

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2019 årgång 31



Verksamhetsplan 2020
Rapport från Varberg
Årets avhandling

Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

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

5–6 March, 2020, Clarion Hotel Sign, Stockholm, Sweden

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

The meeting will consist of state-of-the-art lectures on the latest therapeutic options. After each lecture there will be therapeutic area specific interactive workshops to discuss current treatment practices, complex educational patient cases and recent clinical study results. There will also be a plenary session on infectious complications in haemato-oncology patients with special focus on patients treated with novel therapies.

The meeting is targeted towards physicians, both specialists and those during education in hematology and oncology with interest in above areas.

Register online, no later than 27 January 2020

<http://www.cvent.com/d/h6qtjq>

Number of participants is limited to 40 and are handled on a first come first served basis.

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

For more information and questions, please visit the registration site or contact

Marlene Mozart at Janssen, mmozart@its.jnj.com. For logistical issues contact Karin Johansson at Janssen, kjohanss@its.jnj.com.

Janssen will cover the meeting costs and meals in accordance to the agenda. Travel and accommodation is booked and paid by the physician.

The content of the meeting is defined solely by the Scientific Committee without any influence of Janssen. We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Scientific Committee:

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

Faculty:

Prof. Christian Buske
Prof. Per Ljungman
Dr. Fredrik Schjesvold
Prof. Catherine Thieblemont
Prof. Clemens Wendtner
Prof. Alessandra Larocca
Prof. Steven Le Gouill

Agenda

Thursday 5th March

10.00–10.30 **Registration and coffee**
10.30–10.40 **Welcome**
– E Kimby

10.40–11.40 **Plenary session: Focus on Chronic Lymphocytic Leukemia**
– C-M Wendtner
11.40–12.30 **Workshop:** Practical management of patients with CLL
– C-M Wendtner & E Kimby
12.30–13.30 **Lunch**
13.30–14.30 **Plenary session: Focus on Myeloma Frontline**
– F Schjesvold
14.30–15.15 **Workshop:** Myeloma Frontline
– F Schjesvold & T Plesner
15.15–15.30 **Coffee**
15.30–16.30 **Plenary session: Focus on Myeloma Fragile Patients**
– A Larocca
16.30–17.15 **Workshop:** Myeloma Fragile Patients
– A Larocca & T Plesner
17.15–17.30 **Leg stretch**
17.30–18.30 **Plenary session: Infectious complications in Hematology-Oncology patients with focus on patients treated with novel treatments**
– P Ljungman
18.30–19.00 **"Highlights of the day" and mingle**
– E Kimby
19.00 **Dinner**
Friday 6th March
08.15–08.30 **Welcome to Day 2**
– E Kimby
08.30–09.30 **Plenary session: Morbus Waldenström**
– C Buske
09.30–10.15 **Workshop:** Morbus Waldenström
– C Buske & E Kimby
10.15–10.35 **Coffee break**
10.35–11.35 **Plenary session: Marginalzone Lymphoma**
– C Thieblemont
11.35–12.15 **Workshop:** Marginalzone Lymphoma
– C Thieblemont & I Glimelius
12.15–13.15 **Lunch**
13.15–14.15 **Plenary session: Focus on Mantle Cell Lymphoma** – S Le Gouill
14.15–15.00 **Workshop:** Mantle Cell Lymphoma
– S Le Gouill & I Glimelius
15.00 **Close summary and adjourn**
– E Kimby

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

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

Annonser: Maria Samuelsson maria@profilera.se

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

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

Maria Liljeholm (ordförande elect)
Norrlands universitetssjukhus Umeå
E-post: maria.liljeholm(a)regionvasterbotten.se

Johan Theander (sekreterare elect)
Skånes universitetssjukhus Lund
E-post: johan.theander(a)skane.se

Cecilia Karlström (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: cecilia.karlstrom(a)sll.se

Katarina Nordfjäll (övrig ledamot)
Östersunds sjukhus
E-post: katarina.nordfjall(a)regionjh.se

Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Kajsa Jönzén
Fjällstigen 1B
82442 Hudiksvall
SFHs organisationsnummer är 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Protokoll årsmöte	8
SFH:s nya styrelse	9
Verksamhetsberättelse	12
Verksamhetsplan	15
Eva Hellström Lindberg hedersmedlem i SFH	17
ST-läkarsidor	20
Rapport från Varberg	23
Årets avhandling	35
Uppdaterat vårdprogram KML	39
Rapport från kurs i obstetrisk hematologi	42
Aktuella artiklar	47
Kalendarium	58



Blincyto® (blinatumomab) är det första och enda läkemedlet för behandling av MRD positiva* patienter med Ph- B-ALL i första eller andra CR.



BLINCYTO®
(blinatumomab)

Blincyto® är en Bi-specifik T-cell engager (BiTE) som riktar patientens egna T-celler mot tumörcellerna för att eliminera dessa.

Ny
indikation
2019

BLINCYTO® är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen.



Blincyto® är sedan tidigare godkänt som monoterapi:

- för behandling av vuxna med Ph- CD19+ recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi (ALL)
- för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med Ph- CD19+ pre-B ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

BLINCYTO® (blinatumomab) Rx, EF, ATC-kod: L01XC19. **Indikationer:** BLINCYTO® är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi (ALL). BLINCYTO® är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen. BLINCYTO® är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6). **Beredningar:** Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning 38,5 mikrog. Datum för översyn av produktresumén: Oktober 2019. För priser och ytterligare information, se www.fass.se

*MRD positivitet $\geq 0,1\%$

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

AMGEN®

08-6951100. www.amgen.se

Ledare



Svensk förening för hematologi har nu 10 hedersmedlemmar. Enligt stadgarna "kan till hedersledamot på förslag av styrelsen kallas person, som på framstående sätt befrämjat föreningens syften". Tidigare har denna utmärkelse tilldelats Don Thomas, Jan Waldenström, Gösta Gahrton, Jan Westin, Ingemar Turesson, Robert Hast, Bengt Simonsson, Martin Höglund och Per Ljungman. I Varberg utsågs Eva Hellström Lindberg till hedersledamot. Jag har känt Eva sedan 1976 när vi började våra studier på KI, och haft förmånen att samarbeta med henne sedan 1985. Hon har haft en mycket stor betydelse för svensk hematologi, forskning kring MDS, och europeiskt samarbete om specialistutbildning. Jag kan också bara hålla med Martin Jädersten som i sitt tal i Varberg konstaterade att Eva brinner för sina patienter och för undervisning, och har varit en förebild för en hel generation av hematologer.

I Varberg utdelades också för 18:e gången priset för årets hematologiska avhandling. I som vanligt tuff konkurrens gick priset till Johan Törlén för avhandlingen "From risk indices to reconstitution of immunity: Studies of outcome-related factors in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation". Johan sammanfattar de viktigaste fynden i sin avhandling i detta nummer.

Som framgår av de många artiklar som du kan ta del av i tidningen är svensk hematologisk forskning fortsatt framgångsrik. Spännvidden mellan avancerad grundläggande molekyllär biologi, epidemiologi, och kliniska studier imponerar. Ett fint pris till en ung lovande forskare har också precis i dagarna tilldelats Rebecca Warfvinge, doktorand vid avdelningen för molekyllär hematologi Lunds universitet, för fortsatt forskning rörande avvikande stamceller vid KML. Lunds universitet har också under året fått en ny professor då Stefan Scheduling utnämnts till professor i hematologi. ASH mötet i Orlando står för dörren och vi kan säkert se fram emot ytterligare fina bidrag från Sverige.

Samtidigt är vi alla väl medvetna om en ofta tuff klinisk vardag med vårdplatsbrister, stigande överskott av läkemedelsbudget mm. Det är därför mycket glädjande att den nya styrelsen beslutat att följa efter SOF och undersöka vår arbetsmiljö för att objektivisera läget i landet. Om resultaten liknar de som SOF kommit fram till borde SOF och SFH gemensamt kunna trycka på för bättre villkor för vård av våra cancerpatienter.

Jan Samuelsson, redaktör

jan.samuelsson@regionostergotland.se

BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹



Annika Fredrixon
Terapirådgivare
annika.fredrixon@pfizer.com
076-889 24 91



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



Vicky Chatzakos
Medicinsk rådgivare
vicky.chatzakos@pfizer.com
076-889 25 72

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

Dosering: Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnosticerad KML är dosen 400mg en gång dagligen. För mer information om dosering, uppgift om förpackning och priser samt övrig information se www.fass.se www.pfizer.se.

Senaste datum för översyn av produktresumén: 2019-05.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4 i gällande produktresumé om hur man rapporterar biverkningar.

¹Bosulif Produktresumé Maj 2019



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



Några ord från ordförande



Återigen känner jag en stor glädje, och tacksamhet, över att det finns personer som inte är som vi andra. Jag har precis läst svensk hematologis nestor (och hedersmedlemmen i SFH) Gösta Gahrtons självbiografi "I Nobelprisets skugga" och konstaterar min egen medelmåttighet. Själv håller en på med både det ena och det andra men verkar inte komma någon vart. I alla fall inte på det stora hela. Och då känns det väldigt bra, och närmast befriande, att vissa människor verkligen får viktiga saker gjorda. Och dessutom med en lust och självklarhet som smittar av sig. Förresten precis som årets hedersmedlem. Något som ytterligare gläder mig är att i första kapitlet beskriver Gösta en nattågsresa till en Paris-kongress med ett osannolikt sammanträffande. Det finns alltså flera anledningar att ta tåget till mötet.

