

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2019 årgång 31

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

P53/CEP17(17p13.1/17p11.1-q11.1)

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

p53 (17p13.1) ATM (11q22.3)

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

D13S319(13q14), 13q34, CEP 12

KLL-registret

Talassemivården i Sverige
Uppdaterade vårdprogram

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH INGÅR
I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNASOM TILLÄGG
TILL LENALIDOMID OCH DEXAMETASON^{2,3**}

Lägg till NINLARO (ixazomib) för en effektivare oral behandlingsregim^{1*}



- **Varaktig effekt** - Signifikant förlängd PFS, även hos högriskpatienter, samt förlängd responsduration.^{1,4**}
- **Tolerabilitet** - Likartad biverkningsfrekvens som placebo för allvarliga biverkningar.^{4*}
- **Enkelhet** - En oral kapsel som kan tas hemma.¹



NINLARO + lenalidomid + dexametason vs placebo + lenalidomid + dexametason * För patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom.
***PFS hela studiepopulationen:** 20,6 vs 14,7 mån (HR 0,74, P=0,01), **PFS högriskpatienter:** 21,4 vs 9,7 mån (HR 0,54, P=0,02)

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: 17 september 2018.



OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

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
Epost: 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

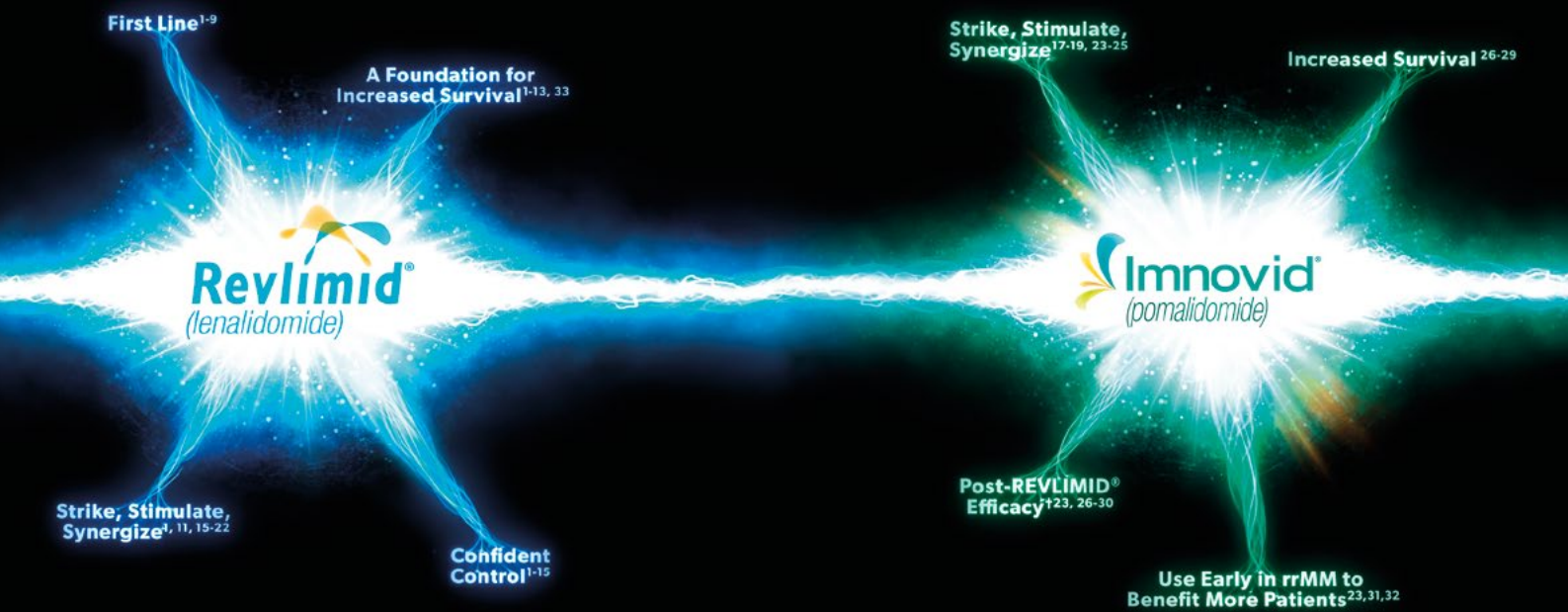
*Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Marie Lindgren
Siljeströms väg 20
392 44 Kalmar
SFHs organisationsnummer 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Möte med diagnosgrupperna	9
KLL registret	12
Bildande av svenska MPN gruppen	18
Uppdaterade vårdprogram aplastisk anemi, AML och Thalassemi	20
Delegation från Thalassemia International Federation på besök	22
EBMT 2019 - fokus på GVH	25
Reserapport ESH 2019	27
Avhandlingar	31
Aktuella artiklar	34
Kalendarium	39



IMiDs ger din patient sjukdomskontroll¹



1. REVLIMID [Summary of Product Characteristics] 2019. 2. Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-1791. 3. McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-1781. 4. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1759-1769. 5. Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014;371(10):906-917. 6. Durie BC, Hoering A, Abidi MH, et al. Lancet. 2017;389(10068):519-527. 7. Attal M, et al. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-1320. 8. Holstein SA, et al. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e442. 9. Facon T, et al. Blood. 2018;131(3):301-310. 10. Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2009;23:2147-2152. 11. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Blood Cancer J. 2014;4:e257. 12. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2015;372(2):142-152. 13. McCarthy PL, et al. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289. 14. Weisel K, et al. Leuk Lymphoma. 2017;58(1):153-161. 15. Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007;357:2123-2132. 16. Kotla V, et al. J Hematol Oncol. 2009;2:36. 17. Borrello I. Leuk Res. 2012;36(suppl 1):S3-12. 18. Hayashi T, et al. Br J Haematol. 2004;128:192-203. 19. Görgün G, et al. Blood. 2010;116(17):3227-3237. 20. Brissot E, et al. Leukemia. 2015;29(10):2098-2100. 21. Cheng M, et al. Cell Mol Immunol. 2013;10(3):230-252. 22. Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007;357:2133-2142. 23. IMNOVID [Summary of Product Characteristics] 2018. 24. Sehgal K, et al. Blood. 2015;125(26):4042-4051. 25. Rychak E, et al. Br J Haematol. 2016;172:889-901. 26. San Miguel J, et al. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-1066. 27. San Miguel JF, et al. Haematologica. 2015;100(10):1334-1339. 28. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2015;100(10):1327-1333. 29. Moreau P, et al. Leuk Lymphoma. 2016;57(12):2839-2847. 30. Paludo J, et al. Blood. 2017;130(10):1198-1204. 31. Raab MS, et al. Br J Haematol. 2016;175(1):66-76. 32. Kumar SK, et al. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-874. 33. Facon T, et al. Blood. 2013;122:2.

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Revlimid® (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ATC kod: L04AX04, Rx, F,

Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellssymtom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellssymtom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellssymtom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med lenalidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angiodem, hudutslag av grad 4, exfoliativ eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekros (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubningar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason. Regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction"). Förvärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. Avstötning av transplanterade organ. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-01-17. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene AB
Postadress: Box 1014, 164 21 Kista
Besöksadress: Torshamnsgatan 44, 164 40 Kista

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

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

Indikation: Innovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Komplet blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga. Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancer screening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmäna dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativ eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angiodem. Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumonit har observerats. Noggrann utvärdering av patienter med akut eller förklarlig försämring av lungsymtom ska ske för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Avbryt behandlingen under utredning av dessa symptom. Leverstörningar har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månaderas behandling och därefter när det är kliniskt indicerat. Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infesterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. Interaktioner: Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid, ska pomalidomiddosen sänkas med 50 %. **Biverkningar:** De oftast rapporterade biverkningarna har varit anemi, neutropeni, trombocytopeni, trötthet, pyrex, perifera ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, herpes zoster, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser. Yrsel och förvirringstillstånd, interstitiell lungsjukdom, inklusive fall av pneumonit, angiodem och svåra kutana reaktioner, inklusive SJS, TEN och DRESS, leverstörningar, förmaksflimmer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse, blödningshändelser som näsblod, intrakraniell blödning och magtarmblödning har rapporterats med pomalidomid. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2018-10-30. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Ledare



Hematologivärlden sörjer Francesco Lo Coco som nyligen avled. Han var en betydande vetenskapsman med över publicerade 400 originalartiklar. Han arbetade i editorial board för Journal of Clinical Oncology, Leukemia, och Haematologica. Francesco var även ordförande för EHA:s Education Committee från 2008 till 2013. Han har erhållit en rad prestigefyllda utmärkelser för sitt arbete. SFH vill uppmärksamma hans ovärderliga bidrag till modern AML behandling.

Här hemma i Sverige pågår det konstanta arbetet med uppdateringar av våra nationella vårdprogram. Vi är alla skyldiga ett stort tack till de kollegor som oförtrutet år efter år utan någon ersättning utför detta arbete till fromma för våra patienter. Man kan tycka att statsmakterna/SKL borde avsätta avsevärt mer medel för detta arbete, men som du säkert vet är så tyvärr inte fallet. I detta nummer kan du läsa om de viktigaste uppdateringarna av programmen för aplastisk anemi, AML och talassemier. Särskilt den sist nämnda patientgruppen behöver uppmärksammas allt mer då antalet vuxna patienter ökar kraftigt och deras omhändertagande kräver stor kunskap. Här har den enskilde läkaren betydande hjälp av det utmärkta talassemi-vårdprogrammet som i stor detalj beskriver uppföljningsrutiner och behandling. En patientgrupp för vilken det saknas ett nationellt vårdprogram är MPN, men efter bildandet av en svensk MPN grupp hoppas vi råda bot på denna brist. Studiegrupperna arbetar också med regelbundna rapporter utgående från sina register. Mattias Mattsson rapporterar om de framsteg som gjorts i behandlingen av KLL, men påpekar samtidigt att behandlingen av våra äldsta patienter fortfarande måste förbättras avsevärt.

SFH delar som bekant ut resestipendier två gånger om året. Två av våra stipendiater har nu skrivit rapporter från sina resor. Extra kul att dessa berör mycket viktiga, och svåra, områden inom hematologin. Anna Sandstedt beskriver den kanske värsta långvariga komplikation våra patienter kan drabbas av, dvs kronisk GVH sjukdom. Någon snabb lösning på problemet tycks inte vara förestående, men många nya intressanta behandlingar är under utforskande. Maria Åström rapporterar från ett ESH möte om mikromiljön i benmärgen. Detta snabbt expanderande, och mycket komplicerade, forskningsfält kan nog rymma helt nya möjligheter att behandla hematologiska maligniteter i framtiden.

Till sist en liten "uppmaning". Alla läkarmedlemmar i SFH får SOF's tidning Cancerläkaren hem i posten. Jag hoppas verkligen att du läser den noggrant. Den innehåller väldigt mycken kunskap som du kan ha nytta av. I senaste numret kan ST läkare hitta information om en kurs 16-18/10 i grundläggande cytostatika, sökbar för alla även om ST läkare i onkologi har företräde. Du kan också läsa många intressanta rapporter från Onkologidagarna om ämnen som vi antagligen för sällan reflekterar över. Som exempel kan nämnas skuld och skam hos cancerpatienter, livsstil och cancer, samt komplementär och integrativ medicin.

Med detta önskar jag trevlig läsning och hoppas att få träffa många av er på EHA i Amsterdam

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se



VENCLYXTO® (venetoklax) NU MED SUBVENTION I KOMBINATION MED RITUXIMAB VID KLL

VENCLYXTO+rituximab är den första tidsbestämda kemofria kombinationsbehandlingen vid KLL

Den 27 april 2019 beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) att VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR) hämmare, samt hos patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dositeringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 13 december 2018. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare, samt hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Några ord från ordförande



Äntligen vår. Fast som vanligt missade jag nästan när löven sprack ut, plötsligt var det bara så där fantastiskt ljusgrönt. Igen. Äntligen förresten. Ett ord som kan ha åtminstone två betydelser i det svenska språket: det kan förstås användas för att beskriva slutet på en lång längtan efter något – nu är längtan över, men det kan ju också nyttjas för att ta udden av en lite högdragen självbild eller en smula pompösa ritualer (ni måste läsa journalisten och författaren Elisabeth Åsbrinks "Orden som formade Sverige" – mycket tänkvärt och samtidigt roligt).

Äntligen har det stora projektet "Införandet av patientöversikter i cancervården" startats, där RCC är en av sponso-
rerna. Projektet förefaller mycket ambitiöst och syftet är att "stödja nationellt enhetliga och skalbara lösningar för insamling, sammanställning och presentation av data i cancervården i form av realtidsregister". Översikten är i första hand tänkt att fungera i den kliniska vardagen som ett behandlingsstöd men andra viktiga aspekter är att det kommer vara en viktig forskningskälla och en bas för att vi ska kunna följa upp våra nya läkemedel i realtid. Projekt kommer under åren 2019-2021 att inkludera och utveckla patientöversikter för åtta cancerdiagnoser, där för vår del myelomregistret kommer att ingå. Styrelsen har kommunicerat med projektstyrgruppen och i hopp om att processen antingen skall kunna skyndas på lite, alternativt kunna ta in ytterligare några av våra kvalitetsregister men det verkar dessvärre inte möjligt. Däremot kommer förstås SFH följa arbetet noga och det är för oss mycket glädjande att vår förre ordförande Hans Hägglund (numera nationell cancersamordnare) sitter med i styrgruppen. Förhoppningen från både projektets och vår sida är att det sedan i ganska snabb takt under hösten 2021 kan inkludera våra övriga register. Vår längtan är således ännu inte över än.

Äntligen har en svensk MPN-grupp bildats och i detta nummer kan ni läsa om denna tilldragelse och den nytillkomna diagnosgruppens fina planer. Vi ser alla verkligen fram mot ett svenskt vårdprogram!

