kostnadseffektiv behandling till patientgruppen. I riktlinjerna betonas vikten av ett multidisciplinärt omhändertagande av patienterna, vilket är extra viktigt vid mastocytos då sjukdomen kan manifesteras av symtom från i princip alla organsystem. Ytterligare en målsättning är att möjliggöra inklusion i register och biobanker för att befrämja forskning och utveckling inom mastocytos. Vi är glada att meddela att riktlinjerna nu finns tillgängliga på hemsidan.

För Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos
Johanna Ungerstedt, Karolinska Universitetssjukhuset

Välkomna till fortbildningsdagarna i hematologi, Varberg 2-4 oktober 2019



Vänner,

I år kommer fortbildningsdagarna att hållas på den halländska västkusten i sommaridyllen och fästningsstaden Varberg. Vi håller till i Sparbankshallen som, åtminstone vid fint väder, är belägen på behagligt promenadavstånd till hotell och järnvägsstationen i centrala Varberg.

Onsdagen ägnas åt Best of EHA och en gästföreläsning av en internationell auktoritet inom området opportunistiska infektioner hos hematologiska patienter.

Vi fortsätter samarbetet med hematologisjuksköterskorna med omväxlande gemensamt och parallellt program.

Den som skulle vilja veta mer om mastocytos, nya läkemedelsbehandlingar vid AML och nyheter inom diagnostik och behandling av KLL får tillfälle att höra om det under torsdagens program, som dessutom rymmer "Meet the Expert"-sessioner med inriktning på trombocytisk mikroangiopati, KMML och MDS/MPN samt Castleman och andra ovanliga lymfoproliferativa sjukdomar.

Medlemmarna får sin alldeles egna timme även i år!

Årets avhandling presenteras och Blodcancerförbundet delar ut stipendium till författaren. Alla avhandlingar som har en tydlig hematologisk koppling och som försvrats mellan 1 juli 2018 och 30 juni 2019 kan nomineras. Fyra exemplar av avhandlingen skickas tillsammans med följebrev senast 31 augusti 2019 till:

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

På fredagen fördjupar vi oss i plasmacellens väl och ve och kastar oss därefter bortom och förbi myelom och amyloidos mot ovanligare M-komponentassocierade sjukdomar såsom POEMS, Light Chain Deposition Disease eller rentav något annat knepigt fall du stött på? En Schnitzler kanske vore något att berätta om?

Transfusionsmedicinska frågeställningar med trombocyt-refraktäritet och transfusionsreaktioner avhandlas innan vi rundar av med lite fysisk aktivitet och vilka effekter det har vid hematologisk sjukdom och deras behandling.

Fredag förmiddag har vi poster walk. Vi uppmuntrar alla att skicka in bidrag! ST-läkares vetenskapliga arbeten kan här nå utanför den egna kliniken. Postrar som tidigare visats på internationellt möte kan presenteras för svenska hematologer. Abstracts skickas in via SFH:s hemsida, www.sfhem.se senast 30 juni 2019. Tio stipendier som täcker kongressavgift, resa och logi delas ut bland inkomna bidrag.

Vi söker fallbeskrivningar som anknyter till något av årets alla ämnen. Som den uppmärksamme noterat bär

årets program i någon mån en prägel av relativt ovanliga sjukdomsmanifestationer där framställningen säkert kan vinna på illustrativa fallbeskrivningar. Erfarenheter av nya läkemedel för KLL och AML kan vara ett annat tips att ta fasta på! Fallen presenteras av ST-läkare i anslutning till respektive föreläsning. Fem stipendier som täcker kongressavgift, resa och logi delas ut. För att erhålla stipendium för abstrakt eller fallbeskrivning krävs medlemskap i Svensk förening för hematologi. Undantag görs för medicinstudenter.

Visst låter detta lockande? Håll utkik på www.sfhem.se efter den länk som kommer leda dig till anmälningssportalen! Den blir tillgänglig när det våras i luften. Före 31:a augusti 2019 är anmälningssavgiften 2000 kr (ex.moms), därefter 3500 kr (ex.moms).

Varmt välkomna till Varberg!

Mikael Olsson

Lokalt ansvarig

ICLUSIG® OFFERS FAST, DEEP AND DURABLE CLINICAL RESPONSES²



DOSE RECOMMENDATIONS

For CP-CML patients who have achieved major cytogenetic response, a dose of 15mg/daily is recommended¹.

IDENTIFY MUTATIONS

Mutations are a significant challenge in the treatment of CML patients^{3,4}, for more information please visit: www.identifymutations.com

ICLUSIG® PACE 5 YEAR DATA AVAILABLE

- » The estimated 5 year total survival in the study was 73% (267 patients)^{2*}.
- » 60% (MCyR), 40 % (MMR) and 24% (MR) gained response².
- » The response was persistent in 82% (MCyR) and 59% (MMR) of the respondents and at least 90% retained MCyR or MMR 40 months after reduction of dose².