Fortbildningsdagarna i Varberg var välbesökta och utvärderingen visar att de var mycket uppskattade. För tredje året hade vi ett gemensamt möte med hematologsjuksköterskorna och styrelsen tog redan förra året ett beslut att fortsätta med den formen även över åren 2020-2021. Vi tror att, för att fortsätta utveckla den svenska hematologiska vården med alla utmaningar som finns, det är närmast nödvändigt att läkare och sköterskor samarbetar även i utbildningsaktiviteter. Att skapa en ännu starkare vi-känsla är inte att underskatta. Det får dock inte på något sätt försämra utbildningsnivån för oss läkare och vi kommer, i dialog med fortbildningsutskottet, fortsatt diskutera hur det säkerställs.

Vid årets årsmöte lade styrelsen fram ett förslag, baserat på en medlemsenkät, att SFH uppgraderas till att bli medlemsförening i Svenska Läkarsällskapet. Det kräver ändringar i våra stadgar som behöver beslutas på två följande årsmöten. Årsmötet biföll förslaget med överväldigande majoritet och om nästa årsmöte beslutar på samma sätt kommer vi från och med 2021 vara medlemsförening. Styrelsen tror att det är en bra sak men det är sedan upp till Läkarsällskapet att möta upp våra förväntningar.

På årsmötet valdes också Maria Liljeholm från Umeå till blivande ordförande, Johan Theander från Lund till blivande sekreterare och Cecilia Karlström från Stockholm till yngre ledamot. Och med andra ord kommer således gubbväldet på ordförandeposten, som nu varat i nästan tio år, brytas. Men givetvis inte bara av den anledningen känns valet mycket bra. Ni är alla varmt välkomna!

Den nya styrelsen har just varit på höstinternat och vänt och vridit på våra fokusfrågor. Vi kommer att streta på och verksamhetsplanen för 2020 finns på annan plats i detta nummer. En av årets planer är dock att genomföra en arbetsmiljöenkät: som nu säkert märkt har arbetsmiljön för läkare i allmänhet, och för yngre läkare i synnerhet uppmärksamats. Frågan har under 2019 också belysts av Svensk Onkologisk Förening genom en enkätundersökning bland deras medlemmar – man fann då att nästan 40 % ansåg att arbetsmiljön var ganska dålig eller mycket dålig. Det låter förskräckande och styrelsen avser nu att kartlägga arbetsmiljön för våra medlemmar – för så illa kan det väl inte vara? Om det är så – dags att göra något åt det!

P-O Andersson
Ordförande

"When asked, 'How do you write?' I invariably answer, 'one word at a time'."
Stephen King

Protokoll Årsmöte SFH

Torsdag 3 oktober 2019

Subbe Fyr Södra, Arena Varberg, Varberg

Närvarande: Totalt 24 medlemmar, inklusive SFH's styrelse

- § 1 Val av ordförande och sekreterare för mötet
Valdes Per-Ola Andersson till ordförande och Martin Jädersten till sekreterare för mötet.
- § 2 Val av justerare
Cecilia Karlström och Emma Öhlander valdes att justera mötesprotokollet.
- § 3 Styrelsens verksamhetsberättelse
Styrelsens verksamhetsberättelse för perioden oktober 2018 till oktober 2019 presenterades och lades till handlingarna.
- § 4 Ekonomiskt bokslut
Skattmästaren redogjorde för årets resultat- och balansräkning, se separata handlingar. Föreningens ekonomi är fortsatt god.
- § 5 Revisionsberättelse samt fråga om styrelsens ansvarsfrihet
Per Axelsson föredrog årets revisionsberättelse, se separat handling, varpå årsmötet godkände denna och beviljade styrelsen ansvarsfrihet för det gångna verksamhetsåret.
- § 6 Val av styrelseledamöter
I enligt med valberedningens förslag valdes Maria Liljeholm, Umeå, till ordförande elect (1+2 år samt ytterligare 1 år som "past president"), Johan Theander, Lund, till sekreterare elect (1+2 år) samt Cecilia Karlström, Stockholm, till yngre ledamot (3 år).
- § 7 Val av revisorer
I enligt med valberedningens förslag valdes Per Axelsson, Helsingborg (omval) och Kristina Carlson, Uppsala (omval).
- § 8 Val av valberedning
Valdes Birgitta Lauri, Sunderbyn (omval), Gunnar Juliusson, Lund (omval) och Martin Höglund, Uppsala (omval) till valberedning.
- § 9 SLS-frågan, förslag om att uppgraderas till medlemsförening
Föredrogs av styrelsen och diskuterades. Förslaget om att uppgraderas till medlemsförening antogs med 23 röster för och 1 röst emot.
- § 10 Förslag på stadgeändringar
Förslaget om stadgeändringar antogs enhälligt
- § 11 Årsavgiftens storlek
Beslutas att årsavgiften ska ökas från 100 till 400 SEK per år.
- § 12 Övriga frågor
Inga inkomna
- § 13 Nästa årsmöte
Lund, torsdagen 1 oktober 2020

Varberg 4 oktober, 2019

Per-Ola Andersson
Ordförande

Martin Jädersten
Sekreterare

Cecilia Karlström
Justeras

Emma Öhlander
Justeras

SFH:s nya styrelse

Efter årsmötet i Varberg har SFH följande styrelse;

Per-Ola Andersson (ordförande), Martin Jädersten (sekreterare), Kajsa Jönzén (skattmästare), Maria Liljeholm (ordförande elect), Johan Theander (sekreterare elect), Cecilia Karlström (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant), och Katarina Nordfjäll (övrig ledamot). Kontaktuppgifter finns på <http://www.sfhem.se/styrelse-kontaktuppgifter>

De nya styrelseledamöterna presenterar sig själva så här;

Cecilia Karlström: Jag är ST-läkare i Hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset där jag har arbetat sedan 2012. Färdig specialist blir jag i slutet av 2020. Mina kliniska intressen ligger inom de myeloida sjukdomarna samt stamcellstransplantation. Sedan 2013 är jag också doktorand och forskar på trombocyttransfusioner till hematologiska patienter, med inriktning på tex refraktäritet och trombocytfunktion.

Eftersom jag gillar när det händer mycket samtidigt är planen att även disputera nästa år. Jag har också man, två barn och två katter samt gillar löpning, cykling och GPS-spelet Turf. Hammarby är laget i mitt hjärta.

Maria Liljeholm: Mina arbetsdagar tillbringar jag på Cancercentrums hematologisektion i Umeå. Utöver min kliniska vardag har jag, i rollen som medicinsk chef, även möjlighet att arbeta strategiskt för utvecklingen av såväl vår sektion som Cancercentrum i stort. Jag uppskattar att få arbeta sida vid sida med onkologer och palliativa medicinare. Tillsammans delar vi många erfarenheter och utmaningar. Jag och mina kollegor möter en stor bredd av hematologiskt sjuka patienter. En variation som jag gillar och som dagligen påminner om det viktiga arbete som sker med SFH som nav. Genom gemensamma vårdprogram, fortbildning, ST-utbildning och bevakning av, för professionen, viktiga frågor ökar våra möjligheter att bedriva god hematologisk vård både på kort och lång sikt.

När jag inte är på jobbet ses jag ofta tillsammans med Umedalens ungdomsgrupp. Ett gäng unga friidrottare som kan få den gråaste höstkväll att förvandlas till en vitamininjektion. Övrig tid påträffas jag lättast utomhus, med eller utan hund. Beroende på årstid - i löpardojor, på längdskidor eller kanske allra helst på en mintgrön Bianchi.

Jag ser med stor glädje och förväntan fram emot arbetet i SFH:s styrelse, för och tillsammans med er.



Johan Theander: Det känns fantastiskt kul att ha fått förtroendet som sekreterare elect i föreningen och vara med och utveckla hematologin. Jag har tidigare varit med i ST-utskottet och drivit utbildningsfrågor och bidragit i arbetet med att utforma den nya ST-tentamen. Jag jobbar på Skånes universitetssjukhus i Lund och har mitt hematologiska intresse framför allt inom myelom och ALL. På kliniken jobbar jag till största delen inom vår slutenvård. Jag är enhetsansvarig på vår kliniska forskningsenhet och jag är sedan 2 månader tillförordnad sektionschef. Det är med stolthet jag nu leder denna grupp fantastiska och engagerade kollegor inför kommande utmaningar inom bl.a cellterapi, ökad digitalisering, patientmedverkan och poliklinisering.

Bredvid arbetet gillar jag att läsa, springa och ha små pågående renoveringsprojekt i vår sommarstuga vid Ringsjön.



▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg. ATC kod: L04AX04. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva läkemedel. 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 med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Ges lenalidomid i kombination med andra läkemedel måste motsvarande produktresumé konsulteras innan behandling sätts in. 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. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism. Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. 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 tumöryllyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (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 kombinationsbehandling. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbingar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). 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 hos patienter som behandlats med lenalidomid som monoterapi återfinns pneumoni, neutropen infektion, neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni och lymfopeni. För samtliga biverkningar, inklusive biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blistertförpackning innehållande 21 kapslar. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-05-13. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

1. REVIMID SmPC 2019

PM-SE-REV-0028 11/2019



Celgene AB | Besöksadress: Torshamnsgatan 44, 164 40 Kista | Tel: 08-703 16 00 | Fax: 08-703 16 03
E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se



REVLIMID® (lenalidomid)
som kombinationsbehandling i första linjen

RVd ÄR NU GODKÄNT¹



-
- **Mer än 7 års TOTAL ÖVERLEVNAD** för tidigare obehandlade myelompatienter, icke lämpade för transplantation¹
 - Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison (se avsnitt 4.2) indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation¹

Verksamhetsberättelse för SFH

Verksamhetsåret 2018-10-05 till 2019-10-03

Medlemmar

Svensk Förening för Hematologi har för närvarande 693 medlemmar, varav 612 med fullt medlemskap (läkare), 112 är pensionärer och 81 med associerat medlemskap. Av våra associerade medlemmar har 33 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året bestått av Per-Ola Andersson (ordförande), Martin Jädersten (sekreterare), Marie Lindgren (skattmästare), Thomas Erger (yngre representant), Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot), Cajsa Jönzén (skattmästare elect) samt Katarina Nordfjäll (övrig ledamot).