Äntligen har ni möjlighet att titta på det finfina programmet på Uppsala-Örebro regiondagar här i mars – allt finns på hemsidan under Utbildning/webcast. Bra och matnyttiga föreläsningar allihop och jag tyckte det var speciellt kul och lärorikt att få höra om fysisk aktivitet vid cancersjukdom. Mina standardråd kändes plötsligt lite ålderdomliga.

Äntligen ska Varberg stå som värdort för våra fortbildningsdagar. Jag har tjuvkikat på programmet - anmäl er!

Äntligen är det dags för EHA, i år i Amsterdam. Kanske inte på så enkelt tågavstånd som till Stockholm men jag tänker mig ändå på att göra ett försök: start i Göteborg, byte i Köpenhamn, Odense och Kolding, en natt i Hamburg, byte i Osnabrück och sedan Amsterdam C. Men jag tar flyget hem.

Äntligen slut.

P-O Andersson
Ordförande

"Somliga konstitutioner är av naturen väl eller illa avpassade för sommaren, andra på samma sätt för vintern"
Hippokrates



Francesco Lo Coco – in memoriam

Francesco Lo Coco avled tragiskt den 3:e mars i år, 63 år gammal. Francesco var en förgrundsfigur inom hematologin och genom sitt arbete inom APL-fältet lade han grunden till introduktionen av arsenik som första linjens behandling av APL och därmed den första cytostatikafria primärbehandlingen vid akut leukemi. Han kom på många sätt att förkroppsliga de stora framstegen inom APL-fältet inte bara genom sina vetenskapliga insatser utan även som en samlade person för hela forskningsfältet. För sina förtjänster som forskare fick han motta många priser, inte minst José

Carreras Award under EHA i Stockholm 2018. Ändå är det inte som framgångsrik forskare många av oss minns honom bäst utan som en elegant, vänlig och inkännande kollega och vän som alltid tog sig tid att lyssna and interagera med andra.

Francesco hade åtskilliga vänner bland svenska hematologer och lämnar efter sig ett stort tomrum som forskare och som vän.

Sören Lehmann
Uppsala

Rapport från möte mellan diagnosgrupperna, styrgruppen för INCA samt styrelsen för Svensk förening för hematologi

Den 14 mars träffades representanter från diagnosgrupperna och Blodcancerregistret tillsammans med SFH:s ordförande och sekreterare i den vackra men något kyliga vindsvåningen på Svenska Läkaresällskapet i Stockholm. P-O Andersson rapporterade om styrelsens fokusområden med webbaserad utbildning, utveckling av INCA och ökad studieinklusion. Som ni har sett på hemsidan finns nu länkar till inspelningar av Best of ASH från Lund och från regiondagar. Flera spännande webbaserade projekt är på gång, och leds av Katarina Nordfjäll (Östersund) och Kajsa Jönzén (Hudiksvall), med gott stöd av Maria Samuelsson som sköter hemsidan.

Diagnosgrupperna rapporterade om läget inom respektive diagnosgrupp, aktuella utmaningar, nya och dyra behandlingar som är på gång. De fick också beskriva hur vi i styrelsen för SFH kan stötta just deras diagnosgrupp.

En omfattande diskussion fördes kring framtida utveckling av INCA-plattformen. Cecilie Blimark (Sahlgrenska och myelomregisteransvarig) rapporterade om det nystartade patientöversiktsprojektet, där myelom som enda blodcancerdiagnos har valts ut som en av åtta cancerformer i första fasen. Projektet är ambitiöst och har en god vision om hur presentation av data kan förbättras. SFH och diagnosgruppsansvariga kommer följa detta arbete noggrant då det har implikationer för vårt kliniska kvalitetsarbete och populationsbaserad forskning under många år framöver. Tankar framfördes på att föreslå en referensgrupp av yngre hematologer, samt att SFH har en återkommande

dialog med den nationella cancersamordnaren (och SFHs tidigare ordförande) Hans Hägglund.

Nästa tunga fråga rörde möjligheten till en nationell biobank för hematologiska sjukdomar. Detta sågs av samtliga som en del av ett högkvalitativt patientomhändertagande och att det därmed är en fråga för huvudmannen och bör komma in i nationella vårdprogram. Frågan är komplex och vi resonerade länge kring olika aspekter av detta, och hur vi kan komma vidare. Närliggande goda exempel finns, så som Röda korsets biobank i Finland och även i Sverige med UCAN-projektet.

P-O rapporterade från SFH:s inventering av möjligheten att delta i kliniska studier runt om i landet. Läns- och framförallt länsdelssjukhus deltar och remitterar i begränsad omfattning för studier. Vi resonerade kring olika orsaker till detta, och lade fram några konkreta förslag, exempelvis: a) stimulera ST-läkare till att vara subinvestigator i en studie, även om ST görs på ett mindre sjukhus, b) informera än tydligare på regiondagar om möjlig studieinklusion, och även trycka på att finansiering för ex resa/logi i många fall finns, c) samarbete med Blodcancerförbundet för att lyfta frågan om studieinklusion via patienterna själva.

Vi är verkligen mycket imponerade av det omfattande och viktiga arbete som görs inom diagnosgrupperna runt om i landet inklusive av registerhållare. Under kommande styrelseinternat i Norrköping i maj kommer SFH:s styrelse att jobba vidare med flera av dessa frågor.

PO Andersson (ordf) och Martin Jädersten (sekr)

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Camilla Di Battista, Mälarsjukhuset, Linnea Karlsson, KS, Markus Liew, Universitetssjukhuset Örebro, Pouria Momayyezi, KS, Cecilia Olofsson, Sahlgrenska, Monica Pescaru, Värnamo Sjukhus, Amelia Reitter, Länssjukhuset Ryhov, Simona Sterbova, NUS.

Associerade: Magnus Lövenklev, AstraZeneca, Sophi Miliara, forskare KI, Anna Palau de Miguel, forskare KI, Johanna Åhman Astellas Pharma AS.

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

Karolinska Hematology Seminar XVII

Såstaholm September 5-6, 2019

In 2019, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the seventeenth time.

The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.

The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 5

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome
*Magnus Björkholm (Karolinska Institutet),
Stockholm, Sweden.*

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, Myeloproliferative Neoplasms and Acute Lymphoblastic Leukemia

10.30-12.00 Indolent lymphomas: an update
*Wolfgang Hiddemann, University Hospital,
Ludwig Maximilian University Munich, Germany*

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Myeloproliferative neoplasms: an update
*Mary Frances McMullin, Department of
Haematology, Belfast City Hospital, Belfast,
United Kingdom*

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Acute Lymphoblastic Leukemia: an update
*Renato Bassan, Ospedale dell'Angelo and
Ospedale Ss Giovanni e Paolo, Mestre Venezia,
Italy*

16.10-16.30 Coffee

Special topic

16.30-18.00 Precision diagnostics in hematology
*Richard Rosenquist, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden*

19.30 Dinner

Friday September 6

State-of-the-art lectures on Myelodysplastic syndromes, Hodgkin Lymphoma and Acute Promyelocytic Leukemia

08.30-09.50 Myelodysplastic syndromes: an update
*Mario Cazzola, Department of Hematology/
Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, Italy*

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Hodgkin lymphoma: an update
*John Radford, The University of Manchester
and the Christie NHS Foundation Trust,
Manchester Academic Health Science Centre,
Manchester, United Kingdom*

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 Acute Promyelocytic Leukemia: an update
*Miguel Sanz, Department of Hematology,
Hospital Universitari i Politecnic La Fe,
University of Valencia, Valencia, Spain*

13.00 End of seminar and lunch

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby.

Mandatory participation fee is 2,300 SEK (excluding VAT).

The cost will be billed from Academic Conferences.

In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (1,850 SEK) and meals.

Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on <http://reg.akademikonferens.se/hematology2019>
by August 5 at the latest.

Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.

Welcome!

Magnus Björkholm

Hematology, Karolinska University Hospital Solna

magnus.bjorkholm@sll.se



Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20190010)



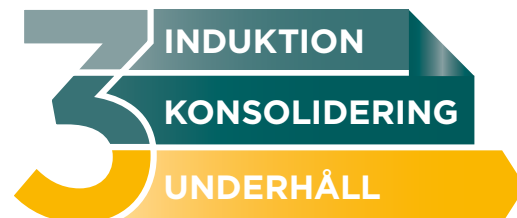
The seminar is supported by



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: Antineoplastiskmedel, 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 mastocytosleukemi (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 pneumoni. 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

Rapport från KLL-registret

– god följsamhet till behandlingsriktlinjer men brister i användningen av prediktiva markörer

I januari 2019 publicerades den tredje rapporten från det svenska KLL-registret. I rapporten presenteras data från starten av registret t.o.m. 31/12 2016. Att senare data inte presenteras beror dels på en långsam inrapportering (ett problem för alla blodcancerregister) samt förseningar vad gäller statistikbearbetningen. P.g.a. eftersläpningen i inrapporteringen samt att registret inte varit anpassat för registrering av kontinuerliga behandlingar så finns ännu inte tillförlitliga data för B-cellsreceptorhämmare eller bcl2-hämmare, vilket är ett mål att utförligt studera i nästa rapport.

Rapporten i sin helhet finns att läsa på SFH:s hemsida (<http://www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret>).

Grunddata

Under perioden 1/1 2007 t.o.m. 31/12 2016 har från 73 enheter rapporterats 5240 patienter till registret, med en över tid oförändrad incidens på cirka 530 patienter/år. Täckningsgraden i förhållande till Cancerregistret är god och uppfyller kvalitetsmålet > 95 % men med eftersläpning i tid. Det ses också en signifikant skillnad i rapporteringshastighet och täckningsgrad mellan olika regioner. En felkälla i rapporteringen vad gäller KLL är att i vissa regioner har den flödescytometriska diagnosen utförts av kemilaboratorier som inte haft rutiner för direktrapportering till Cancerregistret. Om inte heller ansvarig kliniker har skickat in canceranmälan så registreras inte patienten i vare sig KLL- eller Cancerregistret.

Deskriptiva basdata har inte ändrat sig jämfört med tidigare rapporter och skiljer sig inte åt mot internationella siffror. Incidensen är ca. 5,5 fall/100 000 och år. Medianålder vid diagnos är 72 år med 1,6 gånger fler män än kvinnor, och endast 15 % av patienterna har indikation för behandlingsstart vid diagnostillfället. Ålder, lymfocytantal samt fördelningen av olika sjukdomsstadier och andelen patienter med behandlingsbehov vid diagnos har inte förändrats över tid, vilket talar för att sjukdomen inte diagnostiseras tidigare idag än vid start av registreringen.

Av större intresse är data vad gäller utredning inför behandlingsstart, val av olika behandlingar samt överlevnadsdata.

Analys av p53-aberration som prediktiv markör

Sedan länge är det välkänt att analys av eventuell p53-defekt är av oerhört stort värde inför start av behandling (i alla linjer). Sedan länge ingår i Nationella rekommendationer råd att inför varje behandling analysera FISH för att hitta deletion(17p), samt om denna är negativ genomföra sekvensering av p53-genen för att hitta eventuell TP53-mutation. Dessa analyser rekommenderades från början inför behandling som syftade till remission, men fr.o.m. januari 2013 har de rekommenderats att göras på alla patienter inför behandlingsstart.

Värdet av dessa analyser är om möjligt ännu större idag jämfört med tidigare, eftersom patienter med p53-aberration har undermålig effekt av kemoimmunoterapi, men mycket god effekt av B-cellsreceptorhämmare och bcl2-hämmare. Analysen bör också utföras oavsett patientens ålder och övriga sjuklighet.

Trots att det ses en långsam ökning av andelen patienter där FISH analyseras så visar data från registret att det 2015 genomfördes FISH på endast 69 % av patienterna inför start av primärbehandling, med stora skillnader mellan regionerna, även om ingen region uppnår det (lågt satta) kvalitetsmålet >90 % (se fig. 1).

Förhoppningsvis kommer data från 2017-2019 att visa betydligt högre siffror än dessa, men tillräckligt tillförlitliga data från inrapportering av utredning inför primärbehandling för dessa år finns inte tillgängliga ännu.

Behandlingsval

Vad gäller val av behandling ser det bättre ut. Under tiden registret varit i bruk har det skett stora förändringar i rekommendationer vad gäller behandlingsval. Följsamheten till dessa rekommendationer och publicerade data från nya publicerade studier är överlag god, med snabbt införande av nya behandlingar.