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Iclusig (ponatinib) 15 mg, 30 mg och 45 mg filmdragerade tabletter. Rx. F. ATC-kod: L01XE24. Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Indicerat** för vuxna patienter med kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation. **Varningar & försiktighet:** Ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib. Utsättning av behandlingen ska övervägas om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Kompletta blodstatus, kardiovaskulär status, leverfunktion och serumlipas bör kontrolleras och hanteras enligt SPC. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revascularisering eller stroke i anamnesen bör inte behandlas med ponatinib. Iclusig associeras med svår myelosuppression, kardiovaskulära biverkningar, pankreatit, levertoxicitet, hemorragi och reaktivering av hepatit B. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling och bärare ska övervakas under och efter behandling. Fall av posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats. Försiktighet bör iaktas om Iclusig används samtidigt med måttliga och starka CYP3A-hämmare och måttliga och starka CYP3A-inducerare. Fertila kvinnor som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte bli gravida och män som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte avla barn under behandlingen. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. **MAH:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. Produktresumén uppdaterad 2018-09-20. Besök www.fass.se för ytterligare information.

*CP-CML patients. 1. Iclusig SmPC 2018-09-20. 2. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; July 26, vol. 132, number 4. 3. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118(12):1208-15. 4. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, Irwin DL, Scott HS, Hughes TP, et al. Sensitive Detection of BCR-ABL1 Mutations in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Imatinib Resistance Is Predictive of Outcome During Subsequent Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(32):4250-9.

Incyte Biosciences Nordic AB, Barnhusgatan 3, 4th floor, 111 23 Stockholm, Sweden, T +46 8 511 615 15, www.incyte.com, **SE/ICLG/P/19/0001, January 2019**

Godkänt för första linjens behandling av follikulärt lymfom.

FÖRBÄTTRA FÖRUTSÄTTNINGARNA REDAN FRÅN BÖRJAN.

MINSKAR RISKEN
FÖR PROGRESSION,
ÅTERFALL
ELLER DÖD MED

34%^{1,2}

**REKOMMENDERAS
AV NT-RÅDET³**

Vid första linjens behandling av follikulärt lymfom kan du göra mer för din patient. Den indikationsgrundande GALLIUM-studien visar att patienter som fick Gazyvaro® ▼ (obinutuzumab) i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling, minskade risken för sjukdomsprogression, återfall eller död (PFS) med 34 % jämfört med de patienter som behandlades med rituximab i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling, (3 års PFS estimat, 80 % vs 73,3 %, HR=0,66; 95 % KI: 0,51–0,85, p=0,0012)^{1,2}.

G
GAZYVARO®
obinutuzumab

Referenser: 1. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma, N Engl J Med 2017;377:1331-44. 2. Gazyvaro produktresumé, FASS.se 3. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-\(Gazyvaro\)-follikulärt-lymfom-180518.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-(Gazyvaro)-follikulärt-lymfom-180518.pdf)

MabThera® (rituximab), koncentrat för intravenös infusion, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-04-26. **Indikationer:** Lymfom: MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL): Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi. **MabThera® (rituximab)** 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** Lymfom: MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. **MabThera® (rituximab)** 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** Kronisk lymfatisk leukemi: MabThera SC 1600 mg är indicerat för tidigare obehandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom i kombination med kemoterapi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner, aktiva svåra infektioner eller allvarig nedsättning av immunförsvaret. MabThera SC 1400 mg och MabThera SC 1600 mg är dessutom kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot hyaluronidas. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). Injektionsvätska 1400 mg (11,7 ml), lösning för subkutan injektion. Injektionsvätska 1600 mg (13,4 ml), lösning för subkutan injektion. För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-08-09. **Indikationer:** KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Follikulärt lymfom:** GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

▼ 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. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på svrige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

AML



Erik Delsing Malmberg (Göteborg) studerar MRD vid AML. Leukemispecifika mutationer kan identifieras med exom-sekvensering vid diagnos

och utvärderas under uppföljning vid låga frekvenser genom användning av riktade djupa sekvenser. Målet med denna studie var att ytterligare validera en patientanpassad analys för substitutionsmutationer. Genom att tillämpa en statistisk modell som korrigerar för positions-specifika fel uppnåddes en detektionsgräns för enskilda nukleotidvariationer av variantallfrekvens (VAF) på 0,02 %. Analysen var linjär i MRD-intervall (0,03 % till 1 %) med god precision. CV var 4,1 % (2,2 % till 5,7 %) vid VAF 1 % och 13,3 % (8,8 % till 19,4 %) vid VAF 0,1 %. När metoden applicerades på prover från sex barn med AML och jämfördes med multiparameterflödescyto-

metri för MRD-analys, visade djup sekvensering överensstämmelse och överlägsen känslighet. Ytterligare hög konkordans hittades med uttryck av fusionstranskript RUNX1-RUNX1T1 och KMT2A-MLLT10. Den djupa sekvenseringsanalysen detekterade även mutationer i blod när VAF i benmärg översteg 0,1 % (n = 19). Gruppens konklusion är att denna metod i patientvård kommer att möjliggöra mycket känslig MRD-övervakning hos nästan alla patienter med AML (Accurate and Sensitive Analysis of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Deep Sequencing of Single Nucleotide Variations. J Mol Diagn. 2019;21:149-162).