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

Årsmötet hölls 2018-10-04 i Umeå. Under verksamhetsåret har styrelsen haft ett fysiskt möte i Umeå 2018-10-05, två styrelseinternat (i oktober 2018 respektive i maj 2019) och därutöver har åtta styrelsemöten hållits per telefon.

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

Vid utbildningsdagarna i Umeå utsåg styrelsen en ny hedersmedlem i föreningen: professor Per Ljungman.

Under året har bedömningsgruppen för årets avhandling ändrats något men med fortsatt representation från lärosäten i Finland, Norge och Danmark.

Profilera BMC (Maria Samuelsson) har fungerat som IT-stöd och har skött praktiska arrangemang kring ST-kurser mm.

Verksamhetsplan

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

Fortbildningsdagarna i hematologi

Fortbildningsdagarna är föreningens viktigaste mötesplats för medlemmar. Årets upplaga äger rum den 2-4 oktober 2019 i Varberg med Mikael Olsson som lokalt ansvarig. Nytt för i år är att en sammanfattning av den precis föregående ST-kursen hålls inför mötet, i stället för "Best of EHA/Lugano".

Samarbete med HEMIS/sjuksköterskor i cancervård

Under utbildningsdagarna 2017 och 2018 deltog sjuksköterskor i mötet, med både parallella och gemensamma sessioner. Utvärderingen från läkare och sjuksköterskor har överlag varit positiv varför det togs beslut om att även årets möte skulle vara gemensamt. Styrelsen avser att fortsätta med gemensamt möte även 2020-2021, med en ordentlig utvärdering efter årets möte.

Förstärkt fortbildning för specialister

Styrelsen har ambitionen att fortsätta förstärka föreningens fortbildning av specialister. För att främja högkvalitativ utbildning oavsett tjänstgöringsort och samtidigt erbjuda ett klimatvänligt alternativ, vill vi i första hand utveckla olika former av web-baserad utbildning via vår hemsida. I år har Lund-hematologernas "Höjdpunkter från ASH" återigen websänts via oss och regiondagarna från Uppsala-Örebro har också spelats in. Båda finns på hemsidan och har varit välbesökta.

Chefs- och ledarskapsutbildning för hematologer

Under sep-jan 2018/19 gavs ledarskapsutbildningen, av SFH i samarbete med SOF, Cancerfonden och Handels-högskolan, för hematologer och onkologer. Kursen var mycket uppskattad och styrelsen kommer nu att utvärdera möjligheterna/behovet av att ge ytterligare en kurs inom en snar framtid.

Initiativ till deltagande i utvecklingen av ny INCA-plattform

Under året har projektet "Införandet av patientöversikter i cancervården" startats, där RCC är en av sponsorererna.

Översikten är i första hand tänkt att fungera i den kliniska vardagen som ett behandlingsstöd och projektet 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 är dessvärre inte möjligt. Vi har haft regelbunden kommunikation med myelomregisteransvarig (Cecilie Blimark) och under hösten 2019 kommer en brukargrupp från SFH bildas.

Ökad inklusion i kliniska studier

Rekryteringen till kliniska studier är generellt sett låg och föreningen har under vintern 2019 inventerat deltagandet i kliniska studier runtom i Sverige. I syfte att lobba för ökat deltagande och mer jämlika möjligheter till inklusion har vi diskuterat tänkbara åtgärder med diagnosgrupperna och under hösten 2019 har vi styrelsen föreläst för patienter/anhöriga om kliniska studier i samarbete med Blodcancerförbundet.

ST-utbildning

Föreningen har anordnat tre ST-kurser under 2019: Hematopatologi lymfoida sjukdomar i januari, KLL och lågmaligna lymfom i april och Benign hematologi i anslutning till fortbildningsdagarna. Styrelsen har medverkat till framtagande av "common trunk"-examination för internmedicin, första examinationen sker under året. SFH har liksom tidigare erbjudit frivilligt progresstest och specialisttentamen för ST-läkare.

Nationella vårdprogram/riktlinjer

Arbeten med nationella vårdprogram/riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de diagnosgrupperna. Nytt för i år är att det bildats både en svensk MPN-grupp samt en TTP-grupp där nationella riktlinjer är på gång.

Europeiskt samarbete

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

Stipendier

Med sista ansökningsdag i januari 2019 utlystes 5 resestipendier à 15000 kr med klinisk inriktning, med totalt 14 ansökningar. Med sista ansökningsdag 16 augusti

2019 utlystes 5 resestipendier à 15000 kronor med inriktning mot forskning, med endast 3 sökanden. Vidare kommer kollegor efter godkänt kunskapsprov erhålla resestipendier à 10000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Möte med de hematologiska diagnosgrupperna

Det årliga diagnosgruppsmötet ägde rum den 14 mars på Svenska Läkaresällskapet. På mötet, som var välbesökt och uppskattat, rapporterade diagnosgrupperna om sin omfattande verksamhet och ämnena för den dagen var uppdateringen av INCA-registret där ansvarig för myelomregistret Cecilie Blimark var inbjuden, web-baserad utbildning, möjligheten till ökad inklusion i kliniska studier samt biobankning.

OHE

Medlemstidningen OHE, som ges ut 4 nr/år, är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Jan Samuelsson var fortsatt mycket uppskattad redaktör under 2019 och Maria Samuelsson svarar för högkvalitativ layout och administration.

Hemsidan

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

Fortbildningsutskottet

Styrelsen har under året haft samarbete med fortbildningsutskottet i planeringen av föreningens viktigaste aktivitet, Fortbildningsdagarna, som i år arrangeras i Varberg.

Remissvar

SFH har under året avgivit remissvar från olika instanser. Inkommande remisser samt styrelsens svar på remisser redovisas på hemsidan.

Blodcancerförbundet

Vi har under våren 2019 haft ett möte med ansvariga på Blodcancerförbundet och håller fortsatt en öppen dialog om olika samarbetsområden, bl a kring kliniska studier och diagnosbroschyrer.

Svenska Läkaresällskapet

Föreningen är sedan bildandet en sektion inom Svenska Läkaresällskapet (SLS). Efter förra årets diskussion på SLS

fullmäktige angående ändring av medlemsanslutning för sektionerna så har de arbetat vidare med ett nytt förslag, och i maj 2019 tog fullmäktige beslut om att överlåta till respektive sektion att besluta om de önskar uppgraderas till medlemsförening eller kvarstå som sektion. Styrelsen har under sommaren 2019 inhämtat medlemmarnas åsikter i frågan och fick in 77 svar där 70 svaranden förordade alternativ A (uppgraderas till medlemsförening) och 7 förordade alternativ B (kvarstå som sektion).

Styrelsen kommer därför till årsmötet framlägga förslag om att SFH uppgraderas till medlemsförening i SLS och

därav även utarbetat förslag till nödvändiga stadgelsesändringar.

SFHs budget och resultat

Se separat ekonomisk redovisning vid årsmötet.

För styrelsen för Svensk Förening för Hematologi
2019-09-01

P-O Andersson Martin Jädersten
Ordförande Sekreterare



Ger fler möjlighet till en lyckad mobilisering!

Mozobil (plerixafor) i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) förbättrar mobiliseringen av stamceller inför autolog transplantation.¹ Nu är Mozobil även indicerat för barn (1 till <18 år) med lymfom eller solida maligna tumörer. Daglig dos är 0,24 mg/kg kroppsvikt i kombination med G-CSF (med eller utan kemoterapi).¹

Referens: 1. Mozobil SPC, maj 2019.



MOZOBIL® (plerixafor), 1,2 ml injektionsvätska, lösning 20 mg/ml, Rx, EF, L03AX16. **Indikation:** Vuxna: I kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos patienter med lymfom eller multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera. Barn (1 till <18 år): I kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos barn med lymfom eller solida maligna tumörer antingen i förebyggande syfte, när antalet cirkulerande stamceller efter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller utan kemoterapi) vid dag för planerad skörd anses otillräckligt avseende önskad mängd hematopoietiska stamceller eller som tidigare misslyckats med att skörda tillräckligt med hematopoietiska stamceller. **Dosering:** Vuxna: En dos dagligen 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg. För patienter som väger >83 kg är dosen 0,24 mg/kg kroppsvikt. Barn (1 till <18 år): En dos dagligen 0,24 mg/kg kroppsvikt. Mozobil ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. **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 neutrofilantalt i perifert blod som överskrider 50 x 10⁹/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: 05/2019.

SANOFI GENZYME

Verksamhetsplan 2020 SFH

Fortbildningsdagarna i hematologi

Fortbildningsdagarna är föreningens viktigaste mötesplats för medlemmar. Nästa upplaga planeras till den 30/9 – 2/10 2020 i Lund med Lars Nilsson som lokalt ansvarig. Liksom föregående år planeras "Best of ST-kurs" (i år Cytostatika) som startaktivitet. Styrelsen strävar fortsatt att fortbildningsdagarna ska bära sina egna kostnader.

Samarbete med HEMSIS/sjuksköterskor i cancervård

Under de tre senaste årens fortbildningsdagar har sjuksköterskor deltagit i mötet, med både parallella och gemensamma sessioner. Utvärderingen från läkare och sjuksköterskor har överlag varit positiv även om vissa justeringar krävs för att bevaka allas intressen. Styrelsen avser att fortsätta med gemensamt möte 2020-2021, med fortsatta årliga utvärderingar.