Exempel på detta är den snabba minskningen av behandling med Klorambucil som singelbehandling vid KLL, en behandling som är på väg helt ut från behand-

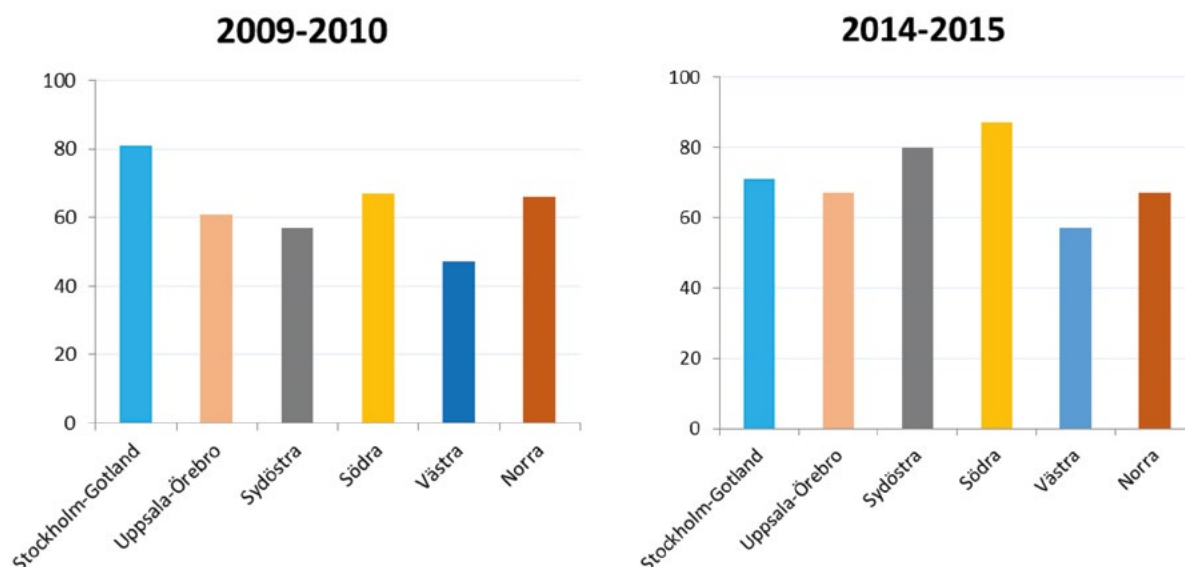
lingsarsenalen och inte längre rekommenderas. Detta avspeglar sig i att år 2007 så erhöll 62 % av patienterna Klorambucil som primärbehandling, medan siffran 2016 var 7,4 %.

Vid val av kemoimmunoterapi har, förutom övrig sjuklighet, ålder visat sig vara en stark prediktor för effekt och toxicitet av olika behandlingar, vilket avspeglar sig i rekommendationen att ge Bendamustin+Rituximab (BR) hos de > 65 års ålder medan Fludarabin+Cyklofosfamid +Rituximab (FCR) rekommenderats hos yngre. Analys av

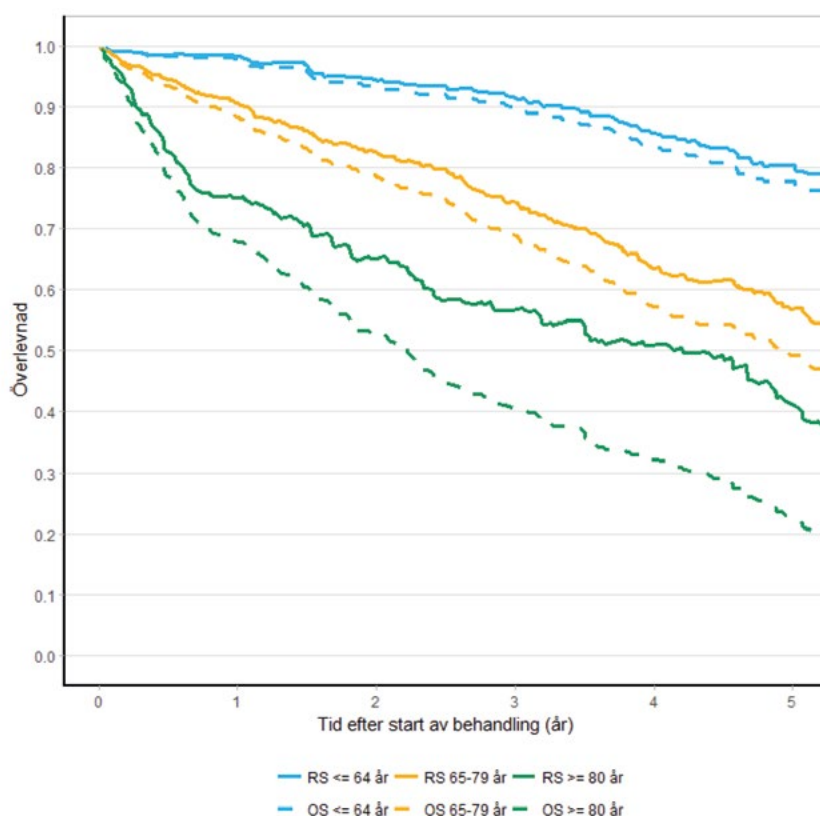
vilka behandlingar som använts i olika åldersgrupper visar också att medianålder vid start av primärbehandling för de vanligaste behandlingarna är 64 år för FCR, 72 år för BR och 80 år för Klorambucil.

Överlevnadsdata

I figur 2 och tabell 1 presenteras överlevnadsdata för olika åldersgrupper från tidpunkten för start av behandling för de 1543 patienter där det finns inrapporterat primärbehandlingsformulär.



Figur 1. Andel (%) patienter med FISH utförd innan behandlingsstart, diagnosår 2009–2010 jämfört med 2014–2015 per region.



Figur 2. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling, tre åldersgrupper.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<=64 år	90,0 (86,9–93,1)	77,8 (73,1–82,7)	390	36	281	68	164
65–79 år	69,0 (65,5–72,7)	49,4 (45,1–54,1)	711	199	367	283	150
>=80 år	40,7 (35,5–46,6)	23,0 (18,2–29,1)	334	188	109	226	37
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<=64 år	91,7 (88,6–94,9)	80,4 (75,6–85,5)	390	36	281	68	164
65–79 år	74,5 (70,7–78,5)	56,9 (52,0–62,3)	711	199	367	283	150
>=80 år	56,5 (49,4–64,7)	41,6 (33,0–52,5)	334	188	109	226	37

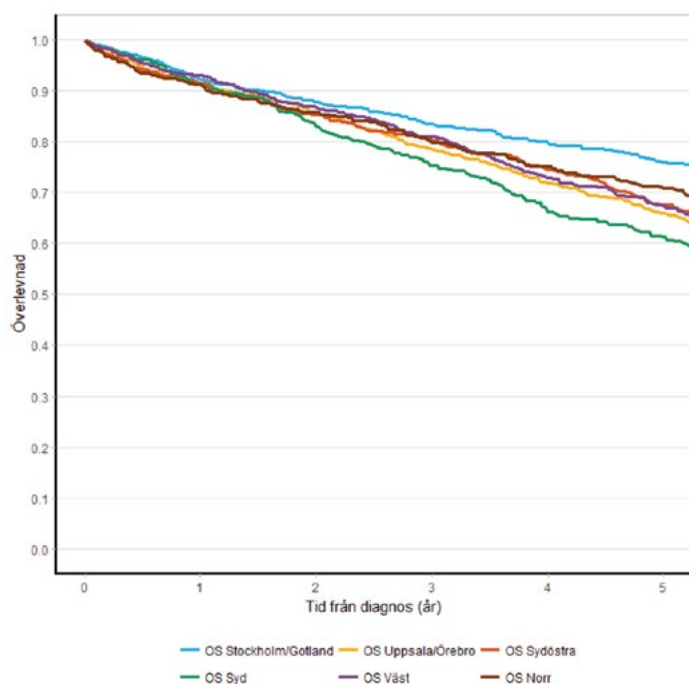
Tabell 1. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling

Som framgår är den observerade, men även relativa, överlevnaden vid behandlingskrävande KLL starkt åldersberoende, vilket visar på det stora behovet av effektiva men också tolerabla behandlingar som kan användas hos äldre. Detta är siffror från perioden före införandet av BCR-hämmare och bcl2-hämmare. Förhoppningsvis kommer dessa nya preparat som är effektiva och tolereras väl även av äldre att framöver medföra ett ordentligt lyft i överlevnaden, speciellt för patienter över 80 år, men även för gruppen mellan 65 och 80 års ålder. Den senare gruppen utgör totalt 50 % av alla patienter, och totalt över perioden (med initialt en dominans av användningen av Klorambucil med dåliga överlevnadsresultat) ses en relativ 5-årsöverlevnad på 57 % hos dessa patienter.

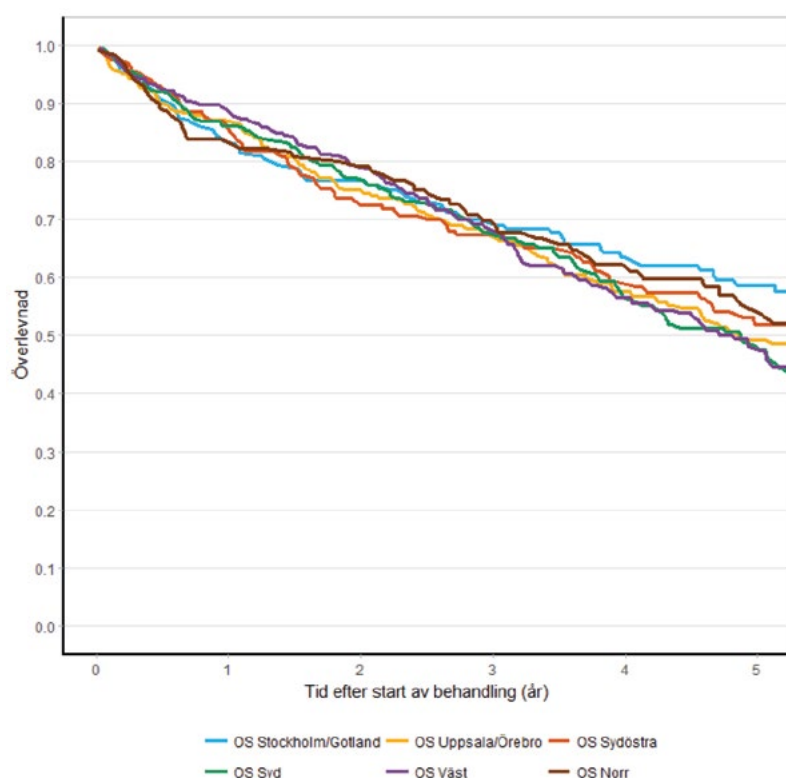
Vid jämförelse av överlevnad mellan olika sjukvårdsregioner ses inom hela populationen skillnader vad gäller både observerad och relativ överlevnad som är signifikanta, främst vid jämförelse mellan de två regioner som

har störst skillnad i överlevnad (figur 3). Viktigt är dock att notera att det vid analys av både observerad och relativ överlevnad efter start av behandling inte ser några signifikanta skillnader mellan de olika regionerna vad gäller 3- och 5-årsöverlevnad (figur 4).

Att uppmärksamma är också att de två regioner som skiljer sig ut (Stockholm-Gotland resp. Södra) är de som har sämst täckningsgrad och mest eftersläpning i sin rapportering. I samtliga övriga regioner ses en likartad andel rapporterade primärbehandlingar, där andelen rapporterade patienter utgör cirka 28 % av det totala antalet patienter, medan de i Södra regionen utgör 34 % och i SG-regionen 19 % av alla patienter. Detta skulle kunna tyda på bias i inrapporteringen i dessa regioner med en större andel patienter med behandlingsbehov i Södra regionen och lägre andel behandlingskrävande i SG-regionen som möjlig förklaring till skillnader i total överlevnad.



Figur 3. Observerad (OS) överlevnad från diagnos uppdelad på region.



Figur 4. Observerad (OS) 3- och 5-årsöverlevnad per region från start av behandling.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Sthlm/Gotland	69,6 (63,3–76,5)	58,7 (51,6–66,8)	196	58	118	73	61
Uppsala/Örebro	67,2 (62,2–72,7)	49,2 (43,4–55,9)	356	104	177	143	80
Sydöstra	67,5 (61,0–74,6)	51,9 (44,1–61,1)	207	61	96	78	44
Södra	67,8 (62,0–74,1)	48,4 (41,7–56,1)	248	75	137	107	63
Västra	68,3 (63,0–74,1)	48,1 (41,9–55,4)	297	87	157	126	69
Norra	69,9 (62,3–78,4)	55,4 (46,4–66,2)	131	38	72	50	34

Tabell 2. Observerad (OS) överlevnad 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling.

Vid analys av val av primärbehandling ses mindre regionala skillnader vilka dock inte, som ovan nämnts, ger utslag i skillnader i överlevnad efter behandlingsstart. Nota bene är att det inte finns tillräckligt med data avseende val av relapsbehandlingar för att kunna värdera om val av dessa skiljer sig åt mellan regionerna.

Framtidsplaner och utveckling

I och med införandet av kontinuerliga behandlingar med BCR-hämmare och bcl2-hämmare har rapporteringsformulären behövs göras om. Ett omfattande arbete har genomförts och från februari 2019 så kommer behandlings- och responsrapportering att ske en gång årligen via ett uthopp till Läkemedelsregistret. Data kan då, på ett snabbt och enkelt sätt, registreras för pågående och avslutade behandlingar under året som gått. Målet med detta är att snabba på och komplettera inrapporteringen, speciellt gällande nya behandlingar, både primärt

och vid återfall, eftersom färsk data är av mycket stort intresse och avgörande för registrets användbarhet.

Ett annat prioriterat mål är att vi behöver följa överlevnadsdata tätare och analysera dessa ytterligare för att kunna värdera de skillnader som ses mellan olika regioner.

Vad gäller kvaliteten så finns också ett stort behov av validering av registret (senast gjort 2012) där ett arbete har påbörjats för att skapa finansiering av detta, vilket tyvärr inte ingår i grundfinansieringen av registret.

Vidare kommer framöver en mer kortfattad rapportering från registret att ske årligen. För inrapportörer finns redan idag möjligheten att själv välja ut olika data för valfri tidsperiod och få ut siffror för eget sjukhus, region och hela riket. Detta via startsidan för registret. Framöver planeras även presentation av data via s.k. "koll-på-läget", för andra än de med behörighet som inrapportör.

Sammanfattning

Det svenska KLL-registret har samlat in data på 5240 patienter mellan 2007 och 2016. Täckningsgrad och avslutningen är god. Datamängden och tiden som registret varit i bruk gör att registret nu blir alltmer användbart för forskning och utveckling, vilket visas av att vetenskapliga publikationer utgående från registerdata nu publiceras. Den långsamma inrapporteringen innebär dock en begränsning vad gäller användbarheten, vilket är ett viktigt mål att förbättra.