Laleh Arabanian (Göteborg) har publicerat ett arbete om Endotelinreceptortyp A (EDNRA) en känd mediator av cellproliferation och överlevnad. Aberrant reglering av EDNRA har visat sig spela en roll för tumörtillväxt och metastasering. Med hjälp av global genexpression fann man att uttrycket av EDNRA var upreglerat i murina leukemi-inducerande celler som uttryckte

Hoxa9 och Meis1 jämfört med celler som endast uttryckte Hoxa9. I en murin benmärgstransplantationsmodell upptäcktes att möss som transplanterades med celler som överuttryckte EDNRA och Hoxa9 dog av leukemi signifikant tidigare än möss transplanterade med celler som endast överuttryckte Hoxa9. Vidare ledde överuttryck av EDNRA till ökad proliferation och resistens

mot apoptos av benmärgsceller in vitro. Gruppen kunde också visa att Meis1 binder till EDNRA -promotorregionen, vilket talar för en reglerande roll för Meis1 i EDNRA -uttryck (The endothelin receptor type A is a downstream target of Hoxa9 and Meis1 in acute myeloid leukemia, Leuk Res. 2018;75:61-68

Dongfeng Chen (Göteborg) har genomfört en studie syftade till att be-

stämma uttrycksmönster och klinisk relevans av CD99 vid pediatrik B-

cellprekursor akut lymfoblastisk leukemi (BCP-ALL). Resultaten visar att

höga uttrycksnivåer av CD99 huvudsakligen finns vid högrisk BCP-ALL, t.ex. BCR-ABL1 och CRLF2Re/Hi. Vidare var höga CD99-mRNA-nivåer starkt associerade med en hög frek-

vens av återfall, hög andel MRD-positiva vid dag 29 och dålig överlevnad i pediatrika kohorter. Fynden indikerar att CD99 är en potentiell biomarkör för BCP-ALL (CD99 ex-

pression is strongly associated with clinical outcome in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia, Br J Haematol. 2018 Nov 28, Epub ahead of print).

Henrik Lilljebjörn m fl kollegor från Lund har medverkat i ett internationellt samarbete rörande BCP ALL, varav de flesta fall kan klassificeras i kända genetiska subtyper. Dock förblir en betydande del av BCP ALL dåligt karakteriserade i förhållande till underliggande genomiska avvikelser. Av detta skäl initierade en storskalig internationell studie för att omanalysera och avgränsa transkriptomlandskapet hos 1 233 BCP ALL fall med RNA-sekvensering. Fjorton BCP ALL-genuttrycksundergrupper (G1 till G14) identifierades. Förutom att utvidga åtta tidigare beskrivna undergrupper - G1 till G8 i samband

med MEF2D-fusioner, TCF3-PBX1-fusioner, ETV6-RUNX1-positiva/ETV6-RUNX1-liknande, DUX4-fusioner, ZNF384-fusioner, BCR-ABL1/Ph-liknande, höghyperdiploidi, och KMT2A-fusioner – definierades sex ytterligare genuttrycksundergrupper: G9 associerades med både PAX5- och CRLF2-fusioner; G10 och G11 med mutationer i PAX5 (p.P80R) respektive IKZF1 (p.N159Y); G12 med IGH-CEBPE-fusion och mutationer i ZEB2 (p.H1038R); respektive G13 och G14 med TCF3/4-HLF respektive NUTM1-fusioner. Vid pediatrik BCP ALL var undergrupperna G2 till G5 och G7 (51 till 65/67 kromoso-

mer) associerade med låg risk, G7 (med ≤ 50 kromosomer) och G9 var intermediära, medan G1, G6 och G8 definierades som högriskundergrupper. Bland vuxna BCP ALL var G1, G2, G6 och G8 förknippade med hög risk, medan G4, G5 och G7 hade relativt gynnsamma resultat. De kombinerade resultaten förespråkar starkt att RNA-sekvensering införs i den kliniska diagnostiska uppbyggnaden av BCP ALL (Li JF et al. Transcriptional landscape of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia based on an international study of 1,223 cases., Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:E11711-E11720)

Talía Velasco-Hernández (Lund) intresserar sig för leukemiska stamceller (LSC) som anses ansvariga för återfall vid AML. En föreslagen potentiell strategi för att påverka LSC är att bryta det vilande tillståndet av LSC, vilket därigenom sensibiliserar LSC för konventionella cytostatika. Den hypoxi-inducerbara faktorns (HIF) signaväg är en viktig drivkraft

för cellulär vila och ett potentiellt terapeutiskt mål. I detta arbete användes en knockout Hif-1 α -musmodell tillsammans med en standard kemoterapiregim för att utvärdera angrepp mot vid AML. I motsats till förväntan visade studien att Hif-1a-deleterade leukemier uppvisade en snabbare sjukdomsprogression efter kemoterapi. Fynden utmanar däri-

genom den allmänna uppfattningen om cancerstamcellsensibilisering genom inhibering av HIF-vägen och uppmanar till försiktighet vid tillämpning av HIF-hämning i kombination med kemoterapi i AML (Hif-1 α Deletion May Lead to Adverse Treatment Effect in a Mouse Model of MLL-AF9-Driven AML, Stem Cell Reports. 2019;12:112-121).