Förstärkt fortbildning för specialister

Både 2018 och 2019 bidrog SFH med websändning av "ASH Highlights" som anordnades av Stefan Scheduling i Lund, och arrangemangen har varit mycket uppskattade. Styrelsen kommer att fortsätta detta samarbete även 2020. Under 2019 filmades också Uppsala-Örebro regiondagar och lades på hemsidan, vilket varit välbesökt. Styrelsen fortsätter 2020 med satsningen på web-baserad utbildning via hemsidan.

Uppföljningsdel av ledarskapsutbildningen

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer/onkologer har pågått under 2018-2019 i samarbete med Handelshögskolan och Svensk förening för onkologi. Utbildningen har varit mycket uppskattad. För att fortsätta utveckla deltagarnas ledarskapskompetens och nätverk har styrelsen för avsikt att stödja (tillsammans med kursgivarna) genomförandet av en uppföljningsdel under 2020-2021.

Enkätundersökning av hematologernas arbetsmiljö

Det senaste året har arbetsmiljön för läkare i allmänhet, och för yngre läkare och onkologer i synnerhet uppmärksamats. Frågan har bland annat belysts av SOF genom en enkätundersökning bland deras medlemmar. Styrelsen avser att på liknande sätt genomföra en under-

sökning av arbetsmiljön för ST-läkare och specialister i hematologi i syfte att kartlägga den aktuella situationen.

ST-utbildning

Föreningen anordnar tre ST-kurser, som kommer att vara LIPUS-certifierade, under 2020: plasmacellsjukdomar v 4, MDS v 17 och cytostatika i anslutning till fortbildningsdagarna v 40. Styrelsen strävar efter att kurserna skall bära sina egna kostnader. Styrelsen medverkar till framtagande av "common trunk"-examination för internmedicin, första examinationen sker under hösten 2019.

Frivillig specialisttentamen

Under 2019-2020 kommer SFH liksom tidigare att erbjuda frivilligt progresstest och specialisttentamen för ST-läkare. Ordförande för tentamensgruppen är Jörg Cammenga.

OHE

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson kommer att fortsätta som redaktör för tidningen under 2020 och Maria Samuelsson svarar för layout och administration.

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

Hemsidan

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

Stipendier

Med sista ansökningsdag i januari 2020 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med klinisk inriktning. Under sommar/höst 2020 utlyses 5 resestipendier à 15000 kr med forskningsinriktning. Vidare kommer kollegor efter godkänt kunskapsprov erhålla resestipendier à 10000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Möte för de hematologiska diagnosgrupperna

Styrelsen kommer att anordna det årliga diagnosgruppsmötet den 11 mars 2020 på Svenska Läkarsällskapet.

Syftet med mötet är att diagnosgrupperna får rapportera om sin verksamhet samt även att diskutera gemensamma intresseområden så som det nationella patientöversiktsprojektet, möjligheten till ökad inklusion i kliniska studier och nationell hematologisk biobankning. Representeranter från RCC kommer bjudas in.

Nationella vårdprogram/riktlinjer

Arbeten med nationella vårdprogram/riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de diagnosgrupperna. Styrelsen stödjer utformningen av nationella riktlinjer för TTP, där Bertil Ugglå, Örebro, är sammanställande. Likaså vill SFH stödja författandet av ett nationellt MPN-vårdprogram som planeras av den nybildade svenska MPN-gruppen.

Deltagande genom en brukargrupp i det nationella patientöversiktsprojektet i INCA

Projektet INCA Patientöversikt (IPÖ) startade 2019 och som hematologisk diagnos deltar myelom. Styrelsen ser projektet som en central fråga och för att säkerställa att

utvecklingen av plattformen uppfyller våra önskemål om att bli ett användbart verktyg dels i den kliniska vardagen, och dels för forskning och uppföljning, kommer en brukargrupp tillsättas som skarpt kommer att testa översikten under våren 2020.

Ökad inklusion i kliniska studier

Rekryteringen till kliniska studier är generellt sett relativt låg och det finns klara skillnader beroende på sjukhusstorlek. Föreningen avser att under 2020 fortsätta att försöka påverka skälen till detta och samtidigt lobba för en ökad möjlighet att delta i studier på annan ort, bland annat genom diskussion med sponsorer och via samarbete med Blodcancerförbundet.

Europeiskt samarbete

Samarbetet med EHA fortsätter, och ordförande i SFH och utsedd ST-representant företräder föreningen under EHA-mötet i Frankfurt juni 2020. Styrelsen fortsätter att verka för harmonisering av specialistutbildningen i hematologi inom Europa, via den så kallade Madrid-deklarationen.

Forskning kring skräddarsydd behandling av KML prisas

2019 års stipendium på 20 000 USD från Incyte går till Rebecca Warfvinge, doktorand vid Avdelningen för molekylär hematologi Lunds Universitet och till Shady Awad vid Helsingfors Universitet, för forskning inom KML. Priset delades ut i samband med Nordic CML Study Group's höstmöte den 24 oktober. Syftet med stipendiet är att öka intresset för forskning inom hematologi och maligniteter. Incyte vill uppmuntra och möjliggöra för unga forskare att få vara med och bidra till högkvalitativ forskning.

Rebecca Warfvinge får stipendiet för sin forskning som syftar till att kunna identifiera svårbehandlade stamceller hos personer med KML. Genom RNA-sekvensering av individuella celler kan olikheterna hos leukemiska stamceller kartläggas, vilket i sin tur bidrar till att identifiera stamcellsmarkörer som förutsäger prognos och svar på behandling. Förhoppningen är att få fram specifika markörer som kan bli vägledande vid behandlingsval och som kan prediktera när TKI-behandling kan avbrytas utan att patienten får återfall.



Eva Hellström Lindberg

hedersmedlem i SFH

Under fortbildningsdagarna utsågs Eva Hellström Lindberg till föreningens 10:e hedersmedlem. Eva var ordförande i SFH mellan 2011 och 2013. Under denna tid var hon helt avgörande i arbetet med den nya specialitetsindelningen och baxade Socialstyrelsen med flera framför sig så att bland andra hematologi blev en egen basspecialitet. Eva har också initierat och slutfört arbetet med ett gemensamt europeiskt curriculum för hematologiutbildning, ett dokument som SFH rekommenderar som detaljerad målbeskrivning i Sverige. Hon har varit ordförande i EHA 2005-2007.

Eva disputerade vid KI 1992 på en avhandling om MDS, blev docent i hematologi 1996 samt professor 2009. En sökning på PUBMED resulterar i 177 publikationer, varav en stor andel i tidskrifter med hög impact. Eva skapade först en svensk MDS grupp som sedermera utvecklades till den nordiska MDS gruppen, vars ordförande hon är sedan dess tillkomst. Hon är initiativtagare till, och chef för, Centrum för Hematologi och Regenerativ medicin, HERM, en translationell forskningsmiljö med fokus på hematologi, regenerativ medicin och immunologi. Eva har erhållit en junior och en senior forskartjänst från Cancerfonden, och ett Wallenberg Clinical Scholar anslag i 5 år. 2016 erhöll Eva José Carreras Award från EHA, årets främsta hematologiska utmärkelse i Europa.

SFH gratulerar Eva till den ytterst välförtjänta utmärkelsen!



Nya medlemmar

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

Ordinarie: Johan Aurelius, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Dennis Broström, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Hjalmar Flygt, Akademiska sjukhuset, Helene Henriksson, Sunderby sjukhus, Agnes Mattsson, SÖS, Marcus Sandström, Falu Lasarett, Tommy Taghizadeh Etekal, NUS.

Associerade: Therese Vadman, BMA, Halmstad sjukhus, Suzanne Gustafsson, Gilead, Andreas Prydz, AbbVie AB, Fia Thelin, Jazz Pharmaceuticals, Johanna Åhman, Astellas Pharma.

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



Stefan Scheduling utnämnd till professor i hematologi

Jag är född 1962 i Herford och uppvuxen i Löhne, vilka båda ligger i regionen Östra Westfalen i Tyskland. Efter civiltjänst inom äldreomsorgen blev jag motiverad att söka till läkarutbildningen i Köln och avlade läkarexamen 1990. Mitt intresse för forskning ledde till en doktorsavhandling 1990 följt av ett 2-års postdoktorstipendium i USA. Efter specialistläkarutbildning i Freiburg, Tübingen och Berlin blev jag docent år 2004. Samma år rekryterades jag till Lunds Stamcellscentrum som forskargrupsledare och överläkare på hematologiska kliniken. År 2013 erhöll jag en 6-års klinisk cancerforskartjänst från Cancerfonden. Jag blev lektor år 2016 och befordrades till professor i hematologi i mars 2019. Jag är bosatt i Lund med min hustru Marita och vår son Ben.

Forskningsprofil - Benmärgsstamceller och transplantation

Benmärgen innehåller två typer av stamceller, dels de välkända blodbildande, hematopoetiska stamcellerna, och dels de mindre väl kända stromastamcellerna. Stromastamceller spelar en viktig roll i benmärgen, med avgörande betydelse för att stödja, upprätthålla och kontrol-

lera blodbildningen. Dysfunktionella stromastamceller har betydelse för utvecklingen av maligna blodsjukdomar och kan leda till komplikationer efter blodstamcellstransplantation. Emedan ett antal nyckelkomponenter har identifierats i benmärg hos möss är relativt lite känt om identiteten och funktionen av den hematopoetiska mikromiljöns (HMEs) olika delar i benmärgen hos människa.

Min forskning går därför ut på att identifiera och karakterisera humana stromastamceller och kartlägga deras roll i normal och sjukdomsdrabbad benmärg. Vi har identifierat fenotypen av primära humana benmärgs-stomaceller (BMSC) utifrån ytmarkörerna CD271, CD45 och CD140a. Denna kombination av markörer möjliggör isolering av BMSC med hittills oöverträffad renhet. Vi har även visat att CD146-uttryck korrelerar med lokalisation i blodstamcellsnischen, och har för första gången kunnat identifiera BMSC i stamcellsnischen hos människa. Dessa nyckelfynd möjliggör pågående utförliga studier av stromabildningen och HMEs (pato)fysiologin och vi har de senaste åren kunnat göra betydande framsteg i kartläggning av stromastamcellernas egenskaper.