Presenterade data visar att det finns utrymme för förbättringar främst vad gäller användande av prediktiva markörer inför behandlingsstart, medan det verkar vara en god och snabb följsamhet till aktuella riktlinjer vad det gäller att införa nya behandlingar.

Speciellt hos äldre (> 65 år) finns ett stort behov av bättre och mer tolerabla behandlingar, vilket införandet av nya läkemedel såsom BCR-hämmare och bcl2-hämmare förhoppningsvis kommer att bidra starkt till. Att följa upp detta blir en viktig uppgift i framtida analyser.

Vad gäller överlevnad ses inga signifikanta skillnader i överlevnaden mellan olika regioner hos de patienter som behövt starta behandling. Däremot skiljer två regioner ut sig vad gäller den totala överlevnaden, vilket eventuellt kan förklaras av problem med inrapporteringen från dessa regioner, med åtföljande selektion av patientpopulationen.

Mattias Mattsson, Uppsala
Registerhållare för Svenska KLL-registret

Svensk Förening för Hematologi utlyser 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Vem kan söka?

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

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

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Eventuella frågor ställs till:

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

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

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



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.

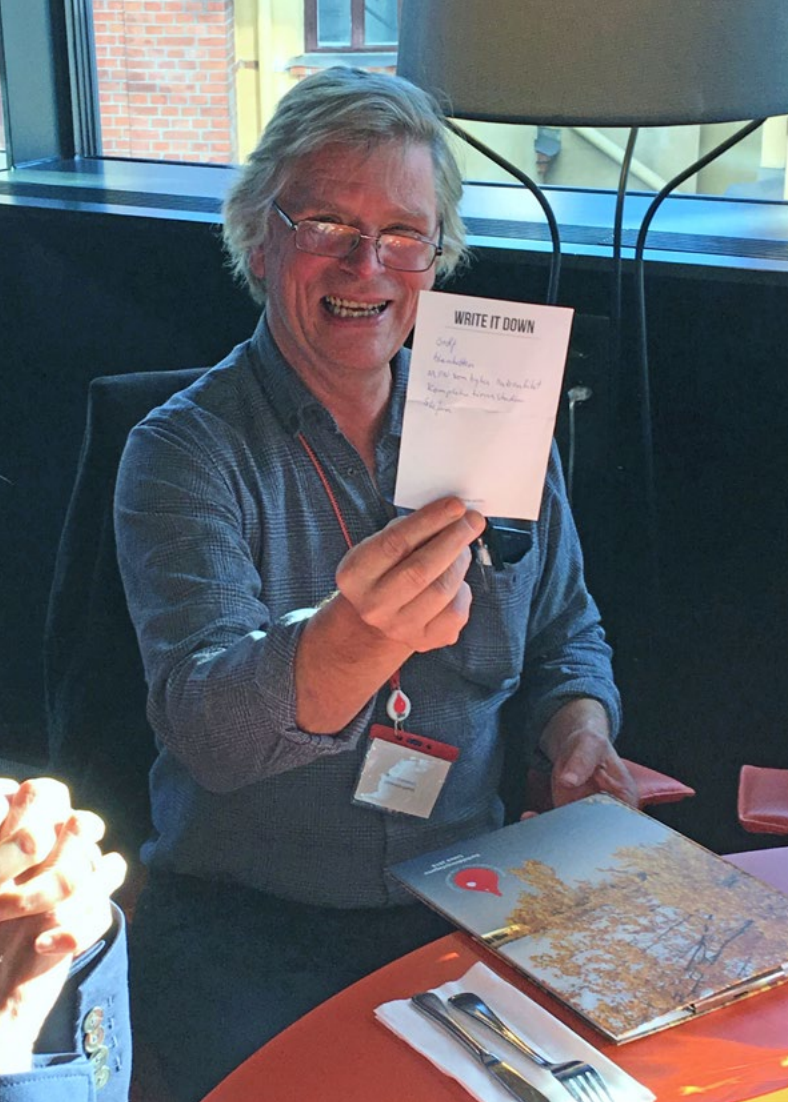
DARZALEX[®] (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt.

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



Bildande av svensk MPN grupp

För många år sedan fanns en svensk MPN grupp som sedermera i samarbete med nordiska MPN intresserade kollegor utvecklades till den nordiska MPN gruppen (NMPN). Den sistnämnda har dock på senare år fört en relativt stillsam tillvaro med få genomförda studier, och avsaknad av medverkan från Finland samt få norska centra. Klara svårigheter har funnits att enas om gemensamma prövningar. Ett klart behov av en svensk grupp har blivit allt mer uppenbart för att stimulera MPN forskning, utveckla MPN registret, och tillhandahålla saklig information om MPN sjukdomar till kollegor och patienter. Den nordiska gruppen kommer att fortleva antagligen med huvudfokus att tillhandahålla utbildningar för ST-läkare och specialister. Senast anordnade NMPN ett möte i Köpenhamn i mars av hög kvalitet.

Den 4:e april på RCC i Stockholm bildades därför en formell svensk MPN grupp efter annonsering dels i OHE och på hemsidan, dels via regionala representanter. Glädjande lockade mötet 23 deltagare, såväl klinker som representanter från RCC. För en "gammal MPN-nörd" var det extra roligt att se så många yngre kollegor med MPN intresse på mötet. Gruppen är givetvis öppen för alla med ett MPN intresse och vi önskar facilitera grundvetenskapliga studier genom att tillhandahålla biologiskt

material. Kontakta din regionala representant om du vill medverka i gruppen, dessa finns listade på hemsidan.

En av regionen vald representant samt en suppleant från varje sjukvårdsregion, samt ansvarig för MPN-registret, utbildningsfrågor och studiefrågor utgör MPN-gruppens styrgrupp. MPN-gruppens stadgar fastslogs, dessa finns tillgängliga på SFH:s hemsida.

I avvaktan på föryngring valdes Björn Andreasson (Uddevalla) till ordförande på 1 år och Jan Samuelsson (Linköping) till sekreterare på 1 år. Vidare valdes Marie Lindgren (Kalmar) till kassör på 1 år och Roza Chaireti (Stockholm) till utbildningsansvarig. Posten som studieansvarig kommer att utses senare.

Gruppen planerar minst ett årligt fysiskt möte öppet för alla läkare med MPN intresse och däremellan hålls telefonmöten i styrgruppen.

Björn Andreasson redogjorde för MPN registrets uppbyggnad och utgivna rapporter. I de valideringar som gjorts är det uppenbart att det förekommer en del systemiska felregistreringar av data. Diskuterades hur anmälningsblanketterna skulle kunna förbättras för att minska felregistrering i framtiden. Vidare diskuterades

de så kallade certifieringsnivåerna där ingående register i Blodcancerregistret är ålagda att presentera en plan för hur man kan uppnå certifieringsnivå 2. Bedömningen är att MPN registret utan större svårigheter bör nå denna nivå. Erik Ahlstrand (Örebro) utsågs till ny ansvarig för MPN registret.

Erik Ahlstrand berättade om möjlig användning av myeloida NGS paneler i MPN diagnostik. Maria Liljeholm redogjorde för erfarenheter från Umeå med användandet av en NGS panel för MPN diagnostik. Laboratoriet kör en full NGS för att slippa ha olika analyser gående på laboratoriet, men svarar endast ut önskad MPN diagnostik, ex enbart JAK2V617F vid PCV frågeställning och tar endast betalt för den enskilda analysen. Ett liknande förfarande är under uppsättning i Linköping där vi kommer att sända prover till MLL i Munchen. Vid ET och PMF diagnostik kommer detta att bli avsevärt billigare än metoden där ett genetiskt laboratorium kör enstaka pcr analyser av först JAK2, sedan calretikulin, och till sist MPL om de två förstnämnda är negativa.

Dagen avslutades med vetenskapliga rapporter. En mindre grupp intresserade kliniker under ledning av Björn Andreasson har granskat journaler på samtliga MPN patienter i registret som vid eller efter diagnos har drabbats av en vaskulär komplikation. Ett lika stort antal välmatchade kontroller utan komplikation har också granskats. Studien kommer på populationsbasis att kunna ge svar på många frågor som exempelvis riskfaktorer för komplikation vid diagnos, erhållen behandling och ef-

fekten av densamma, samt prognosen för patienter som drabbats av en komplikation.

Mycket preliminära data antyder att överlevnaden för patienter som drabbats av en vaskulär komplikation är avsevärt sämre jämfört med kontrollpatienter utan komplikation.

En rad korta presentationer av pågående studier inom MPN fältet presenterades.

Anna Ravn (Stockholm) studerar morbiditet och mortalitet vid MPN och har hittills i sitt avhandlingsarbete ett publicerat arbete som påvisat en ökad risk för MPN patienter att drabbas av annan malignitet. Björn Andreasson driver ett NGS projekt som syftar till att undersöka om kvarvarande påvisbar liten MPN klon efter allogen transplantation påverkar långtidsresultat. Maria Åström (Örebro) studerar olika "omics" vid MPN. Läs mer i Marias reseberättelse från ESH konferens i detta nummer av OHE. Stefan Scheeding (Lund) deltog via Skype och berättade om sina tidigare studier som identifierat en primitiv mesenkymal stamcell i normal benmärg samt olika gennuttryck i benmärg från friska och patienter med MGUS/MM. Vi hoppas snart vara många centra som kan bidra med märg från MÅN patienter till Stefans mycket intressanta MPN projekt. Jacob Crafoord (Örebro) har precis startat ett projekt rörande flödescytometrisk analys av MPN trombocyter, och Peter Johansson (Göteborg) står redo att påbörja en epidemiologisk studie av frakturer vid MPN.



Uppdaterade vårdprogram

Aplastisk anemi

En arbetsgrupp inom svenska BMT gruppen bestående av Per Ljungman, Krista Vaht och Stig Lenhoff har tagit fram en ny version av vårdprogrammet för aplastisk anemi. Ändringarna avspeglar utvecklingen sedan förra versionen av vårdprogrammet publicerades och berör huvudsakligen tre delar:

De ökade kunskaperna om mutationer vid aplastisk anemi samt vid de viktigaste differentialdiagnoserna såsom MDS. Klonal hematopoes har visat sig vara vanligt speciellt hos äldre patienter. Detta gör nu att mutationsanalys ska göras på alla patienter med aplastisk anemi, i alla fall de som skall ha annan behandling än ren "supportive care". Det finns olika metoder för detta uppsatta i landet och vi rekommenderar inte någon enskild metod. Diagnostiken bör också breddas för att identifiera patienter med kongenitala former av benmargssvikt då detta har betydelse för behovet av genetisk rådgivning och också för valet av benmäragsdonator om transplantation är aktuell.

Krista Vaht och medarbetare har gjort en stor genomgång av svenska patienter med aplastisk anemi och resultaten vid given behandling. Dessa studier visade en utmärkt långtidsöverlevnad hos yngre patienter, medan prognosen hos patienter över 70 år fortfarande är dålig. I denna populationsbaserade studie var behandlingssvaret efter ATG-behandling 47 % utan skillnad mellan olika åldrar. Svårighetsgraden av AA påverkade dock svaret med endast 22,7 % svar hos vSAA patienter, medan SAA patienter hade en svarsfrekvens av 54,5 % och nSAA patienter en på 88,5 %. Detta tillsammans med de bättre resultaten vid transplantation med obesläktade givare har gjort att det nya vårdprogrammet rekommenderar benmargstransplantation (BMT) med syskongivare som första linjens behandling upp till 50 år i avsaknad av komorbiditet. BMT med obesläktad givare kan övervägas som första linjens behandling hos patienter med very severe aplastisk anemi (vSAA) upp till 35 år om det går snabbt att få fram en väl matchad obesläktad givare. Detta medför att HLA typning skall göras direkt vid diagnos hos dessa patienter.

Den tredje förändringen i vårdprogrammet gäller användning av eltrombopag. Flera olika studier har visat god effekt av eltrombopag vid behandling av aplastisk anemi och flera studier pågår för att placera eltrombo-

pag på rätt plats i behandlingsalgoritmerna. Vårdprogrammet ger nu möjlighet att använda eltrombopag som första linjens behandling hos äldre sköra patienter som ej bedöms tolerera intensivare behandling. För övriga patienter rekommenderas ej eltrombopag som första linjens behandling. När det gäller andra linjens behandling är eltrombopag idag godkänt av EMA för behandling av patienter refraktära mot immunsuppressiv behandling och där BMT ej är ett alternativ. Vårdprogrammet ansluter till denna indikation. Det är viktigt att dessa patienter följs noga med benmärgsprov, inklusive cytogenetik, med tanke på den rapporterade ökade risken för MDS samt att dessa patienter rapporteras till EBMTs register.

Per Ljungman, Stockholm

AML

AML-vårdprogrammet har i vår genomgått en mindre uppdatering föranlett av de nyliga lanseringarna av två intressanta läkemedel vid AM, Mylotarg och Vyxeos. Efter remissförfarande i RCCs regi godkändes vårdprogrammet av RCC-samverkan den 29/4.

De väsentliga ändringarna jmf föregående version är följande:

- Vid remissionsinducerande behandling av obehandlad AML bör antikropps-läkemedlet gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg) ges dag 1 i första cytotstatikakuren (kur 1) till patienter med de novo AML av typ CBF-leukemi, dvs AML med de cytogenetiska avvikelserna t(8;21) eller inv(16)/t(16;16). CBF-leukemi utgör cirka 7 % av alla AML.
- Hos patienter där Mylotarg-tillägg kan bli aktuellt krävs att de klinisk-genetiska laboratorierna levererar snabba svar (FISH-analys alt RT-PCR) vad gäller förekomst av t(8;21) och inv(16)/t(16;16).
- Vid induktionsbehandling av sekundär AML är Vyxeos (liposomal beredning av daunorubicin och cytarabin) är ett intressant nytillskott i behandlingsarsenalen. Data från kliniska studier med Vyxeos är dock relativt svaga, varför vår förstahandsrekommendation fortfarande är traditionell DA-kur (daunorubicin+cytarabin).