KLL

Sandra Eketorp Sylvan (Stockholm) har drivit en studie vars syfte var att undersöka långsiktigt resultat efter första linjeterapi hos konsekutiva KLL patienter i Sverige. Medianåldern bland 1053 identifierade patienter var 71 år, 53 % hade

Rai stadium III-IV och 97 % hade prestationsstatus grad 0-2. FISH utfördes hos 57 % av patienterna: 15 % hade del (17p). Klorambucil +/- prednisolon användes hos 39 % (5 % fick också rituximab). FCR eller FC användes hos 43 % och ben-

damustin +/- rituximab i 6 %. Den totala svarsfrekvensen var 64 %; klorambucil 43 %, FCR 84 %, FC 75 % och BR 75 %. Median progressionsfri överlevnad var 24 månader medan total överlevnad var 58 månader. Båda var i multivariatanalys

signifikant associerade med typ av behandling, del (17p), prestationsstatus, kön, ålder och geografisk region (endast överlevnad). Klorambucilbehandlade patienter hade en median progressionsfri överlevnad på endast 9 månader och en

total överlevnad på 33 månader. Klorambucilanvändningen minskade gradvis under studieperioden, men en tredjedel av patienterna fick fortfarande chlorambucil +/- rituximab år 2013. Richtertransformation inträffade hos 5,5 % av patienterna,

fördelat lika på terapierna (First line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. *Haematologica*. 2018 Nov 22, Epub ahead of print)

Anne Ljungars (Lund) beskriver en fenotypisk upptäcktsplattform som möjliggör effektiv identifiering av terapeutiska antikropp-målkombinationer. Plattformen utnyttjar primära patientceller genom hela upptäcktsprocessen och innefattar en rad in vitro metoder och en bekräftande in vivo screening. I denna studie applicerades

plattformen på celler från KLL patienter vilket resulterade i upptäckt av antikroppar med förbättrad cytotoxicitet in vitro jämfört rituximab. Isolerade antikroppar befanns vara riktade mot sex olika receptorer på KLL-celler; CD21, CD23, CD32, CD72, CD200 och HLA-DR varav CD32, CD200 och HLA-DR framträdde som de mest

potenta målen för antikroppsbase-rad cytotoxicitetsbehandling. Förhöjd antikroppseffektivitet bekräftades in vivo med användning av en patienthärledd xenograftmodell (A platform for phenotypic discovery of therapeutic antibodies and targets applied on Chronic Lymphocytic Leukemia, *NPJ Precis Oncol*. 2018 Sep 3;2:18).

Marzia Palma (Stockholm) har fortsatt sina studier av ibrutinib som vid KLL inducerar en snabb överföring av tumörceller från lymfkörtlar (LN) till perifert blod (PB). Här karaktäriseras dynamiken av ibrutinibinducerad inflammatorisk, transkriptionell och cellulär förändring i olika compartments omedelbart efter behandlingsstart av sju relaps/refraktära patienter. Upprepade PB- och LN-prov togs före start och under de första 29 dagarna av behandling.

Förändringar i inflammationsrelaterade biomarkörer i plasma, KLL-cellers RNA-uttryck, B-cellaktivering, uttryck av migrationsmarkörer och PB-mononukleära cellpopulationer utvärderades. En signifikant minskning av 10 inflammationsmarkörer påvisades i plasma, varav de flesta var kemokiner och ej KLL-härledda. Detta observerades inom timmar och parallellt dokumenterades en mycket tidig ökning av CD19 + -cirkulerande celler. På RNA-nivå obser-

verades signifikanta och kontinuerliga förändringar i transkriptionsfaktorer och signalmolekyler kopplade till B-cellreceptorsignalering och KLL-biologi i både PB och LN KLL-celler redan efter 2 dagars behandling (Ibrutinib induces rapid down-regulation of inflammatory markers and altered transcription of chronic lymphocytic leukaemia-related genes in blood and lymph nodes *Br J Haematol*. 2018;183:212-224)