Till exempel har vi identifierat EGR1 (early growth response 1) som BMSC nyckelregulator gen och vi har genom transplantationsförsök påvisat att BMSC verkligen är stamceller. Dessutom vi har kunnat visa att all form av odling som rutinmässigt används för att isolera BMSCs orsakar betydande ändringar av BMSC egenskaper. Detta viktiga fynd bekräftar att vår approach att studera prospektivt isolerade primära BMSC istället för odlade celler är den rätta vägen att gå när man vill kartlägga BMSC egenskaper i sjukdomsdrabbad benmärg. Här visar våra senaste RNAseq data att stromacellens genexpression skilja sig betydligt mellan frisk och sjuk benmärg, t.ex vid myelom. Dessutom verkar ändringar i genexpression vara relaterad till sjukdomsstadium och öppnar därför möjligen nya vägar till behandling.

I pågående och framtida försök kommer vi fortsätta kartlägga BMSCs egenskaper och funktion i benmärgen samt identifiera och karakterisera övriga celltyper som utgör benmärgens mikromiljö. För att uppnå detta kommer vi att FACS sortera ut BMSC och bl.a. utföra genexpressionsanalyser på singelcell-nivå, funktionella analyser in-vitro och in-vivo och vi kommer att kartlägga den anatomiska lokaliseringen och funktionen av primära BMSC i blodstamcellsnischen. Vårt mål är även att fortsätta identifiera maligna hematopoetiska stamceller vid MPN för att detektera möjliga MPN-specifika abnormiteter och sedan studera Interaktionen mellan MPN-HSC och deras dysfunktionella nisch.

Vi förväntar oss att de resultat som framkommer ur våra projekt leder till ökat förståelse av interaktionerna mellan stamceller och deras respektive nisch i normal och sjukdomsdrabbad benmärg. Härmed möjliggörs utvecklingen av nya terapeutiska strategier, riktade inte enbart mot inneboende defekter i stamcellssignalering utan även i regulatoriska signaler från den omgivande hematopoetiska nischen.

Utöver benmärgs(stroma) forskning bedriver jag även annan patientnära forskning där jag tillsammans med forskare på Lunds Tekniska högskola utvecklar en ny ultraljudsbaserad cell- och partikelsorteringsteknik för bearbetning av blod- och stamcellsprodukter. Till exempel har vi kunnat visa att tromboocyter kan isoleras från blodstamcellsprodukt och att även vita blodkroppar och tumörceller kan anrikas med hög effektivitet "label-free" med akustofores. Dessutom arbetar jag med ultraljuds-isolering av så kallade extracellulära vesiklar (EVs), små miniceller som avknoppas från stora celler, som innehåller molekyler med viktig information om sjukdomar. Detta arbete kommer förhoppningsvis leda till bättre och snabbare diagnos av svåra och livshotande transplantationskomplikationer, t ex transplantat-mot-värd-sjukdom, GvHD. Våra preliminära data visar att akustisk isolerade EVs kan möjligen även användas som MRD markör vid akut leukemi och vi kommer därför påbörja ett pilotprojekt inom kort för att generera "proof-of-principle" data.

Utvalda referenser:

1. Tormin A, Li O, Brune JC, Walsh S, Schütz B, Ehinger M, Ditzel N, Kassem M, Scheduling S. CD146 Expression on Primary Non-Hematopoietic Bone Marrow Stem Cells is Correlated with in situ Localization. *Blood* (2011) 117(19):5067-5077
2. Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Ditzel N, Isern J, Ekblom M, Mendez-Ferrer S, Kassem M, Scheduling S. Low/Negative Expression of PDGFR- α Identifies the Candidate Primary Mesenchymal Stem Cells in Adult Human Bone Marrow. *Stem Cell Reports (Cell Press)* 2014 Dec 9;3(6):965-74
3. Li H, Lim HC, Zacharaki D, Xian X, Kenswill KJG, Meyer S, Raaijmakers MHG, Woods NB, Hansson J, Scheduling S. Early growth response 1 regulates hematopoietic support and proliferation in human primary bone marrow stromal cells. *Haematologica* (2019) 2019. doi: 10.3324/haematol.2019.216648. [Epub ahead of print]
4. Ghazanfari R, Zacharaki D, Li H, Lim HC, Soneji S, Scheduling S. Human primary bone marrow mesenchymal stroma cells and their in-vitro progenies display distinct transcriptional profile signatures. *Scientific Reports* (2017) 4;7(1):10338
5. Ghazanfari R, Li H, Zacharaki D, Lim HC, Scheduling S. Human Non-Hematopoietic CD271pos/CD140alow/neg Bone Marrow Stroma Cells Fulfill Stringent Stem Cell Criteria in Serial Transplantations. *Stem Cells and Development* (2016) 25(21): 1652-1658.
6. Olm F, Urbansky F, Dykes J, Laurell T, Scheduling S. Label-free neuroblastoma cell separation from hematopoietic progenitor cell products using acoustophoresis - towards cell processing of complex biological samples. *Scientific Reports* (2019) 9:8777. doi: 10.1038/s41598-019-45182-3.
7. Dykes J, Lenshof A, Åstrand-Grundström I, Laurell T, Scheduling S. Efficient removal of platelets from peripheral blood progenitor cell products using a novel micro-ship based acoustophoretic platform. *PLoS ONE* 2011;6(8):e23074. Epub 2011 Aug 9
8. Ku A, Lim HC, Evander M, Lilja H, Laurell T, Scheduling S, Ceder Y. Rapid Acoustic Enrichment of Extracellular Vesicles from Biological Fluids. *Anal Chem* (2018) 2018 90(13):8011-8019

ST-läkarsidor

Samtal mellan Thomas Erger avgående ortförande och Cecilia Karlström nya ordförande i ST-utskottet

CK: Hej Thomas, berätta lite om vem du är.

TE: Hej Cecilia! Jag är hematolog i Linköping och arbetar i SCT-teamet. Jag har familj, 4 barn och jag har varit ordförande i ST-utskottet de senaste 3 åren. Mitt stora fritidsintresse är laido och jag försöker träna minst 3 gånger per vecka. Hur är det med dig, vem är du?

CK: Jag är ST-läkare i Hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset men planerar att bli färdig specialist nästa år. Jag har man, två barn och gillar löpning och till viss del friluftsliv. Vad har ST-utskottet arbetat med under din tid som ordförande?

TE: Ja, det var en del olika saker. I början ville vi se över antagningsförfarande till ST-kurserna, men det visade sig vara svårt. Jag hoppas att du är mer framgångsrik på den fronten om det är en fråga du vill driva. Annars har vi diskuterat olika frågor, det kommer ju in en del remisser från regeringen som ska besvaras, till exempel bastjänståret och 6-årig läkarutbildning har vi pratat om. Vi hade en ambition att kartlägga hur det ser ut att börja en ST inom hematologi i landet, vilka förväntningar som finns från verksamhetscheferna. Ska man bli dubbelspecialist? Hur går Common Trunk till på olika ställen? Och så vidare. Det blev inte så rikstäckande som jag hade hoppats på, så det blev ingen publikation av det. Men det är fortfarande en intressant fråga. En sak som jag tycker vi har lyckats med bra är att sammanköra delmål och ST-kurser. Vi såg att delmål för benign hematologi är svårt att få intyg på och ökade därför frekvensen för kursen i benign hematologi. Vi hörde också att en kurs inom cytostatika efterfrågades och organiserade en första sådan. Kursen blev hopplöst övertecknad och flera kollegor var besvikna att de inte kom in trots att de hade anmält sig bara några timmar efter den hade släppts, så den ska vi ge en gång till ganska snart. Nu är det säkert en del saker som jag har glömt, du var ju med i utskottet under min tid, vad minns du att vi jobbade med? Något som du tycker att vi borde ha tagit upp eller satsat på mer? Vad vill du driva under din tid som ordförande?

CK: Jag vet att vi funderade över antagningen till ST-kurserna men att det var svårt att hitta en optimal lösning. Jag skulle nog ändå vilja se över den frågan igen med hjälp av ST-utskottet. ST-kurserna kommer ligga mig varmt om hjärtat framöver, att våra ST-läkare får en bra

utbildning i hematologi. Jag skulle också vilja jobba med att se över andra former för utbildning, web-baserad sådan tex. Jag skulle vilja öka tillgängligheten till utbildning med tanke på begränsningen på kurserna. Vilken fråga tycker du har varit roligast att arbeta med under dina tre år?

TE: Jag tyckte att antagningen till ST-kurserna var roligast att arbeta med även om vi misslyckades med att genomföra förändringen. Av de saker vi lyckades med tycker jag att SLS-frågan var intressant och det blev en livlig diskussion. Jag kände att jag kunde presentera en välgrundad bedömning från Sveriges yngre hematologer till styrelsen. På tal om det, hur känns det för dig att ingå i styrelsen och att vara ordförande? Kändes det självklart att tacka ja eller tvekade du när du fick frågan?

CK: Jag tvekade nog bara en sekund. Det kändes som en ära att bli tillfrågad och ett stort förtroende. Det ska bli otroligt roligt att få arbeta med Svensk Förening för Hematologi och att driva frågor som är viktiga för yngre hematologer. Vad tar du med dig från arbetet med ST utskottet/vad har du lärt dig?