Martin Höglund, Ordförande för den nationella vårdprogramgruppen för akut myeloisk leukemi

Talassemi

En liten grupp av benign hematologi entusiaster har i apriilmånaden publicerat den första uppdateringen av nationella rekommendationer för handläggning av patienter med talassemier på SFH hemsida.

I Sverige har vi en unik situation där få vuxna patienter med talassemi behandlas via flertal hematologiskliniker utspridda över hela landet. Denna ställer extra krav på behandlande läkare att ha kunskap om långtidsbehandling och uppföljning av dessa patienter.

Vårdprogrammet är tänkt som ett verktyg i det dagliga arbetet med talassemipatienter. I den uppdaterade versionen har olika delar beträffande diagnostik och behandling är reviderade och anpassade till svenska förhållanden. Information och förtydligande gällande stamcellstransplantation, genterapi och den nya gruppen lä-

kemedel EMA (erythrocyte maturation agents, luspaterecept) vid talassemi lagts till. Även information gällande användningen av nya antikoagulantia till talassemipatienter baserad på tillgängliga data har uppdaterats.

Patientinformation till anlagsbärare finns oförändrad i separat dokument som man kan skriva ut från hemsidan.

Synpunkter på vårdprogrammet tas hemskt gärna emot via email till författare.

Kommande aktiviteter inom benign hematologi under året inkluderar uppdatering av nationella rekommendationer för behandling av ITP och ett helt nytt vårdprogram för handläggning av patienter med aTTP.

Honar Cherif, Uppsala



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





Delegation från Thalassemia International Federation på besök

En delegation från Thalassemia International Federation (TIF) besökte Sverige 15-16 november 2018. TIF är en ideell patient-orienterad paraplyorganisation som grundades 1986 och har sitt huvudkontor i Nicosia. Organisationen har som sin huvuduppgift att förbättra tillgängligheten till bästa sjukvård för alla talassemi-patienter i världen, och har idag medlemmar från 62 olika länder. TIF har en officiell relation med WHO sedan 1996 och har sedan 2017 fått konsultstatus med United Nations Economic and Social Council (ECOSOC). Man ansvarar även för den internationella TIF kongressen som ordnas vartannat år. Med en ökande invandring till Europa har antalet patienter med talassemi och andra hemoglobinsjukdomar ökat markant. TIF har noterat en uttalad ojämnheter beträffande kunskap om sjukdomen, allokering av sjukvårdsresurser och följsamhet till internatio-

nella och nationella riktlinjer. Frånvaro av patientorganisationer i många länder gör det svårare för patienter att utbilda sig i sin sjukdom och känna till sina rättigheter inom sjukvården.

Delegationen bestod av George Constantinou (sekreterare, TIF styrelsen, London), Michael Angastiniotis (medicinsk rådgivare, Cypern) och Pertros Nousios (inbjuden konsult som hälsoekonom, Stockholm). Ett intensivt två dygns schema omfattade besök på avdelningen för klinisk kemi i Malmö, barn- och vuxenhematologi i Lund, Hematologiskt centrum på Karolinska, möte med representant från SFH och möte med Blodcancerförbundet.

En detaljerad rapport från TIF gällande vård av talassempatienter i Sverige kommer att diarieföras och tillgäng-

liggörs via Socialstyrelsens hemsida. Nedan är en sammanfattning av deras konklusioner, kommentarer och förslag på samarbeten.

1. I Sverige saknas det ett register av patienter med talassemi och sicklecellssjukdom. Man kan därför inte följa upp epidemiologi eller kvalitetsindikatorer såsom blodvärden, hemokromatosbehandling och utveckling av organskador. Förslag finns att utvidga ett nystartat register på barn till att även gälla vuxna patienter. Ett annat alternativ kan vara att ha ett register kopplat till befintlig välfungerande plattform nämligen INCA. TIF kommer att förse SFH med mjukvara på ett etablerat register (Enerca) varifrån vi kan kopiera de parametrar som man behöver registrera och följa upp samt tidsintervallen för dessa.
2. Välfungerande referenslaboratorier (Malmö som exempel).
3. Diskrepans finns mellan vård av barn och vuxna med talassemi. Talassemivården hos barn är centraliserad till universitetssjukhusen, välorganiserad med närmast pedantisk uppföljning av riktlinjer för transfusion, medicinering, multidisciplinär vård och psykosocialt omhändertagande. Samtidigt är vården av vuxna patienter mindre organiserad. Patienter i Stockholm uttryckte stor oro för frånvaro av kontinuitet på läkarsidan och antydde bristande intresse för sjukdomen inom hematologivården. TIF rekommenderar starkt att patienterna oro ska tas på allvar.

4. Att patienter med talassemi behandlas på samma mottagning och dagvård som patienter med maligna blodsjukdom som kan vara i ett terminalt transfusionskrävande sjukdomsskede. Detta är mindre önskvärd enligt patientorganisationerna. På centra där patientvolymen har blivit större bör man överväga talassemimottagning och dagvård.
5. Patientförening för talassemi-patienter saknas. Några patienter från Lund och Stockholm har tidigare försökt separat att ordna en patientorganisation men misslyckats på grund av för få patienter. TIF kan vara till stor hjälp för att i samarbete med Blodcancerförbundet:
 - a. Identifiera intresserade patienter och anhöriga för att samlas och bilda en grundande grupp.
 - b. Stora mängder av detaljerade patientmaterial finns som kan översättas i samarbete med Blodcancerförbundet och komma till nytta för patienter och föräldrar till barn med talassemi.
 - c. Organisera ett patientmöte eller workshop under år 2019 för intresserade patienter i Sverige.
 - d. Planera för en större TIF-patientkongress för patienter i Norden med föreläsare från regionen.
6. Likartade aktiviteter kan organiseras och samköras med patienter som har SCD.

Honar Cherif, Uppsala



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. Blodkroppssantal 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 allvarig 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 är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas 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)

Rapport från EBMT 2019 – fokus på GVH



Efter år av fokus på att välja rätt patient, tidpunkt, donator och konditionering (hur nu allt detta är möjligt) har jag idag ett helt annat fokus. Varannan fredag träffar jag de svårast sjuka patienterna – de med uttalad kronisk GVHD. De som gått ur askan i elden utan att riktigt förstå vad som hände. För hur ska vi kunna informera om hur förfärligt livet *kan* bli när det huvudsakliga syftet med en transplantation är att bara överleva? Till att börja med.

De här patienterna behöver oceaner av tid. Och jag har fått möjligheten att ge dem den tid de behöver. Tid att gråta, rasa och beklaga sig. Tid att diskutera symtom, åtgärder, behandlingar och framtiden. Tid att fråga vad som är viktigast för dem, just nu och framöver.

Men det räcker inte. Jag önskar att jag hade haft en mirakelmedicin. Tyvärr låter den vänta på sig. Kanske är det den nya generationens JAK-hämmare, kanske fotoferes i kombination med flera andra läkemedel, kanske "de mesenchymala stamcellerna från Frankfurt" eller något nytt som ingen ännu kommit på. Tiden får utvisa och jag och patienterna får hoppas.

I mellantiden har jag uppdaterat mig på steroidrefraktär (SR) aGVHD. Trots profylax får 50 % aGVHD och av dessa kommer 30 % att vara steroidrefraktära. Ett tillstånd behäftat med uttalad tidig dödlighet (70-90 %) efter transplantation. Här finns än idag ingen riktig konsensus kring när en patient är steroidrefraktär eller vad vi då ska göra. Mellan tummen och pekfingeret är patienten steroidrefraktär om progress efter 3-5 dagar eller

avsaknad av respons efter 7 dagar med högdos (2 mg/kg) steroider. Eftersom prognosen är dålig och det inte finns evidens för vad vi ska göra i detta skede pågår mycket forskning med att hitta markörer för tidig upptäckt av SR aGVHD liksom försök att hitta nya läkemedel. Problemet med de biomarkörer som utforskats är att de sällan är tillgängliga i den kliniska vardagen och än mindre anländer svar i tid för möjlighet till adekvat handläggning.

Vad gäller de läkemedel som diskuterades följer här ett urval av det som presenterades:

JAK hämmarna är fortfarande mycket intressanta med sitt breda anslagssätt vid immunhämning. Problemet vid aGVHD och samtidig kortisonbehandling är besvärande cytopenier och CMV reaktivering. Detta ses inte i samma utsträckning hos pat med cGVHD som behandlas med JAK hämmare. Störst utbredning har JAK 2 hämmaren ruxolitinib med 80-90 % respons givet att pat inte är steroidrefraktär. I Hamburg kombineras idag ruxolitinib och fotoferes vid all typ av SR aGVHD med goda resultat. Andra generationens JAK hämmare är på gång. Inom reumatologin används redan Baricitinib – en JAK 1 och 2 hämmare och här pågår fas-2-studier vid SR aGVHD med emotsedda resultat.

Fotoferesen med sin snälla biverkningsprofil, avsaknad av läkemedelsinteraktioner och virusreaktivering står fast som behandling men räcker sällan ensamt vid grad 3-4 SR aGVHD.

I Frankfurt har man lärt sig framställa MSC på ett nytt sätt (MSC-FFM) – man använder BM från 8 olika donatorer för att framställa produkten och detta har visat sig framgångsrikt med 83 % ORR på dag 28 hos 69 pat med SR aGVHD.

Integrinhämmaren vedolizumab (med indikation IBD) har testats som behandling vid grad IV aGVHD i tarmen. Yngvar Floisand från Oslo presenterade deras resultat (publicerade i BBMT 2017) på 6 patienter med SR aGVHD i tarmen. Samtliga patienter genomgick px med PAD. Vedolizumab gavs som vid IBD vecka 0, 2 och 6 (300 mg iv) och därefter var 8:e vecka om den kliniska bilden så krävde. Alla patienter fortsatte med redan inledd övrig behandling (calcineurinhämmare eller MMF). Två av patienterna dog av komplikationer relaterade till den redan svåra situationen, övriga fyra hade prompt effekt av behandlingen och kunde skrivas ut från sjukhuset och var vid 10 mån uppföljning alla vid liv.

Begelomab – en anti CD 26 antikropp har testats av Baccigalupo i Italien och efter lovande resultat på 28 patienter i två pilotstudier presenterades nu resultatet från det compassionate use program som följt på pilotstudierna. Här ses goda svar på dag 28 med bäst resultat vid grad III aGVHD på 80 %.

En immunotoxin – den så kallade T-guard – en mix av antiCD3 och antiCD7 – antikroppar orsakar in vivo depletion av T-celler och har visat ORR på 60 % hos pat med SR aGVHD. Fördelen med T-guard framför ATG och CD52 antikroppar är den korta halveringstiden på 7 timmar (jämfört med veckor respektive dagar för de andra T-cellshämmarna). Här har man heller inte sett några problem med virusreaktivering eller utveckling av PTLT.

Och så har jag lyssnat på hur vi ska göra med långtidsöverlevarna. De blir fler och fler ju bättre vi blir på att transplantera. Och de har det inte alla gånger något vidare, med eller utan GVHD. De löper ökad risk för bl. a sekundära maligniteter, hjärtsjuklighet och psykisk ohälsa. Och kanske är vi inte så bra på att hantera detta. Så hur ska vi göra?

I Cleveland har man, liksom på flera ställen i USA och Tyskland infört så kallade "Survivorship Care Plans" som på ett enkelt men tydligt sätt sammanfattar den medicinska informationen kring transplantationen för den enskilde patienten. Vidare innehåller denna Care Plan flera checklistor kring den typ av specifik medicinsk uppföljning som kommer med transplantationen. På så vis kan patienten själv ta ansvar för sin långtidsuppföljning och i avsaknad av cGVHD få korrekt uppföljning inom primärvården. Gruppen i Cleveland har testat denna Care Plan

och ett formulär för Patient Reported Outcome (PRO) i en stor randomiserad studie med nästan 500 patienter (17 centra). Där kunde man se en upplevd bättre kontroll över sin hälsosituation hos de patienter som erhöll en Care Plan och uppföljande telefonsamtal.

Sist – hur ska vi göra med KLL patienterna som nu börjar svikta på ibrutinib? Här pratade Prof Peter Dreger från Heidelberg om en ny riskstratifiering som man kommit överens om inom EBMT och ERIC och som finns publicerad i Blood Aug 2018. Här delar man upp högriskpatienterna i två grupper – I och II – beroende av svar på första eller andra linjens pathway inhibitor (= ibrutinib, venetoclax eller idelalisib). Den algoritm som utvecklats vilar vidare på huruvida man har tillgång till CAR-T celler eller välmatchad stamcellsdonator, om patienten har samsjuklighet eller har passerat 65-års strecket. Artikeln är välskriven och förtjänar läsning nu då våra KLL patienter så smått börjar progrediera på ibrutinib. Prof Dreger pratade även om resultaten för venetoclax och hänvisade till en studie i Lancet Oncology från januari 2018 där man inkluderat 91 pat som tidigare erhållit ibrutinib och där majoriteten slutat pga progress under pågående behandling. 65 % av de inkluderade patienterna hade någon slags respons på venetoclax men bara 9 % svarade med CR. Medianuppföljningstiden uppgick inte till mer än 14 mån varför det är svårt att uttala sig om långtidseffekterna. Enligt Prof Dreger ska därför venetoclax bara ses som en brygga till annan cellulär immunoterapi (CAR-T eller alloSCT) om övriga betingelser är goda.

Tack till SFH för bidrag till min resa till Frankfurt och EBMT 2019!