Maria Winqvist (Stockholm) har rapporterat 30 månaders data från det svenska CUP programmet för ibrutinib. Nittiofem patienter inkluderades. Medianåldern var 69 år, 63 % hade del (17p) /TP53 mutation, 27 % PS-grad 2-3 och medianantal tidigare terapier var 3. ORR var 84 %, CR frekvens var inte utvärderbar då benmärgsundersökning utfördes hos endast få av de svarande patienterna. Medianduration av behandling var 27

månader (0,6-38) och 51 % kvarstod på ibrutinib behandling vid uppföljning. Vid en medianuppföljningstid av 30 månader (intervall 1-38) var PFS 52 % och OS 63 %. Femtiofem procent av patienterna drabbades av grad 3-4 infektion; 22 % lunginflammation, 13 % febril neutropeni/septikemi och 31 % andra infektioner. Tretton procent uppvisade grad 3-5 opportunistiska infektioner. Richtertransformation (RT) inträffade hos 12

patienter (13 % efter en median tid av 14 månader (4-36). Någon tydlig platå av RT-förekomst har ännu inte observerats. Femton procent av patienterna utvecklade förmaksflimmer. Trettiofem procent av patienterna hade dött, på grund av RT (n = 12), infektion (n = 7), KLL-progression (n = 6), annan malignitet (n = 5), diverse toxicitet (n = 4) och plötslig död (n = 1). Ibrutinib stoppades permanent hos 47 patienter (49 %, Long-term real-world

results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic

lymphocytic leukemia: 30-month follow-up of the Swedish compassionate

use cohort, Haematologica. 2018 Dec 4, Epub ahead of print)

Panagiotis Baliakas (Uppsala) har bedömt prognosen för muterad och icke muterad KLL hos 3015 patienter, med hypotesen att den relativa betydelsen av relevanta prognosindikatorer kan skilja sig mellan dessa två kategorier. Inom Binet-A muterad KLL var, förutom TP53-abnormiteter, trisomy 12 och stereotyp subset 2 likvärdigt associerade med kortaste tid till första behandling och en behandlingssannolikhet vid 5 och

10 år efter diagnos av 40 respektive 55 %. De återstående fallen uppvisade 5-årig och 10-årig behandlingssannolikhet på 12 respektive 25 %. Inom Binet-A osmuterade patienter var, förutom TP53-abnormiteter, del (11q) och/eller SF3B1-mutationer associerade med den kortaste tid till första behandling (5- och 10-årig behandlingssannolikhet 78 respektive 98 %. Bland de återstående fallen hade män en signifikant sämre prog-

nos än kvinnor. Sammanfattningsvis skiljer sig den relativa vikten av indikatorer som kan exakt riskstratifiera tidiga stadium av KLL beroende på den somatiska hypermutationsstatusen hos de olika variabla generna av immunoglobulin hos varje patient (Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia, Haematologica. 2018 Sep 27, Epub ahead of print).

MPN

Gunnar Birgegård (Uppsala) har initierat och lett en svensk-dansk studie som undersökt hypotesen att inflammation vid myelofibros (MF), liksom vid myelom och lymfom, kan störa järndistribution och bidra till anemi. En tvärsnittsstudie av 80 MF och 23 ET patienter utfördes. Cirka 35 % av anemiska MF-patienter hade funktionell järnbrist (FID) med transferrinmättnad < 20 och normalt eller förhöjt S-ferritin (< 500 µg/L). Vid ET var FID sällsynt. Hos MF-patienter med FID var 70,6 % anemiska jämfört med 29,4 % hos patienter utan FID (P = 0,03). Hepcidin var signifikant

högre hos MF-patienter med anemi, inklusive transfusionsberoende patienter, 50,6 vs 24,4 µg/L (p = 0,01). Det noterades en signifikant negativ korrelation mellan Hb och inflammatoriska markörer i hela gruppen av MF-patienter: IL-2, IL-6 och TNF-α, (p < 0,01-0,03), LD (p = 0,004) och hepcidin (p = 0,03). Dessa korrelationer observerades också i undergruppen av anemiska MF-patienter. Transferrinmättnad korrelerade negativt med CRP (p < 0,001). Symptombördan var tyngre hos MF-patienter med FID, och resultat av MPN-SAF-livskvalitetsmätningar korrelerade

med IL-6 och CRP. Det inflammatoriska tillståndet vid MF stör således järnomsättningen. FID är vanligt och bidrar till utvecklingen av anemi och nedsatt QoL. Anemiska MF-patienter bör screenas för FID (Inflammatory functional iron deficiency common in myelofibrosis, contributes to anaemia and impairs quality of life. From the Nordic MPN study Group, Eur J Haematol. 2018 Nov 25, Epub ahead of print). Ännu så länge har såvitt jag vet inga formella studier av iv järnbehandling vid MF utförts, men egen erfarenhet hos ett fåtal patienter är positiv (red:s kommentar).