TE: Jag tar med ett nätverk. Det låter lite klyschigt, men det är sanningen. Jag har lätt att ringa runt i landet och kan enkelt få hjälp i varje region. Det var ju till exempel lite tajt med examinatorer till årets specialistexamen, men då kunde ST-utskottet hjälpa till och trola fram examinatorer med kort varsel. Ett annat exempel är mässlingutbrottet i Göteborg årsskiftet 2017-2018 där jag lätt kunde komma i kontakt med Sigrun Einarsdottir som jobbar med vaccination av hematologiska patienter men som också är med i ST-utskottet. Nätverk är bra, man ska inte underskatta dem. Jag har lärt mig en del om hur man anordnar kurser och hur man delegerar arbete. Och att man inte alltid kan få det som man vill, och att det är okej. Vad tror du att du kommer få ut av dina 3 år?

CK: Faktiskt lite av det som du beskriver. Att få lära känna Sveriges hematologer lite bättre, att få information om beslutsvägar och möjligheter att påverka. Och kanske att lära mig mer om mina styrkor och svagheter. Vad är ditt huvudintresse kliniskt och varför?

TE: Det som jag tycker är mest intressant är koagulation. Det är ett litet problem, eftersom hematologerna i Linköping jobbar inte med koagulation över huvud

taget. Men det är okej, jag hade inte haft tid för ytterligare ett område i alla fall. Jag ingår i SCT-team och i ALL-gruppen hos oss och det passar mig rätt så bra. Jag tycker om processer, förbättringsarbete och tar hand om en stor del av vår infrastruktur. Det handlar om datorsystem, cytostatikamallar, SOP:ar och allt annat som de flesta tycker är tråkigt men som måste göras ändå. Det roligaste jag vet är när man hållit på med en förbättring i ett år och drivit den mot ibland betydligt motstånd, och bara ett halvår senare kommer ingen på kliniken ihåg längre hur det var innan, eftersom "så här har vi alltid gjort". Aktuell fokuserar jag på ledarskap med målet att på sikt bli verksamhetschef. För det tycker jag att det är bra att jag inte har en spetskompetens inom något kliniskt ämne, eftersom det betyder att jag inte kommer att saknas allt för mycket i verksamheten. Vad brinner du för?

CK: Myeloida sjukdomar och stamcellstransplantation skulle jag säga i nuläget. Det har tagit några år att kom-

ma till den slutsatsen. Jag har också intresserat mig allt mer för utbildningsfrågor och klinisk undervisning. Ge mig ditt bästa tips som ny ordförande för ST utskottet.

TE: Se till att du aldrig är den smartaste personen i rummet / telefonmötet. Om den nya styrelsen är lika klyftiga som den som jag jobbade i (vilket jag utgår ifrån) skulle jag rekommendera att du prioriterar att ta ledigt för styrelseinternaten. Försök också att vara lite mer disciplinerad än jag var med ST-utskottets telefonmöten, gruppen är ju jättebra. Nog från mig, vad är ditt budskap till Sveriges ST-läkare inom hematologi?

CK: Ni har valt den roligaste specialiteten och jag ser fram emot att driva våra frågor de kommande 3 åren. Tveka inte att kontakta mig om ni har frågor eller förslag!

TE: Tack för intervjun!

CK: Tack själv, och tack för ett gott samarbete de senaste åren!

Frivilliga specialistexaminationen

I Varberg examinerades som vanligt ett antal unga blivande hematologer av rutinerade kollegor. De som detta år tog examen var; Karin Larsson (Uppsala), Janaki Brolin (Karlstad), Anna Nilsson (Göteborg), Maria Backman (Falun), Ylva Björklund (Gävle), Katarina Nordfjäll (Östersund) Stina

Söderlund (Uppsala) och Jessica Kaminska (Helsingborg) saknas på bilden. Som bevis på SFH:s uppskattning fick dessa kollegor ett resestipendium på 10.000 kr för deltagande i kurs/kongress eller studiebesök, samt ett litet glaskonstverk av Fredrik Nielsen.



2 LINJEN



VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO® + rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.



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 28 juni 2019. 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.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter

Rapport från fortbildningsdagarna

Varberg 2-4/10 2019

Jag tog ett djupt andetag av den lätt kyliga höstluften innan jag klev in genom dörrarna till Varberg Arena där fortbildningsdagarna i Hematologi skulle äga rum. Där var redan ca 200 personer (som senare skulle bli ca 300) som stod och pratade förväntansfullt i små grupper.

Honar och hematologirävarna

Innan mötet drog igång fick vi en uppdatering i benign hematologi. **Honar Cherif** från Akademiska sjukhuset pratade om hemoglobinopatier där 7 % av världens befolkning bär på dessa anlag och sjukdomarna har blivit vanligare i Sverige de senaste åren med tanke på ökad invandring. I USA är kostnaden för en patient med beta-thalassemi ca 1 miljon kronor per år (fr.a. katering och transfusioner). Vid thalassemi får man en intramedullär hemolys och en ineffektiv erythropoes med ökad proliferation (EPO-orsakad) men minskad utmognad (GDF-/aktivinorsakad). "Erythroid maturation agent", EMA, är en ny grupp läkemedel som hämmar erythropoes-hämmande signaler. Luspatercept är det första preparatet. Det ger minskat transfusionsbehov och 20 % får en ihållande effekt. Man har även startat genterapi via autolog HSC med ex vivo transduktion med β A-T87Q-globin, lentiGlobin. Preparatet är indicerat vid transfusionsberoende beta-thalassemi där man inte finner någon lämplig donator för SCT. NT-rådet handlägger nu detta ärende som i USA kostar ca 15 miljoner kronor per patient.

Honar gick sedan över till sicklecellsjukdom som är en arvetärf hemoglobinopati där en aminosyra i hemo-

globinets globinkedja blir utbytt och ger ett instabilt Hb (HbS) och polymerisering. Detta ger deformerade, manskäreformade och trögflytande erythrocyter med kort överlevnad (hemolys). Hos dessa patienter ser man en endoteldysfunktion och kärlöklusion (mikrotrombotiseringar) och sicklecellsjukdomen betraktas som en kronisk multiorgansystemisk sjukdom. Hemoglobin-O2-

affinitetsmodulerare som ökar hemoglobinet O2-affinitet har tyvärr inte visat någon signifikant effekt på antalet sicklingskriser. Glutamin (ej registrerat) har hittills visat lovande resultat och får eventuellt en större plats i framtiden.

Därefter gick han kort igenom ITP där handläggningen senaste åren har förändrats. Det går en trend i att behandla med Rituximab allt tidigare och patienterna genomgår nu splenektomi senare i förloppet vilket det egentligen inte finns evidens

för. Akut ITP behandlas med steroider och IVIG, medan splenektomi först genomförs vid kronisk ITP d.v.s. efter 12 mån. Vid utebliven effekt kan man använda rituximab eller TPO-R-agonister. Det är idag oklart om man bör avsluta, byta eller upprepa behandlingen med TPO-R-agonister. Man har sett att det finns ett samband mellan S-TPO-koncentration och svar på TPO-R-agonister men ännu finns det inget trombopoietinprov tillgängligt i Sverige. Fostamatinib är en tyrosinkinashämmare som bi-



drar till fagocytoshämning och har visat lovande studier vid RA. Nu genomförs även fas I-III studier vid ITP där man sett ett stabilt svar på ca 18 %, men biverkningar i form av diaréer, hypertoni, illamående och levertoxicitet. ITP ökar risken för hematologiska maligniteter och levercancer men även andra cancerformer.

Sedan belystes TTP som är ett sällsynt autoimmunt tillstånd. Man har då antikroppar mot proteaset ADAMTS13 vilket innebär en utebliven delning av von Willebrandfaktorn. Detta ger mikrotrombotisering, organskador, trombocytkonsumtion, blödning och intravasal hemolys. Tillståndet orsakas fr.a. av infektioner, autoimmuna sjukdomar, cancer och graviditet. Behandlingen innebär i första hand plasmautbyte och därefter immunmodulerande behandling med bl.a. steroider och rituximab. Det finns nu också en antikropp, caplacizumab, som inhiberar bindningen mellan von Willebrandfaktorn och trombocyterna. Här väntar man på en rekommendation från NT-rådet.

Efter Honars genomgång berättade **Martin Höglund** från Akademiska sjukhuset om nyheter kring aplastisk anemi. Aplastisk anemi är en sjukdom med förlust av hematopoetiska stamceller där utrymmet i benmärgen ersätts med fettvävnad. Detta ger pancytopeni och en mindre andel övergår i MDS eller akut leukemi. Det finns nu ett uppdaterat vårdprogram om aplastisk anemi. Genetisk utredning är av värde då detta kan differentialdiagnostisera mot hypoplastisk MDS men även kartlägga om AA är delfenomen av ett ärftligt syndrom (ex. telomersjukdom, Fanconis anemi). Behandlingsalternativ är allogen benmärgstransplantation, immunsuppression med ATG och ciklosporin, androgener och understödjande behandling. Nu har även eltrombopag (TPO-agonist) börjat etablera sig i terapiarsenalen, men ännu är det oklart i vilket skede behandlingen ska övervägas. Här inväntar vi resultat från en randomiserad fas III-studie (RACE).

Martin gick därefter raskt över till hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) som ger en cytokinstorm med hyperinflammation, allmänsymtom och organotoxicitet men även hemofagocytos med pancytopeni. Primär HLH orsakas av specifika mutationer medan sekundär HLH orsakas av annan bakomliggande sjukdom t.ex. blodcancer/lymfom, infektion, autoimmuna sjukdomar eller av immunterapi. Man bör inte strikt behandla vuxna med HLH enligt vårdprogram HLH-2004 som är utarbetat för barn med primär HLH utan individualisera behandlingen utifrån bakomliggande sjukdom och svårighetsgrad. HLH-specifik behandling inkluderar steroider, etoposid (lägre dos än hos barn), IVIG samt tillägg av metotrexat it vid CNS-engagemang, eller tillägg av ciklosporin om det finns en bakomliggande

autoimmun sjukdom. Emapalumab som är en monoklonal antikropp mot IFN-gamma har visat lovande resultat i en fas-2-studie vid primär HLH, och det pågår studier men preparatet finns ännu inte tillgängligt i Sverige för vuxna patienter.