Anna Sandstedt, Linköping



Reserapport ESH 2019



Samtidigt med intensiva debatter om Brexit i brittiska parlamentet, då datumet närmade sig för en eventuell "krasch" ut ur EU, besökte jag London för den 3:e ESH-organiserade vetenskapliga workshopen om mikromiljön i benmärgen vid hematologiska maligniteter och möjligheter till dess målstyrda behandling.

Bakgrunden till intresset och stipendiet som erhöles från SFH är egna forskningsprojekt om samspelet mellan hematopoies och benmärgsstroma vid kroniska myeloproliferativa neoplasier (MPN), främst primär myelofibros (PMF) men även polycytemia vera (PV) och essentiell trombocytemi (ET). Stora datamängder har genererats via omicsstudier gjorda på mesenkymala stromaceller, granulocyter och trombocyter från patienter och friska kontroller. Både jag och forskarkollegan Mikael Ivarsson upplever ett stort behov av att lära oss förstå signalvägarna i "blod och ben" bättre.

Av deltagarlistans 247 personer, varav 41 från institutioner på andra kontinenter, bidrog många med antingen föredrag (40 föredrag) eller poster (92 poster). Vi presenterade själva en poster i repris från utbildningsdagarna i Umeå 2018, med titeln "Integrated analysis reveals reciprocal immune response signaling between bone marrow multipotent stromal cells and hematopoiesis at the transcriptional but not at the protein level in myelofibrosis." Det blev två komprimerade dagar med många intressanta föredrag och postersessioner, men vi hann också med att äta veganmat på Mildreds restaurang i Camden town och förflyttning med raska promenader mellan hotellet och The Francis Crick Institute (stort biomedicinskt forskningscentrum som öppnade 2016).

Celler i benmärgens mikromiljö inkluderar bland annat mesenkymala stromaceller (MSC), endotelceller, pericyter, T-celler för immunologisk övervakning, osteob-

laster, glatta muskelceller, adipocyter, Schwann celler, och makrofager. Forskning om interaktioner mellan benmärgsstroma och hematopoetiska stamceller respektive maligna celltyper har ökat lavinartat på senare år. Behandlingar påverkar ofta både mikromiljön och de maligna cellerna. Ibrutinib ändrar exempelvis förhållandena i mikromiljön och inte bara B-cellerna vid KLL, påpekade Michael Hallek från Cologne. Och behandling med CD20 antikroppar behöver kompletteras med kroppsegen slutlig eliminering via makrofager för att göra full verkan.

Vidare angående interaktionen mellan hematopoies och stroma har sedan länge CXCR4 och CXCL12 tilldragit sig intresse, där hittills CXCR4 antagonisten plerixafor används kliniskt för stamcellsmobilisering genom mekanismen att lossa cellerna från stromas CXCL12. Överuttryck av CXCR4 på AML celler har visats korrelera till sämre prognos. CXCR4 överuttrycks hos 70 % av alla humana tumörer vilket bidrar till migration och tumörtillväxt, menade Amnon Peled från Israel. En ny CXCR4 hämmare, balixafortide, har använts i fas 1 studie mot bröstcancer (kombination) med ganska lovande resultat, kan man få fram via PUBMED.

Vid malignitet sker ofta en metabol reprogrammering av tumörcellerna med ökad glykogenolys, minskad insulin-känslighet och ökat beroende av oxidativ fosforylering. Ett intressant och återkommande tema i åtminstone 2 föredrag och 2 poster var att MSC från benmärgen har visat sig kunna öka cellöverlevnaden för leukemiceller (AML, ALL, KML) genom mitokondrieöverföring från MSC till leukemicellerna via "tunneling nanotubes" (TNT). Sådana nanotubes är dynamiska trådliknande förbindelser mellan celler, som möjliggör utbyte av allt ifrån molekyler till patogener eller celldelar. Via MSC ges på så sätt tillgång till

ökad energi för tumörcellerna, och samtidigt bidrar MSC till minskad ROS kopplat till högre antioxiderande glutathion nivåer, rapporterade Dorian Forte från Cambridge. Han nämnde också att tamoxifen minskar antalet nestin positiva MSC, med potentiell antileukemisk verkan.

En händelsekedja som börjar med inflammation kan leda till ökad oxidativ fosforylering för energibildning, och därmed bildning av fria syreradikaler (ROS), ledande till aktivering av hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1A). Vi fick av Marina Konopleva från Houston lära oss att progress av leukemi kan vara förknippat med utökning av den hypoxiska nischen i benmärgen och ökat uttryck av HIF1A både i leukemiceller och MSC. Trots ökad angiogenes räcker ibland inte syremängden till för de energikrävande tumörcellerna. Ökad oxidativ fosforylering är vanligt vid maligniteter, där MSC kan bli utnyttjade som "slavar" för energiproduktion hos tumörcellerna. En hämmare av komplex 1 i den mitokondriella elektrontransportkedjan för oxidativ fosforylering, IACS 010759,

genomgår nu kliniska prövningar för relapserande eller refraktär AML och för avancerad cancer.

Slutligen kan nämnas att Jean-Jacques Kiladjian från Paris bidrog med ett föredrag om interferonbehandling vid Philadelphia negativ MPN, med ett kort referat om ropeginterferon studierna PROUD-PV och CONTINUATION-PV med jämförelser mot Hydroxyurea, vilka även presenterades på ASH. Dessa studier har lagt grund för EMA godkännande för interferon behandling av PV och ET. Han nämnde även preliminära resultat från kombinationsbehandling med interferon och arsenik, där arsenik aktiverar ROS och därmed ger skador på cellerna så att de dukar under lättare. Samt en pågående RUXOPEG fas 1/2 studie för primär och sekundär myelofibros. Äntligen har jag fått lära mig lite mer om cellulär stress, oxidativ fosforylering, ROS och mitokondrier med fokus på samspelet mellan mikromiljön och hematologiska maligniteter, vilket underlättar bland annat för sammanställningen av vår forskning!

Maria Åström, Universitetssjukhuset Örebro

Högt söktryck till vårens SFH-stipendier

Vid sista ansökningsdag 15/2 hade vi glädjande nog fått in 14 ansökningar till 5 resestipendier. Det innebär all-time-high, åtminstone i mannaminne (i mitt fall de två år jag suttit i styrelsen), och vi är mycket glada över det!

Efter att ha läst igenom många fina motiveringar och spännande resplaner har vi efter noggrann övervägning valt att dela ut stipendier till följande fem personer:

Maria Åström, Örebro – ESH Haematological Tumour Microenvironment, London

Anna Bergendahl Sandstedt, Linköping – EBMT, Frankfurt

Mikael Olsson, Varberg – ICML, Lugano

Thomas Silfverberg, Falun – EHA, Amsterdam

Janiki Brolin, Karlstad - Haematology in Obstetrics, Oxford

Stort grattis till alla stipendiater! Vi ser fram emot intressanta reseberättelser i OHE framöver!

Välkomna med nya ansökningar till hösten, med sista ansökningsdag den 16/8!

För styrelsen,
Martin Jädersten, sekreterare

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 behandling ¹

• 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

Avhandlingar

Elena Holm (Lund) har disputerat på avhandlingen "Von Willebrand disease - aspects of diagnosis, prophylaxis and outcome".

I delarbete I analyserades svåra former av VWD, med sekundär brist på faktor VII, där spontana blödningar som liknar de som observeras vid svår hemofili A kan uppstå. Syftet med den aktuella studien var att undersöka svaret på profylaxbehandling. Data från 105 personer var tillgängliga för analys, 10 inkluderade i en prospektiv studie och 95 i en retrospektiv studie mellan 2008 och 2013. Medianvärden för årlig minskning av blödningar var signifikanta för epistaxis ($p < 0,0001$), gastrointestinal blödning ($p = 0,0003$), ledblödning ($p < 0,0001$) och menorragi ($p = 0,008$). En konklusion var dock att det krävs prospektiva studier för att bättre avgränsa doserna och dosintervallen som skall användas för profylaktisk behandling av VWD.

Delarbete II evaluerade det kända faktum att patienter med milda till måttliga blödningssymtom ibland aldrig får en definitiv diagnos trots utredning. 185 remisspatienter utvärderades med hjälp av blödningsbedömningsverktyget (BAT) beskrivet av Toretto och kollegor 2006. Blodprover undersöktes för trombingenerations(TG)-kapacitet i trombocytfattig plasma (PPP) och specifika koagulationsfaktorer, dvs von Willebrand-faktor, faktor VIII och IX, såväl som INR, APTT, trombocyträkning och trombocytadhesion. Av de 185 patienterna diagnostiserades fem kvinnor med mild von Willebrand-sjukdom och en man med mild hemofili A. De återstående 179 patienterna (76 % kvinnor och 24 % män) med en medelålder av 33 respektive 28 år utvärderades ytterligare. I den totala kohorten och bland kvinnor var peak TG och lag time korrelerad med blödningspoäng ($p = 0,01$ respektive $p = 0,04$). Inga sådana korrelationer hittades bland män. Även om studien således visade en viss korrelation mellan TG och blödningsresultat ansåg gruppen att resultaten är förenliga med en tidigare rapport som inte visat ett värde av TG-mätning i en liknande klinisk situation. Komplexiteten hos de mekanismer som ligger till grund för klinisk blödning komplicerar förmågan att använda TG-test som tillförlitlig prediktor för blödning.

Delarbete III undersökte effekterna av VWD på frekvens av sjukhusvister jämfört med en kontrollgrupp och utvärderade om regelbunden profylaxbehandling var förknippad med minskning av antalet sjukhusvister. De nationella registren innehöll 2790 personer med VWD



diagnos mellan 1987 och 2009. Totalt identifierades 13920 ålders- och könsmatchade kontroller. Man såg 2,0 gånger (intervall 1,5-2,5) så många sjukhusinläggningar bland patienter med VWD jämfört med kontroller. De vanligaste orsakerna till sjukhusvistelse var gastrointestinal blödning ($n = 232$ som primär diagnos), menorragi ($n = 198$) och epistaxis ($n = 192$). Polikliniska besök per år pga blödning var också dubbelt så vanliga bland patienter med VWD. Från ett profylaxregister inkluderades 105 personer (VWD typ 3, 52,4 %, typ 2A, 22,9 %, typ 1, 12,4 % och andra typer, 3,9 %). Totalt analyserades 122 inläggningar på grund av blödningsepisoder, dominerade av GI blödningar. Betydligt färre inläggningar inträffade efter inledande av profylax (75 före och 45 efter, $p = 0,006$).

Delarbete IV analyserade hypotesen att personer med VWD kan ha ett skydd mot arteriell trombos (CVD) trots åderförkalkning. Personer med VWD, oavsett typ och svårighetsgrad, som levde i Sverige under en viss tid un-

der observationsperioden 1987 till och med 2008 inkluderades. För varje patient med VWD valdes upp till fem slumpmässigt utvalda födelsedatums- och könsmatchade personer från allmänna befolkningen som kontroller. Totalt inkluderades 2790 personer med VWD (888 män och 1902 kvinnor) och 13938 kontroller. Sammantaget var risken för CVD-relaterad sjukhusvistelse 1,3 gånger (95 % CI: 1,1, 1,5) bland patienter med VWD efter justering för kön, födelsedatum, diabetes och cancer. Däremot hade de en 0,4-faldig (95 % CI: 0,3, 0,6) risk för CVD-relaterad dödlighet jämfört med befolkningen. Det senare fyndet överensstämmer med tidigare studier och indikerar en skyddande effekt av koagulationsfaktorbristen som ärvs med VWD.



Stina Wichert (Lund) har disputerat på avhandlingen ”Aspects of Phagocyte Function in Multiple Myeloma”. Syftet med avhandlingen var att undersöka förändringar i fenotyp och funktion av myeloida celler vid multipelt myelom (MM) för att se om dessa kan påverka sjukdomsförloppet, risken för infektioner och respons på behandling.

Delarbete I undersökte effekterna av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd på patientens medfödda immunitet, med fokus på subpopulationer och funktion av nyligen bildade polymorfonukleära leukocyter (PMN) och monocytter i perifert blod. Flödescytometri användes för att mäta graden av PMN-mognad och aktivering före och efter ASCT och jämfördes med friska kontroller. Efter högdosbehandling och ASCT hade en mindre an-

del patienter PMN med kapaciteten för oxidativ ”burst”. Dessutom hade patientens PMN, både före och efter ASCT, minskad kapacitet för fagocytos. Eosinofiler, som nyligen har föreslagits spela en roll för att främja malign plasmacellsproliferation, minskade markant efter ASCT, med långsam regenerering. HLA-DR-uttryck av monocytter var signifikant nedtryckt efter ASCT, en egenskap som ofta tillskrives monocyt-härledda suppressorceller. Resultaten tyder alltså på att flera aspekter av fagocytfunktion försämras i minst 20 dagar efter ASCT.

I delarbete II evaluerades BI-505 som är en monoklonal antikropp riktad mot intercellulär vidhäftningsmolekyl 1 (ICAM-1) med lovande anti-myelomaktivitet i prekliniska försök. Tanken var att detta skulle vara en möjlig behandlingsmetod för patienter med smoldering MM (SMM) med potential att eliminera tumörceller med minimala långsiktiga biverkningar. I denna fas 2-studie studerades effekterna av BI-505 hos fyra patienter var och tre av dem avslutade behandlingscykeln definierad som 5 doser BI-505, totalt 43 mg/kg över en 7-veckorsperiod. BI-505 hade en godartad säkerhetsprofil, men ingen av patienterna uppnådde ett svar enligt protokollsdefinitionen.