Gunnar har också redovisat en delstudie från EXELS, den största prospektiva studien av patienter med högrisk ET med en observationstid på 5 år. I den aktuella analysen rapporteras åldersjusterade frekvenser av malign transformation bland 3460 EXELS-patienter som behandlats med hydroxikarbamid (HC), anagre-

lid (ANA) eller båda. Vid registrering hade 481 patienter ANA-behandling utan HC-exponering, 2305 hade HC utan ANA-exponering och 674 hade erhållit båda. Standardincidensförhållanden (SIRs) beräknades med användning av data från "Cancer Incidence in Five Continents" -databasen för att ta i beaktande skillnader

i ålders-, köns- och landsspecifika incidenser. SIR för AML var höga hos HC-behandlade patienter, men AML var sällsynt hos ANA-behandlade patienter; inga fall av AML hittades hos patienter som endast behandlades med ANA. Ingen statistiskt signifikant skillnad uppstod dock mellan SIRs för ANA och HC behandling för AML el-

ler hudcancer. SIR för andra cancerformer var liknande i HC- och ANA-grupperna och nära 1, vilket indikerar liten riskskillnad. Trots att materialet

är statistiskt otillräckligt, stärker denna studie tidigare farhågor angående möjlig leukemogen risk med HC-behandling (Leukemic transformation

and second cancers in 3649 patients with high-risk essential thrombocythemia in the EXELS study. Leuk Res. 2018;74:105-109).

Myelom

Markus Hansson (Lund), **Hareth Nahi** och **Astrid Gruber** (Stockholm)

har medverkat i en internationell fas 2-studie som utvärderade säkerhet och effekt av en helt oral terapi med ixazomib-cyklofosamid-dexametason (ICd) följt av ixazomib-underhåll. Patienterna randomiserades (1:1) till att erhålla 4 mg ixazomib, 300 (Arm A) eller 400 (Arm B) mg/m² cyklofosamid (dag 1, 8 och 15) och 40 mg dexametason (dag 1, 8, 15 och 22) som induktion (upp till 13 × 28 dagars cykler) följt av ixazomib-underhåll (28-dagarscykler) tills progressiv sjukdom, död eller oaccepta-

bel toxicitet. Primär endpoint var CR + VGPR frekvens efter ICd-induktion. Sjuettio patienter inkluderades (n = 36 Arm A; n = 34 Arm B), medianåldern var 73 år (61-87). Vid dataavbrott hade 66 % av patienterna genomfört 13 induktionscykler följt av underhåll av ixazomib. Median total behandlingsvaraktighet var 19 cykler (1-29); 21 % av patienterna avbröt behandling under induktion och 3 % under underhåll på grund av biverkningar (AE). Under induktion sågs bland de 67 responsbedömbara patienterna CR + VGPR-frekvens på 25 % och ORR var 73 %. När underhållsfasen

inkluderades uppnåddes var CR + VGPR hos 33 % och ORR var 76 %. Median progressionsfri överlevnad var 23,5 månader (median uppföljning 26,1 månader). Den vanligaste AE oavsett grad var neutropeni som noterades hos 31 %. Grad ≥ 3 AE rapporterades av 73 % av patienterna. Fem dödsfall inträffade under studien, men bedömdes ej vara behandlingsrelaterade. En helt oral ICd-behandling, följt av behandling med ixazomib, synes således tolerabel och aktiv hos äldre, nydiagnosticerade MM-patienter som ej är aktuella för transplantation.

Larry Mansouri (Uppsala) m fl svenskar har undersökt klustring av olika typer av B-cell-maligniteter hos familjer, ett faktum som ökar möjligheten för delad etiologi. För att evaluera detta utfördes "cross-trait link-disequilibrium (LD) -score-regression" av dataset innehållande multipelt myelom (MM) och KLL genomscreening (GWAS), totalt innehållande 11734 fall

och 29468 kontroller. En signifikant genetisk korrelation mellan dessa två B-cells-maligniteter påvisades ($R_g = 0,4$, $p = 0,0046$). Vidare visade sig fyra av de 45 kända KLL-risklokus associerade med MM-risk och fem av de 23 kända MM-risklokus associerade med KLL-risk. Genom att integrera eQTL-, Hi-C- och ChIP-seq-data kunde gruppen visa att dessa pleiotropa

risklokus är berikade för B-cellregleringselement och implicerar B-cellutvecklingsgener. Dessa data identifierar alltså delade biologiska "pathways" som påverkar utvecklingen av KLL och MM (Went M et al. Genetic correlation between multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia provides evidence for shared aetiology, Blood Cancer J. 2018;9:1).

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Charlotte Gran, KS, Dagrún Jónasdóttir, SUS Lund, Kristina Kihlberg, SUS, Mattias Lindberg, Morlasarett, Gustaf Lindgren, KS, Maria Magnusson, KS, Moa Nellbring, Hälsostraden Ängelholm, Anna Nordlander, KS, Lotta Ohm, KS, Monica Pescaru, Värnamo sjukhus, Josefina Roslund, SUS Lund, Gustav Rydström, Sunderby sjukhus.