Martin fortsatte sedan med en sammanfattande information om paroxysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH). PNH är en förvärvad erytrocytmembransjukdom (CD55/CD59 saknas) med kronisk, komplementmedierad intravasal hemolys som ger anemi, fatigue, spasm i glatt muskulatur och atypiska tromboser. Förra året kom det ut nya riktlinjer från PNH-gruppen och det finns nya komplementhämmare som visat bra resultat men till en mycket hög kostnad. För att använda dessa preparat krävs en svår PNH eller PNH hos gravid kvinna. Diskussion måste alltid först föras med PNH-gruppen innan behandling initieras.

Uppdateringen i benign hematologi fortsatte med en välstrukturerad genomgång av bristanemier av **Herman Nilsson-Ehle**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han rekommenderade starkt en regional medicinsk riktlinje från Västra Götalandsregionen för vitamin-B12 och/eller folsyrabrist där huvudbudskapen var att ett normalt S-homocystein utesluter brist på vitamin B12 och folat, samt att man vid konstaterad brist behöver leta efter en bakomliggande orsak. Alla med B12-brist bör genomgå gastroduodenoskopi med biopsi. Han slog ett slag för löslig transferrinreceptor för att finna en absolut järnbrist hos individer med sekundäranemi. Detta prov påverkas inte av inflammation men det stiger vid järnbrist eller vid ökad erytropoes med ökade retikulocyter. Provet måste därför alltid relateras till B-retikulocyter.

Rolf Billström, Skaraborgs sjukhus, informerade sedan om benign etnisk neutropeni (BEN). En överraskande stor andel (11-50 %) av afrikaner, människor från mellanöstern och vissa andra delar av världen har neutropeni $0,5-1,5 \times 10^9$ habituellt, medan endast ca 1 % av kauscasier har dessa låga neutrofilvärden. Detta betyder att vi ofta överutreder neutropeni. I majoriteten av alla BEN-fall har man funnit SNP (single nucleotide polymorphism) i DARC (duffy antigen receptor for chemokines) -genen men det är oklart på vilket sätt detta påverkar neutrofilerna. Om patienten har rätt etnicitet, negativ infektionsanamnes, ingen förklaring i läkemedel, ingen påverkan på andra cellslag, samt ej har någon splenomegali eller lymfadenopati bör vi inte utreda dessa patienter. Mycket talar för att patienter med BEN inte bör erhålla dosreduktion vid kemoterapi. Rolf nämnde även enzymopatier som ger hemolys där G6PD-brist och pyruvatkinasbrist är de man behöver lägga på minnet.

Efter denna trevliga och breda uppdatering av benign hematologi hälsade Mikael Olsson och Viveca Andersson, Hallands sjukhus Varberg, oss välkomna till årets fortbildningsdagar. Spänning uppstod när det meddelades att planet från Tyskland var försenat, men endast 30 minuter efter utsatt tid presenterades professorn **Georg Maschmeyer**, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Tyskland, inför 300 åskådare.

Han pratade om handläggning av invasiva svampinfektioner hos hematologpatienter där han speciellt poängterade nyttan av att frikostigt ge profylaxbehandling samt att starta behandling tidigt vid misstanke om etablerad infektion.

Det är fr.a. patienter med AML och ALL som drabbas av mögelsvamp- och jästsvampinfektioner. Genom att ge antimykotisk profylax minskar morbiditeten då risken för invasiv svampinfektion minskar som annars försenar behandlingen av patientens grundåkomma. Man minskar också kostnaderna då profylaxbehandling är mycket billigare än behandlingen av invasiva svampinfektioner. Det presenterades ett flertal genomförda studier på profylaxbehandling med olika preparat vid olika tillstånd. Den sammanlagda rekommendationen är att ge posaconazol som profylax till neutropena patienter (neutropeni mer än 7 dagar), till AML/MDS patienter under induktionsbehandling, till allogentransplanterade patienter och inför allogentransplantation om risken för mögelinfektion är stor. Annars ges fluconazolprofylax pre-allo.

För behandling av invasiv candidainfektion hos neutropena patienter rekommenderas Echinocandiner eller liposomalt amphotericin, medan man hos icke-neutropena patienter rekommenderar samma preparat men man kan även använda voriconazol eller i vissa fall flu-

conazol. Man bör blododla dagligen eller varannan dag och ge behandling i minst 2 veckor efter att odlingarna varit negativa. Hos både neutropena och icke-neutropena patienter bör man överväga att avlägsna central

infart och alla ska genomgå ögonundersökning; neutropena inom en vecka efter att neutropeni upphört och icke-neutropena inom en vecka från diagnos.

Invasiv aspergillusinfektion bör behandlas med voriconazol eller isavuconazol. Isavuconazol har visat lika bra effekt som voriconazol och mer tolererat med mindre biverkningar från hud, ögon och lever/gallvägar. Alternativt kan liposomalt amphotericin användas. Behandlingen bör pågå minst 6-12 veckor för att därefter övergå till profylax om patienten är fortsatt immunosupprimerad.

Torsdagen startade med en mycket inspirerande föreläsning om systemisk mastocytos av **Johanna Ungerstedt**, Karolinska

Universitetssjukhuset. Johanna har förmågan att engagera sin publik med sin positiva och kompetenta personlighet. Hon började med att rekommendera nya nationella riktlinjer som kom i januari 2019. Systemisk mastocytos ger ett flertal olika symtom så som urtikaria pigmentosa, anafylaxi, stegrat S-tryptas, muskuloskelettala smärtor, magsmärtor, diarré, reflux, huvudvärk, depression, koncentrationssvårigheter, osteoporos, ascites, splenomegali, onormala hematologiska parametrar, viktnedgång, fatigue, flush och klåda. Det finns 3 olika typer av mastocytos; kutan (CM), mastcells-sarkom (MCS) och syste-



misk mastocytos där den sistnämnda delas in i indolent (ISM), smouldering (SSM), aggressiv (ASM), associerad med hematologisk neoplasm (SM-AHN) samt mastcell-sleukemi (MCL). För att ställa diagnosen krävs major-kriteriet "förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller i ett organ som inte är hud, oftast benmärg" tillsammans med minst ett av följande minor-kriterier; persisterande basala tryptasnivåer över 20 ug/l, avvikande mastcellsmorfologi, avvikande ytfenotyp på mastcellerna

extrakutant med abberant uttryck av CD2 och/eller CD 25 eller förekomst av KIT (D816V) mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod. Diagnosen ställs också vid minst tre minorkriterier. Minst 90 % av patienterna har en punktmutation, D816V, i KIT-genen som gör att KIT-re-

ceptorn är konstitutivt aktiv oberoende av sin ligand stamcellsfaktor. Trots att denna genotyp finns hos fler än 90 % av patienterna finns det en stor variation i fenotyp. Indolenta SM får mastcellsaktiveringssymtom men har normal förväntad överlevnad. ASM får benmärgs-svikt med 2-4 års medianöverlevnad. ASM förekommer ofta med en annan hematologisk sjukdom som oftast är en myeloid sjukdom, vanligast CMML. De patienter som har en bekräftad hudmastocytos, de som har över 20 ug/l i tryptas, de som har symtom som inger misstanke om mastocytos eller de som reagerat med anafylaxi mot geting och som samtidigt har basaltryptas över 20ug/l ska utredas vidare. Då görs benmärgsprov med aspirat för morfologi och FACS, biopsi med immunhistokemi för CD117, tryptas, CD25 och ev CD2 samt KIT i benmärg. Om S-tryptas är under 20 ug/l och patienten inte har D816V-kitmutation i blod ska man inte utreda vidare. När man fastställt diagnosen systemisk mastocytos bör man



diskutera fortsatt utredning och behandlingsplan med något av Center of Excellence, fn i Stockholm eller Uppsala. Behandling inkluderar histamin1-blockad, histamin2-blockad, natriumkromoglikat, leukotrienhämmare, ibland steroider eller anti-IgE-antikropp. Om en annan hematologisk sjukdom finns ska den behandlas. Aggressiv systemisk mastocytos behandlas med kladribin, prednisolon och interferon. Man kan även överväga midastaurin eller allogen stamcellstransplantation. Fas II- och fas III-studier pågår med avapritinib som hämmar KIT och PDGFR-alfa.