Delarbete III fokuserade på eosinofiler som i experimentella studier har visat sig främja överlevnad, proliferation och retention av plasmaceller i benmärgen (BM). Den kliniska signifikansen av eosinofiler vid plasmacellssjukdom (PCD) hos människor är i stor utsträckning okänd. Studien visade att antalet eosinofiler i sig inte korrelerade med antalet BM-plasmaceller eller sjukdomsstadium. Expressionen av kemokinreceptor 4, vilken är viktig i homingskapaciteten för benmärgsstromaceller, var signifikant högre hos eosinofiler från patienter och ökat med sjukdomsstadium. BM eosinofiler från patienter, särskilt från dem med manifest sjukdom, var mer aktiverade. Ett annat resultat i denna studie var att eosinofiler i PB och BM från båda patienterna och friska kontroller uttryckte CD80 (B7-1). Gruppen diskuterar sannolika immunmodulerande följder av uttryck av CD80 genom eosinofiler under betingelser med markerad T-cell-utmattning (t ex multipelt myelom). Slutligen fann man att patienter som behandlades med kortikosteroider hade låga nivåer av cirkulerande eosinofiler men bevarade nivåer av eosinofiler i BM.

Delarbete IV visade att neutrofil dysfunktion är en ytterligare faktor som kan bidra till ökad mottaglighet för bakteriella infektioner hos patienter med nydiagnostiserat MM. Flera av patienterna med nydiagnostiserat MM (NDMM), SMM och MGUS hade cirkulerande PMN med reducerad ex vivo kapacitet för fagocytos, mätt som geometrisk MFI, som motsvarar antal fagocyterade opsoniserade *E. coli*-bakterier per cell, speciellt när de jämfördes med en kohort patienter under lenalidomid-underhåll. Den mest up-

penbara skillnaden observerades för BM PMNs. Patienter med NDMM, SMM och MGUS hade minskad andel BM PMN med kapacitet för fagocytos och med förmågan att producera ROS jämfört med friska kontroller och jämfört med Len-kohorten. Den komprometterade neutrofilfunktionen kunde inte förklaras genom brist på immunglobuliner. Den minskade fagocytfunktionen vid diagnos var inte heller korrelerad med variation i P-Ca-nivåer, inflammatorisk aktivitet eller grad av BM-plasmacellinfiltration. Om den observerade fullständigt återställda fagocytkapaciteten hos de lenalidomidbehandlade patienterna enbart är ett resultat av effektiv plasmacellsavdödande, eller om själva behandlingen ytterligare förbättrar dessa cellulära funktioner återstår att klargöra.



Florentin Späth (Umeå) har disputerat på avhandlingen "Molecular epidemiology approach: Nested Case-Control Studies in Glioma and Lymphoid Malignancies".

Avhandlingen syftade till att bedöma förhållandet mellan blodnivåer av olika proteiner och risken att utveckla gliom, B-cellymfom och multipelt myelom. För detta ändamål utvärderades protein-sjukdomsassociaition avseende den studerade sjukdomens naturalhistoria och

tiden mellan blodprovssamling och diagnos med användning av både enkla (delarbete I-II) och upprepade pre-diagnostiska blodprover (delarbete III-IV). Fyra fall-kontrollstudier och en metaanalys genomfördes med hjälp av prover från tre prospektiva kohorter: the Janus Serum Bank, the Northern Sweden Health and Disease study, and the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study.

Delarbete I undersökte ett fenotypiskt drag hos glioblastom nämligen mutationen och amplifieringen av den epidermala tillväxtfaktorreceptor(EGFR)-genen. Kopplingen mellan pre-diagnostiska serumproteinkoncentrationer av EGFR och ErbB2, båda medlemmar i EGFR-familjen, och framtida risk för gliom analyserades. Vidare studerades om EGFR-gliomriskvarianter var associerade med EGFR- och ErbB2-serumnivåer. Koncentrationer av EGFR och ErbB2 mättes i pre-diagnostiska kohortserumprover hos 593 gliompatienter och 590 matchade cancerfria kontroller. Höga EGFR- och ErbB2-nivåer i serum var förenade med risk att utveckla glioblastom ($p = 0,008$; $OR = 1,58$, 95 % $CI = 1,13-2,22$ och $p = 0,017$, $OR = 1,63$, 95 % $CI = 1,09-2,44$). Högt serum-ErbB2-koncentration var också associerad med total gliomrisk ($p = 0,049$; $OR = 1,39$, 95 % $CI = 1,00-1,93$). Däremot var gliomriskvarianter inte associerade med höga serumnivåer. Istället var EGFR-riskvarianten rs4947986 (T) korrelerad med minskade EGFR-serumnivåer. Studien visar en association av EGFR- och ErbB2-serumhalter med gliom mer än ett decennium före diagnos, vilket indikerar att EGFR- och ErbB2-serumproteiner är viktiga för tidig gliomgenes.

Delarbete II utvärderade 218 patienter med B-cellslymfom (BCL) och 218 matchade kontroller för att undersöka sambandet mellan plasmakoncentrationerna av löslig CD27 och sCD30 och framtida risk för BCL och huvudhistologiska subtyper. Studie visade ett signifikant samband mellan sCD30-koncentration och BCL-risk ($OR = 0,86$, 1,53, 1,76, för 2:a-4-e kvartilen, p trend = 0,01). Liknande ökade risker observerades för diffust storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom. Analyser av sCD27-blodkoncentrationer visade inga signifikanta associationer med BCL, ($OR = 0,90$, 1,26, 1,65 för 2:a-4-e kvartilen, p trend = 0,17), men signifikant association observerades för KLL och för gruppen av "andra BCL" -subtyper. Fynden som involverar sCD30 bekräftades genom en meta-analys av fem prospektiva kohorter, medan resultaten var mer heterogena för sCD27, med undantag för KLL som konsekvent hittades i alla studier. Data till dags dato tyder således på att kronisk B-cellstimulering kan vara en viktig mekanism involverad i B-cellslymfomuppkomst.

Delarbete III analyserade 170 personer som hade donerat två prediagnostiska blodprover före B-cellslymfomdiagnos, tillsammans med 170 matchade cancerfria kontroller. I synnerhet observerades starka associationer mellan CXCL13, sCD23, sCD27 och sCD30 och lymfomrisk i blodprover samlade 15-25 år före diagnos. Nivåerna av B-cellaktiveringsmarkörer ökade över tiden hos framtida lymfomfall medan de var stabila bland kontrollerna. Associationen mellan lutning av kurvan (slope) och risk var starkast för indolenta lymfomundertyper. Särskilt noterades en markerad association av sCD23 med KLL (ORSlope = 28, p trend = $7,279 \times 10^{-10}$). Bland aggressiva lymfom var associationen mellan risken för

diffust storcelligt B-cellslymfom och lutning begränsad till CXCL13.

Delarbete IV undersökte risker för att utveckla myelom. Jämfört med kontroller hade myelompatienter signifikant lägre blodnivåer av MCP-3 ($p = -0,129$, $p = 0,029$), VEGF ($p = -0,128$, $p = 0,021$), FGF-2 ($p = -0,101$, $p = 0,024$), fraktalkin ($p = -0,090$, $p = 0,026$) och TGF- α ($p = -0,206$, $p = 0,029$). Nivåer av MCP3, VEGF, FGF2, fraktalkin och TGF- α minskade hos myelompatienter närmare diagnosen, medan plasmamarkörnivåerna förblev stabila hos kontroller. Potentialen att förutsäga progression till MM tycktes vara bäst för TGF- α .



Styrelsen önskar
alla medlemmar
en skön sommar

ICLUSIG® OFFERS FAST, DEEP AND DURABLE CLINICAL RESPONSES²

ICLUSIG®
(ponatinib)

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.

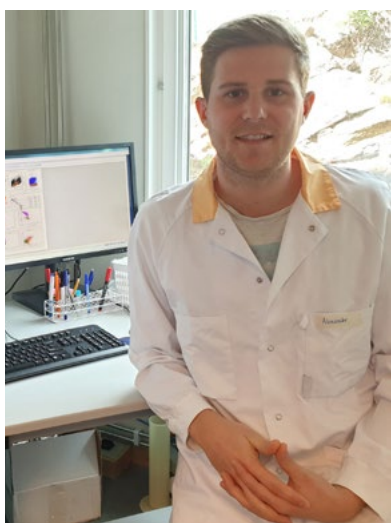
lclusig (ponatinib) 15 mg, 30 mg och 45 mg filmdragerade tabletter. Rx: F. ATC-kod: L01XE24. Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Indicerat** för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blaskris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; 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 kroppundersökning 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. lclusig associeras med svår myelosuppression, kardiovaskulära biverkningar, pankreatit, levertoxicitet, hemorragi och reaktivering av hepatit B. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling och bära ska övervakas under och efter behandling. Fall av posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats. Försiktighet bör iaktas om lclusig används samtidigt med måttliga och starka CYP3A-hämmare och måttliga och starka CYP3A-inducerare. Fertila kvinnor som behandlas med lclusig ska informeras om att inte bli gravida och män som behandlas med lclusig ska informeras om att inte avla barn under behandlingen. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. **MAH:** Incyte Biosciences Distribution BV, Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. Produktresumén uppdaterad 2018-09-20. Besök www.fass.se för ytterligare information.

*CP-CML patients. 1. lclusig 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):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**

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi



Alexander Hallner (Göteborg) har undersökt NK-celfunktion som regleras av hämmande receptorer, såsom familjen av killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) och NKG2A / CD94-heterodimeren. Dessa receptorer känner igen kända

HLA-klass I-molekyler på potentiella målceller och nya studier antyder att en HLA-B-dimorfism vid position -21 i gensegmentet som kodar för ledarpeptiden dikterar huruvida NK-cellreglering huvudsakligen bygger på KIRs eller NKG2A/CD94 receptor. Effekten av denna HLA-B-dimorfism på NK-cellmedierad destruktion av leukemiska celler eller på förloppet av leukemi är i stor utsträckning okänd. I en första del av denna studie jämfördes funktioner av NK-celler hos personer som bär HLA-B-21M eller 21T genom användning av IL-2-aktiverade NK-celler och leukemiska celler från patienter med AML. Patienter som bär HLA-B-21M uppvisade bättre utbildade NKG2A + NK-celler och överlägsen kapacitet att degranulera lymfiska granula mot KIR-ligand-matchade primära leuke-

miska blaster. I den andra delen av arbetet var målet att definiera den potentiella effekten av HLA-B -21-variationen på AML-förlopp i en fas 4-studie där patienter fick IL-2-baserad immunterapi. I överensstämmelse med hypotesen att 21M kan associeras med förbättrad NK-cellfunktionalitet, observerades överlägsen leukemifri överlevnad och total överlevnad hos -21M patienter än hos -21T patienter under IL-2-baserad immunterapi. Genetisk variation vid HLA-B-21 kan således avgöra den antileukemiska effekten av aktiverade NK-celler och den kliniska nyttan av NK-cellaktiverande immunterapi (The HLA-B -21 dimorphism impacts on NK cell education and clinical outcome of immunotherapy in acute myeloid leukemia, Blood. 2019;133:1479-1488).

Marion Chapellier (Lund) studerar den komplexa dysreglering av cytokiner i benmärgsmiljön som kan främja tillväxt av. På AML celler. I detta arbete utvecklades en ex vivo cytokin screen med 11 molekyllära streckkoder (bar codes) som möjliggjorde en kompetitiv in vivo-avläsning av leukemiinitierande kapacitet. Med detta tillvägagångssätt utvärderades effekten av 114 murina cytokiner på MLL-AF9 AML-musceller. Man identifierade tumor necrosis factor ligand superfamily member 13

(TNFSF13) som en positiv regulator av leukemi-initierande celler. Genom att använda Tnfsf13^{-/-} mottagande möss bekräftades att TNFSF13 stöder leukemiinitiering också under fysiologiska förhållanden. TNFSF13 utsöndrades av normala myeloida celler men inte av leukemi-musceller, vilket tyder på att mogna myeloid benmärgsceller stöder leukemi-celler genom att utsöndra TNFSF13. TNFSF13 stödde leukemicellsproliferation på ett NF- κ B-beroende sätt genom att binda TNFRSF17 och

undertrycka apoptos. Dessutom stödde TNFSF13 tillväxten och överlevnaden av flera humana myeloida leukemicellinjer, vilket visar att fynden är relevanta för human sjukdom (Arrayed molecular barcoding identifies TNFSF13 as a positive regulator of acute myeloid leukemia-initiating cells, Haematologica. 2019 Feb 28, Epub ahead of print).

KLL och Lymfom

Mattias Carlsten (Stockholm) har gått igenom alla 433 lymfompatienter som genomgått ASCT för lymfom på Karolinska/Huddinge under åren 1994-2016. 100-dagars icke-återfallsdödlighet och total mortaliteter var 5,6 respektive 7,2 %. Stamcellskördar < 5 miljoner CD34+ celler/kg korrelerade med sämre överlevnad vid 100 dagar och på lång sikt. Före konditionering (93 % BEAM) förutspådde förhöjt CRP (både 3-9

och ≥ 10 mg / L), förhöjt kreatinin och lågt albumin lägre 100-dagars överlevnad. Däremot korrelerade denna inte till högre ålder. Intra-venös antibiotika gavs till 97 % av patienter med 22 % positiva blododlingar. 89 % behövde parenteral näringstillförsel. Efter 1 år hade 86 % normaliserat hemoglobin. Den 5-åriga risken för sekundär myeloid neoplasi var 4,1 %, associerad med mindre skördar. Konklusionen blir

att innan behandlingen startas bör patienterna ha skördat företrädesvis ≥ 5 miljoner CD34+ celler/kg och ha normal CRP, albumin och kreatinin. Det förefaller säkert att transplantera patienter ≥ 66 år (The Karolinska experience of autologous stem-cell transplantation for lymphoma: a population-based study of all 433 patients 1994-2016, Exp Hematol Oncol. 2019 Mar 18;8:7, eCollection 2019).