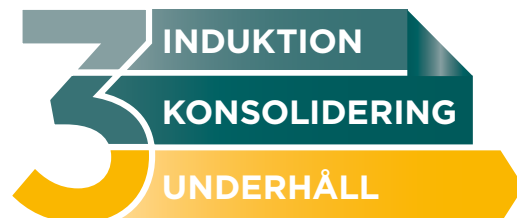
Associerade: Andreas Lennartsson, forskare KI, Mohammed Hassan Ali, läkarstudent, Umeå Universitet, Maja Svensson, Astellas Pharma a/s.

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

RYDAPT® – SIGNIFIKANT BÄTTRE ÖVERLEVNAD FÖR FLT3+ AML¹

BEHANDLA MED RYDAPT®

Den första multikinashämmaren som är godkänd för alla tre behandlingsfaserna av nydiagnostiserad FLT3-mutationspositiv AML hos vuxna²



22%

minskad risk för död jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,78 (95% CI, 0,63-0,96) P=0,009

(Rydapt® + standardkemoterapi jämfört med placebo + standardkemoterapi)

32%

minskad risk för återfall jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,68 (95% CI, 0,52-0,89) P=0,0023

(Rydapt® + standardkemoterapi jämfört med placebo + standardkemoterapi)

RYDAPT®
midostaurin

Referenser: 1. Stone R, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation Stone R, et al. New Engl J Med. 2017;377:454-464. 2. Rydapt produktresumé 2018-04-26.

Rydapt® (midostaurin). Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk medel, proteinkinashämmare, (L01XE39, Rx, F). **Beredningsform och förpackningar:** 25 mg mjuk kapsel i blisterförpackning om 112 kapslar. **Indikationer:** Rydapt är avsett att användas: • I kombination med standard daunorubicin- och cytarabininduktion och högdos cytarabinkonsolideringskemoterapi, och för patienter med komplett remission och Rydapt som enda läkemedel vid efterföljande underhållsbehandling, av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloid leukemi (AML), som är FLT3-mutationspositiva. • Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocytos (MCL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare. **Dosering:** Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen i samband med föda med cirka 12 timmars intervall. • Vid AML: Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen. Rydapt doseras dag 8–21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera. • Vid ASM, SM-AHN och MCL: Rekommenderad startdos av Rydapt är 100 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni och infektioner: Pågående, allvarlig infektion ska vara under kontroll innan behandling med Rydapt som monoterapi inleds. Hjärt dysfunktion: För patienter i riskzonen för hjärt dysfunktion ska Rydapt användas med försiktighet och patienterna ska övervakas noga. Lungtoxicitet: Patienter ska övervakas avseende lungsymtom som kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller pneumonit. Kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Embryofetal toxicitet och amning: Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandling med Rydapt och använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör lägga till en barriärpreventivmetod. På grund av risken för allvarliga biverkningar av Rydapt hos spädbarn som ammas ska kvinnan avstå från amning under behandling med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. **Interaktioner:** Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av midostaurin och läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare. För mer information: www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2018-04-26.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket eller direkt till Novartis på safety.se@novartis.com eller elektroniskt via <https://psi.novartis.com>

Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista, tel 08-732 32 00, www.novartis.se

Från en hematolog på fjällsemester

Dag-15 Märg

Minnet

Av varma stugor, trygga rum

Svider, medan jag sliter.

Uppåt, framåt.

Stakar, släpar, svär.

'Kom igen nu, nästan där!'

Men jag är en främling här.

Flämtande, darrande betraktar jag

Vinterns vita ödsliga landskap.

Den vida vyn berövad på liv

Väcker en känsla från en annan tid.

Minnet

Av den enkla, friska vardagen

Fängslar. Hon vägrar förfäras

Av feber, frossa, pirrande fingrar.

Omtumlad framåt.

Den 15:e dagen, den framtiden bär.

Även hon är en främling här.

Fumlande, darrande vrider jag

Mot märengens tomma vita öde

Ett smärtsamt sug. En allt skarpare bild.

En känsla av hopp trots knappa liv.

Janaki Brolin

från Härjedalen, 2018

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
24-27/3	EBMT	Frankfurt
8-11/5	International Symposium MDS	Köpenhamn
31/5-4/6	ASCO	Chicago
13-16/6	EHA	Amsterdam
18-22/6	Lymfomkongress	Lugano
20-23/9	iwCLL	Edinburg
3-4/10	Fortbildningsdagar	Varberg
7-10/12	ASH	Orlando
Studiegruppsmöten		
6/3	Nordiska MPN gruppen	Kastrup
3/4	Svenska och nordiska KML grupperna	Arlanda
4/4	Svensk MPN grupp bildas – alla intresserade välkomna	RCC Stockholm
9/4	Svenska KLL gruppen	Arlanda
8/5	Nordiska MDS gruppen	Köpenhamn
15/5	Svenska lymfomgruppen	RCC Stockholm
26/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
SK-kurser		
12-22/1	Hemapatologi	Lund
24-26/4	KLL	Sjöbo
30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg

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

Educational event

"Hereditary myeloid malignancies, state of the art"

7 Maj 2019, Skåne University Hospital, Segerfalksalen, BMC, Lund

09.45-10.00	Coffee and sandwich
10.00-10.45	Prof. Jane Churpek, UCH, Chicago, "The interplay between DNA repair and environment: lessons from hereditary myeloid malignancy syndromes"
10.45-11.15	Prof. Jörg Cammenga, LIU, Linköping "SAMD9L mutations in myeloid malignancies"
11.15-11.45	Prof. Thoas Fioretos, LU, Lund "Prospective integrative sequencing of AML and target identification"
11.45-12.15	Faculty and all participants, Discussion, Case examples; moderator: Vladimir Lazarevic, SUS, Lund
12.15-13.00	Lunch

Mötet sponsras av AML-gruppens planeringsanslag från Cancerfonden.

Ingen avgift för motet behövs; anmälningar skickas till:
Vladimir Lazarevic, SUS, Lund; vladimir.lazarevic@med.lu.se

Vi bjuder på fika och lunch men ej resa.

Deltagarna är uppmuntrade att skicka eller även bättre presentera sitt fall för
diskussion till vladimir.lazarevic@med.lu.se.

Varmt välkommna till Lund!

Ett behandlingsalternativ för tidigare behandlade patienter med KLL och FL¹⁻³

ZYDELIG är i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):¹

- som har fått minst en tidigare behandling eller
- vid första linjens behandling vid 17p-deletion eller *TP53*-mutation då inga andra lämpliga behandlingar är tillgängliga.¹

ZYDELIG är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer.¹

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Zydelig® (idelalisib), R, F, 100/150 mg filmdragerade tabletter. Antineoplastiska medel (L01XX47). **Indikationer:** Zydelig är i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling eller vid första linjens behandling vid 17p-deletion eller TP53-mutation då inga andra lämpliga behandlingar är tillgängliga. Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska inte initieras hos patienter med något tecken på pågående systemisk infektion orsakad av bakterier, svamp eller virus. Profylax mot PJP ska ges till alla patienter under hela behandlingen med idelalisib och under en period på 2 till 6 månader efter behandlingsavbrott. Varaktighet av profylax efter behandling ska baseras på klinisk bedömning i vilken patientens riskfaktorer som t.ex. samtidig kortikosteroidbehandling och långvarig neutropeni kan tas med i beräkning. Patienterna ska kontrolleras för respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen. Patienterna ska uppmanas att rapportera nya respiratoriska symtom utan dröjsmål. Regelbunden klinisk och laboratoriemässig övervakning för CMV-infektion rekommenderas till patienter med positiv CMV-serologi vid början av behandling med idelalisib eller med andra tecken på en tidigare CMV-infektion. Hos patienter med tecken på CMV viremi och kliniska tecken på CMV infektion ska avbrott i behandling med idelalisib övervägas tills infektionen har gått tillbaka. Om fördelarna med att återuppta behandlingen bedöms överväga riskerna ska förebyggande CMV behandling övervägas. Behandlingsrelaterad neutropeni av grad 3 eller 4, inklusive febril neutropeni, har förekommit hos patienter behandlade med idelalisib. Läkare bör överväga progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Om PML misstänks bör lämpliga diagnostiska utvärderingar genomföras och behandlingen skjutas upp tills PML kan uteslutas. Blodkroppantal ska kontrolleras hos alla patienter minst varannan vecka under de första 6 behandlingsmånaderna med idelalisib och minst en gång i veckan hos patienter om ANC ligger under 1 000 per mm³. ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patientens ALAT, ASAT och totala bilirubin kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre. Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekom relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symtomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). Fall av pneumonit och organiserande pneumoni (vissa med dödlig utgång) har rapporterats med idelalisib. Hos patienter med allvarliga lunghändelser ska idelalisib avbrytas och patienten ska bedömas avseende en förklarande etiologi. Om antingen måttlig eller svår symtomatisk pneumonit eller organiserande pneumoni diagnostiseras ska lämplig behandling initieras och idelalisib måste avbrytas permanent. Fall av Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) med dödlig utgång har rapporterats när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom. Vid misstanke om SJS eller TEN bör behandling med idelalisib omedelbart avbrytas och patienten behandlas med avseende på det. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. Zydelig 100 mg innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Biverkningar:** Mycket vanliga: diarré/inflammation i tjocktarmen, hudutslag, förändrat antal vita blodkroppar, infektioner, feber. Blodprover kan också visa förhöjda blodnivåer av leverenzym och/eller fetter. Vanliga: inflammation i lungorna, leverskada. Mindre vanliga: Organiserande pneumoni. **Graviditet och amning:** Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, interaktioner, biverkningar samt aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 06-2018.

Referenser:

1. ZYDELIG® SmPC, 06/2018.
2. Furman RR, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.
3. Gopal AK, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018.



Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800 | Fax: 08 505 71 801

Zydelig®
(idelalisib)