Caroline Weibull (Stockholm) rapporterar en ökad incidens av behandlingsrelaterade sjukdomar i cirkulationssystemet (DCS) och absoluta risker hos Hodgkinpatienter (HL) som diagnostiserats under modern tid. Från Cancerregisteret identifierades alla HL-patienter som diagnostiserades från 1985 till 2013, i åldrarna 18-80 år. Excess incidence rate ratio (EIRR) med 95 % konfidensintervaller (CI), som jämförde ökning av DCS-incidensen mellan kalenderperioder, uppskattades totalt och vid 5 och 10 år efter diagnos. Under uppföljning-

en drabbades 726 (16 %) av 4 479 HL-patienter av DCS. Sammantaget var ökningen av DCS-incidensen lägre under alla kalenderperioder jämfört med den första (2009-2013 mot 1985-1988: EIRR = 0,63, 95 % CI: 0,42-0,95). Den 5- och 10-åriga ökade förekomsten av DCS minskade mellan 1985 och 1994 för 25-åringar (5 år-EIRR1994 = 0,32, 95 % CI: 0,12-0,92) och 60-åringar (5-åriga EIRR1994 = 0,45, 95 % CI: 0,24-0,88), men förblev stabil därefter. Inga förbättringar observerades bland 75-åringar. År 2009 var

andelen patienter i åldrarna 25, 60 och 75 som drabbades av DCS inom 5 år 3,4, 15,0 respektive 17,0 % för män, och 2,3, 10,8 respektive 12,6 % för kvinnor. En ökad risk för DCS kvarstår alltså i modern tid, och fortsatta ansträngningar mot mindre toxiska behandlingar är motiverade, tillsammans med primärt förebyggande strategier (Temporal trends in treatment-related incidence of diseases of the circulatory system among Hodgkin lymphoma patients, Int J Cancer. 2019 Jan 21, Epub ahead of print).

Sara Wernig-Zorc (Göteborg) använder KLL som ett modellsystem för att förstå den funktionella rollen av 5-metylcytosin (5-mC) vid cancerprogression. På senare tid har en oxiderad form av 5-mC, 5-hydroxymetylcytosin (5-hmC) fått stor uppmärksamhet som en regulatorisk epigenetisk modifierare med prognostiska och diagnostiska konsekvenser för flera cancerformer. Tidigare har det inte funnits någon studie som

undersökt rollen av 5-hydroxymetylcytosin (5-hmC) nivåer vid KLL. Med hjälp av masspektrometri och hMeDIP-sekvensering analyserades dynamiken hos 5-hmC under B-cellmognad och KLL-patogenes. I arbetet visas att naiva B-celler hade högre nivåer av 5-hmC och 5-mC jämfört med "non-class switched and class-switched" minnes-B-celler. Det påvisas en signifikant minskning av globala 5-mC-nivåer

bland KLL-patienter (n = 15) jämfört med naiva och minnes B-celler, utan några detekterbara skillnader mellan CLL-prognostiska grupper. Globala 5-hmC-nivåer hos KLL-patienter liknade de hos normala minnes B-celler och var reducerade jämfört med naiva B-celler. 5-hmC-nivåer ökade vid regulatoriska regioner, såsom "gene body", CpG-öar och 5-hmC-fördelning över "gene body" var positivt korrelerad med graden

av transkriptionsaktivitet. Viktigt var att KLL-prover visade avvikande 5-hmC och 5-mC-mönster jämfört med väldefinierade mönster i normala B-celler. Integrerad analys av

5-hmC- och RNA-sekvensering från KLL-dataset identifierade tre nya onkogen "drivers" som kan ha en potentiell roll för KLL-utveckling och progression (Global distribution of

DNA hydroxymethylation and DNA methylation in chronic lymphocytic leukemia, Epigenetics Chromatin. 2019 Jan 7;12:4).

Tove Wästerlid (Stockholm) har undersökt effekterna av co-morbiditet på karakteristika av DLBCL, behandlingsintention och dödsorsak. 3905 vuxna patienter diagnosticerade med DLBCL under 2007-2013 identifierades genom lymfomregisteret. Co-morbid sjukdomshistoria bedömdes enligt Charlson comorbidity index (CCI). Totalt sett hade 45 % av patienterna (n = 1737) minst en co-morbiditet vid diagnos av DLBCL (kardiovaskulär sjukdom, diabetes och solid tumör var vanligast), och 997 (26

%) hade ett CCI-värde på ≥ 2 . Den relativa sannolikheten att presentera med dålig prestationsstatus (PS > 2) var högre bland co-morbida patienter [Relativ Risk Ratio (RRR) PS > 2: 2,02, 95 % CI: 1,63-2,51]. Dessa patienter hade en väsentligt lägre relativ sannolikhet att erhålla kurativ behandling (RRR: 0,48, 95 % CI: 0,38-0,61). Bland alla patienter var CCI ≥ 1 associerad med en signifikant ökad risk för död av alla orsaker och lymfomspecifik död. Bland patienter som valts att erhålla kurativ behandling var co-morbiditet

associerad med ökad risk för död oavsett orsak (HRCC I > 1: 1,54, 95 % CI: 1,32-1,80), men inte med lymfomspecifik död (HRCCI > 1: 1,05, 95 % CI: 0,86-1,28). Co-morbiditet är således förknippad med sämre DLBCL-utfall, främst på grund av lägre sannolikhet för behandling med kurativ avsikt. (Impact of co-morbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study, J Intern Med. 2019;285:455-468).

Myelom

Hareth Nahi (Stockholm) har evaluerat potentiella biverkningar av behandling med Daratumumab (Dara), som försämrar den cellulära immuniteten, vilket i sin tur kan leda till högre mottaglighet för infektioner. Den exakta kopplingen mellan immunförsvar och infektiösa komplikationer är oklart. I denna studie rapporteras att 9 av 23 patienter (39 %) med progressiv MM hade infektiösa komplikationer efter Dara-behandling. Fem av dessa patienter hade virusin-

fektioner, två utvecklade bakteriella infektioner och två hade både bakteriella och virusinfektioner. Två av virusinfektionerna var exogena, dvs akut respiratory syncytial virus och humant metapneumovirus, medan fem bestod av reaktiveringar; en herpes simplex, 1 varicella-zoster och tre cytomegalovirus. Infektioner uppstod enbart hos patienter med partiell respons eller sämre. Bedömning av cirkulerande lymfocyter indikerar en selektiv utarmning av NK-celler och

viral reaktivering efter Dara-behandling. Detta resultat utesluter dock inte de multipla komponenterna av virusövervakning som kan bli avaktiverade under denna behandling. Resultat tyder på att användning av antiviral och antibakteriell profylax och screening av patienterna bör övervägas (Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma, PLoS One. 2019 Feb 13;14(2):e0211927, eCollection 2019).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) har medverkat i en rekommendationsstudie av vaccination efter HSCT. De

flesta HSCT-mottagare förlorar sin immunitet gentemot olika patogener så snart som de första månaderna

efter transplantationen, oavsett vaccinationsstatus före HSCT hos såväl donator som mottagare. Vaccination

med inaktiverade vacciner är säker efter transplantation och är ett effektivt sätt att återställa skyddet mot olika patogener (t.ex. influensavirus och *Streptococcus pneumoniae*), speciellt för patogener vars risk för infektion ökar genom transplantationsförfarandet. Reaktionen på vacciner hos patienter med transplantationer är vanligtvis lägre än hos friska individer av samma ålder under de första månaderna eller åren efter transplantation, men förbättras med tiden till att bli nära normalt 2-3 år efter proceduren. Eftersom im-

munogena vacciner har visat sig ge upphov till ett svar hos en väsentlig del av patienterna så tidigt som 3 månader efter transplantationen, rekommenderas av ECIL att man startar viktiga vaccinationer med inaktiverade vacciner från 3 månader efter transplantation, oavsett om patienten har eller inte har utvecklad graft-versus-host sjukdom (GvHD) eller behandlas med immunsuppressiva medel. Detta då patienter med GvHD har större infektionsrisk och kan dra nytta av vaccination. En annan utmaning är att ge HSCT-mot-

tagare samma nivå av vaccinskydd som friska individer av samma ålder i ett visst land. Användningen av levande attenuerade vacciner bör begränsas till specifika situationer på grund av risken för vaccininducerad sjukdom (Cordonnier C et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7), Lancet Infect Dis. 2019 Feb 7, Epub ahead of print)

Emelie Rådestad (Stockholm) studerar CD3 + T-celler i transplantat som har förknippats med ökad risk för GVHD, men också fördelaktig graft-kontra-leukemi-effekt och minskad frekvens av infektioner. För att hantera komplikationer efter transplantation har donatorlymfocytinfusioner använts men med ökad risk för GVHD. För att minska denna risk utfördes in denna studie deplektion av $\alpha\beta$ -T-celler och 12

patienter behandlades efter HSCT pga av infektioner och/eller dålig immunrekonstitution. De $\alpha\beta$ -T-cellsutarmade cellprodukterna karakteriserades genom flödescytometri. Medianlog depletion av $\alpha\beta$ -T-celler var -4,3 och medianutbytet av $\gamma\delta$ -T-celler var 73,5 %. Median celldos CD34+ var $4,4 \times 10^6$ / kg. Alla 12 patienter levde 3 månader efter infusion och efter 1 år hade två patienter dött. Inga infusionsre-

laterade biverkningar rapporterades och ingen allvarlig akut GVHD (grad III-IV) utvecklades hos någon patient efter infusion. Totalt 3 månader efter infusion hade 11 av 12 patienter ökade trombocyter och/eller granulocyter (Individualization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Alpha/Beta T-Cell Depletion, Front Immunol. 2019 Feb 11;10:189, eCollection 2019).

Jan-Erik Johansson (Göteborg) har studerat en metod att motverka smärtsam oral mucositis efter konditioneringsterapi i samband med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Medan kylning av den orala slemhinnan (kryoterapi) betraktas som standardprofylax mot oral mukositis, påverkar behandlingens långa längd compliance på grund av biverkningar. I denna prospektiva randomiserade studie randomiserades 1:1 94 myelompatienter (62 män / 32 kvinnor, medianålder 59 år, intervall 34-69), som genomgick autolog HSCT, till att få kryoterapi under 7 timmar (n = 46)

eller 2 timmar (n = 48). Oral mucositis utvärderades prospektivt. Ingen signifikant skillnad observerades med avseende på andelen patienter som visade grad 3 och 4 toxicitet enligt WHO-skalan (2,1 och 4,3 % för 2 respektive 7 h, 95 % CI -0,09 till 0,049, p = 0,98), eller totalt sett mellan grupperna (Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial, Bone Marrow Transplant. 2019 Feb 4, Epub ahead of print)

MYLOTARG[®] (gemtuzumab ozogamicin)

Ett behandlingsalternativ för tidigare obehandlade patienter med AML undantaget APL^{1,2}



Annika Lindström
Terapirådgivare
annika.lindstrom@pfizer.com
076-889 24 91



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



MYLOTARG[®] (gemtuzumabozogamicin), L01XC05, 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, Rx, EF.

Indikationer: MYLOTARG är avsett för kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) och cytarabin (AraC) för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, *de novo* CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML), undantaget akut promyelocyt leukemi (APL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Levertoxicitet, inklusive livshotande och ibland dödlig leversvikt och venocclusiv sjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS) samt tumörlyssyndrom har rapporterats, liksom neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni med risk för infektioner och blödningar. Infusionsrelaterade reaktioner har observerats. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering och administreringssätt:** MYLOTARG är avsett för intravenös användning. Den färdigberedda och utspädda lösningen ska administreras intravenöst under en 2-timmarsperiod under noggrann klinisk övervakning. 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: 2018-12.**

▼ 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.

Ref: 1. Mylotarg Produktresumé December 2018, 2. Castaigne S et al. Lancet 2012; 379(9825): 1508-1516, 3. www.tlv.se, 4. www.janusinfo.se.



Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se
Personuppgiftsfrågor: info.sweden@pfizer.com

MYLOTARG[™]
(gemtuzumab ozogamicin) INJEKTION
FÖR I.V.-INFUSION

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
31/5-4/6	ASCO	Chicago
13-16/6	EHA	Amsterdam
18-22/6	Lymfomkongress	Lugano
6-10/7	ISTH	Melbourne
20-23/9	iwCLL	Edinburg
3-4/10	Fortbildningsdagarna	Varberg
7-10/12	ASH	Orlando

2020

22-25/3	EBMT	Madrid
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	Frankfurt

Studiegruppsmöten

18/9	Svenska lymfomgruppen	RCC Stockholm
19/9	Svenska BMT-gruppen	Arlanda
26/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
24/10	Svenska och Nordiska KML gruppen	Arlanda
15-16/11	Nordiska MDS gruppen	Arlanda

SK-kurser

30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg
-----------	-------------------	---------

2020 (kursorter ej klara och vecka prel.)

Plasmacellssjukdomar v. 4
MDS v. 17
Cytostatika v. 40

2021 (prel. kurs och vecka)

Myeloisk patologi v. 4
AML v. 17
Högmalig lymfom v. 40

2022 (prel. kurs och vecka)

Palliation v. 4
Benign hematologi v. 17
Transplantation v. 40

2023 (prel. kurs och vecka)

Cytostatika v. 4
KML/ALL v. 17
MPN v. 40

2024 (prel. kurs och vecka)

Lymfatisk patologi v. 4
KLL/lågmalig lymfom v. 17
Benign hematologi v. 40

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

**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 % (n=58) med Kd vs 6,2 % (n=29) med Vd, (p<0,0005), ≥ VGPR 54,3% (n=252) med Kd vs 28,6% (n=133) 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 rekommendation³.

■ 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 mg³.

■ NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason³.

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 september 2018, www.fass.se

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