Sedan klev **Jan Samuelsson**, Universitets-sjukhuset i Linköping, upp på scenen och fångade allas uppmärksamhet med sin lugna och trygga framtoning då han berättade om graviditet vid kronisk blodsjukdom. Även här finns ett nytt vårdprogram på RCC, "cancer under graviditet", som dock inte är specifikt inriktat på hematologiska sjukdomar. Det har skett stora framsteg och nu för tiden är det ovanligt

med komplikationer hos mödrar med MPN. Oftast föds friska barn men med lägre födelsevikt hos ca 20 %. Man bör därför inte avråda sina patienter från graviditet. Graviditet vid MPN ska skötas av specialist-mödravård och MPN-intresserad hematolog. 20 % av ET-patienter och 15 % av PV-patienter får



diagnos i barnafödande ålder. Patienter med MPN har med modern behandling 1,8 % risk för trombos jämfört med 0,1 % hos övriga kvinnor vid graviditet. Missfall är också numera ovanliga. Vid graviditet hos patienter med MPN måste man beakta effekter av cytoreduktiva medel på fostret, inverkan av graviditeten på kliniskt förlopp av MPN och handläggning av själva graviditeten. Hydroxyurea är kontraindicerat, anagrelid bör undvikas, medan interferon är förstahandsmedel vid behov av cytoreduk-

tion. Teratogena läkemedel ska avslutas 3 månader innan planerad graviditet. Vid KML är alla TKI-preparat kontraindicerade. Om BCR-ABL-värdet stiger över intervallet 0,1-1 % ska interferon ges. Från UK har rekommenderats att man vid MPN graviditet bör utföra doppler i v 20 och om tillväxten ej är normal ska kvinnan erhålla behandling med LMWH och interferon. Detta har ännu inte blivit standard i Sverige men troligen något vi bör sträva efter. Man ska vara mycket försiktig med järntillskott vid PV, ta prover minst en gång per månad och diskutera amning (kontraindicerad vid all cytoareduktiv behandling). Trombocyterna sjunker under en normal graviditet och även hos kvinnor med ET. Om en kvinna med MPN inte haft någon tidigare trombos, allvarlig blödning, tidigare graviditetskomplikation, har TPK under 1500 eller vid PV EVF som kan hanteras med venesection, bedöms detta som en lågriskgraviditet. Dessa kvinnor behandlas med ASA. En kvinna med MPN med tidigare trombos, allvarlig blödning, graviditetskomplikation, diabetes eller hypertoni bedöms som högrisk och bör behandlas med interferon innan planerad graviditet samt ASA och LMWH. LMWH ska avslutas när värkarbetet börjar. LMWH ska sedan ges i 6 veckor postpartum till alla och täta kontroller behövs av mammans blodvärden.

Graviditetsassocierad trombocytopeni är den vanligaste orsaken till trombocytopeni hos gravida och ger en mild trombocytopeni, oftast under andra eller tredje trimestern. Under första trimestern är ITP vanligaste orsaken till trombocytopeni. Vid lägre TPK-värden (under 100) under andra och tredje trimestern är ITP resp HELLP de vanligaste orsakerna till trombocytopeni. Om TPK är under 20, vid neurologiska symtom, kraftig LD-stegring och mindre uttalad njurpåverkan bör man även tänka på TTP.

Vad gäller ITP kan mödrar överföra antikroppar mot trombocyter till fostret men det finns inget samband mellan moderns och barnets trombocytvärde. Mål-TPK under de första två trimesterna bör ligga över 30 för att skydda mamman. I sista trimestern bör TPK ligga över 80 inför förlossningen. Förstahandsval som behandling är kortikosteroider och IVIG, andrahandsval är splenektomi och azatioprin.



Nästa ämne var diagnostik och behandling av KLL som på ett trevligt sätt förelästes av **Karin Karlsson**, Skånes Universitetssjukhus, och **Panagiotis Baliakas**, Akademiska sjukhuset. Vid behandling av KLL bör man ta hänsyn till sjukdomens biologi, samsjuklighet och patientönskemål för att skraddarsy behandlingen. Den vanligaste behandlingen i Sverige är BR (bendamustin+rituximab) följt av FCR (fludarabin+cyklofosamid+rituximab). Användningen av klorambucil har minskat. BR ger en median PFS (progression free survival) på 42 månader, medan FCR ger en median PFS på 55 månader. Ibrutinib+rituximab har visat bättre PFS än FCR hos IGHV-omuterade patienter. Vanliga biverkningar vid ibrutinibbehandling är förmaksflimmer, hypertension, blödningar, ledbesvär/muskelskramper, diarréer och hudutslag, medan FCR ger mer infektioner och hematologiska biverkningar med cytopenier. Venetoclax har visat goda resultat men man måste tänka på tumörlyssyndrom (gradvis upptrappning av läkemedlet under övervakning krävs), neutropeni och gastrointestinala besvär. TLV-godkännande för ibrutinib saknas i primärbehandling (förutom vid förekomst av del 17p/TP53-mutation), och venetoclax är inte godkänt för primärbehandling

i Europa. Som relapsbehandling, om klinisk studie inte är aktuell, bör patienten erbjudas ibrutinib. Man kan upprepa BR (med ev dosreduktion) om patienten tidigare erhållit BR eller FCR och haft lång responsduration. Vid intolerans mot, eller svikt på, ibrutinib bör venetoclax övervägas (upp-trappning rekommenderas under samtidig nedtrappning av ibrutinib). Allo-SCT bör diskuteras för patienter med svikt på ibrutinib och/eller idelalisib, samt för patienter med del 17p/TP53-mutation under behandling med B-cellsreceptorhämmare eller Bcl-2-hämmare. Studier pågår med jämförelser av olika BTKi där man hoppas på att finna ett läkemedel med mindre biverkningar än ibrutinib. Studier pågår också med kombinationsbehandlingar av BTKi/Bcl2-hämmare/ak och man kan förvänta sig en fortsatt förändring av KLL-behandlingen. Man har inte funnit någon tilläggsseffekt av rituximab till ibrutinibbehandling.

Panagiotis poängterade att de prognostiska index som idag finns vid diagnos missar det verkliga utfallet för patienten i 40 % av fallen. Prognostiska biomarkörer så som FISH, TP53-mutation och IGHV-mutationsstatus skall inte tas vid diagnos utan inför behandling. Patien-

ter med isolerad del 13q har bättre prognos än de utan cytogenetiska förändringar, medan de med 17p-deletion har sämst prognos. Det finns idag en KLL-NGS-panel på ca 200 gener för prognos. Enligt Panagiotis kan den hjälpa till genom att påminna oss om att noga överväga att inkludera patienter med sämre prognos i studier. NGS har diskuterats för TP53-subkloner. Sangersequensering är idag positiv vid VAF för TP53-mutationer över 10 %.

Med NGS kan man även finna de med 5-10 % VAF vilka idag är patienter som får kemoterapi. Vad gäller NOTCH1-mutation har dessa patienter sämre OS och mutationen ökar också risken för sämre svar på anti-CD20-monoklonala antikroppar och venetoclax. Omuterad IGHV ger en högrisksjukdom och större benägenhet för transformation. Panagiotis påpekade dock hur komplex KLL sjukdomen är genom att belysa att patienter tillhörande subset 2 har samma dåliga prognos oavsett om de är IGHV muterade eller omuterade.

Efter att årets avhandling presenterats pratade **Åsa Derolf**, Karolinska Universitetssjukhuset, om nya läkemedel vid AML. Hon poängterade att AML är en heterogen sjukdom där intensivbehandlingen (DA) ger bättre resultat om man lägger till målinriktade behandlingar. Midostaurin bör ges som del av induktionsbehandlingen tillsammans med DA 3+5 vid FLT3-ITD (ses hos 25-30 % av AML) eller FLT3-TKD (ses hos 5-10 % av AML). Dessa mutationer är inte primärt drivande och man rekommenderar inte någon underhållsbehandling. En randomiserad fas 3 studie av gilteritinib mot midostaurin har precis startats då man tidigare sett lovande resultat av gilteritinib

i Admiralstudien som jämförde gilteritinib mot standardbehandling vid refraktär eller recidiverande AML. Fler studier pågår med kombinationer av standardbehandling med azacytidin, venetoclax, glasdegib mm. Mylotarg (immunokonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, Calicheamicin, vilket internaliseras vid bindning till cellytan) rekommenderas första behandlingsdagen vid CBF-AML. Detta ökar inte andelen patienter som uppnår

komplett remission men minskar risken för återfall vilket ger förlängd OS. Patienter med lågrisk cytogenetik hade mest nytta av detta tillägg medan högrisk cytogenetik inte hade någon nytta. Ca 10 % av AML har muterad IDH1 eller IDH2. Det finns två preparat, ivosidenib och enasidenib, som är orala behandlingar och kan inducera komplett remission vid monoterapi. En randomiserad fas 3 studie kommer att jäm-

föra dessa preparat i kombination med induktionsbehandling och konsolideringsbehandling samt underhållsbehandling hos nyupptäckta AML med IDH1- eller IDH2-mutation. Immunterapi är svårare vid AML p.g.a. heterogent antigenuttryck, så att myeloida precursorer inte kan slås ut på samma sätt som lymfoida då det inte räcker att bara ha antikropp mot ett antigen.

Torsdagseftermiddagen fortsatte med

”meet the expert”-föreläsningar där Hans Hagberg, Akademiska sjukhuset, pratade om lymfoproliferativa rariteter, Diana Karpman, Skånes Universitetssjukhus i Lund, pratade om trombotisk mikroangiopati och Eva Hellström Lindberg, Karolinska Universitetssjukhuset, pratade om KMML/MDS-MPN.



Fredagen inleddes med en föreläsning om plasmacellen av **Ingemar Turesson**, Skånes Universitetssjukhus. Plasmaceller bildas genom aktivering av B-lymfocyter efter reaktion med antigen och är således en del av det adaptiva immunförsvaret. De är specialiserade för kontinuerlig syntes och sekretion av antikroppar. Bildningen och utmognaden av plasmaceller är beroende av en intim samverkan med andra celler såväl i perifera lymfoida organ som benmärg. Det finns kortlivade prolifererande plasmaceller i

perifera lymfoida organ men huvuddelen är långlivade plasmaceller i benmärgen med kontinuerlig sekretion av antikroppar under årtal till decennier och kräver inte närvaro av minnes-B-lymfocyter, T-cellshjälp eller antigen. Vid behandling med CD-20-antikropp

slås B-lymfocyterna temporärt nästan ut men man ser endast en marginell minskning av titern av specifika antikroppar. Den sjuka plasmacellen vid myelom delar många egenskaper med normala plasmaceller. CD-138+ finns fr.a. på plasmaceller men inte på andra benmärgsceller. CD319 är robustare än CD138. CD38 finns på många celltyper men med mycket kraftigt uttryck på plasmaceller. Plasmaceller har även högt uttryck för CD27 och BCMA. Dessa ytantigen kan utnyttjas som target för immunologiskt riktad behandling.

Sedan fortsatte **Ulf-Henrik Mellqvist**, Södra Älvsborgs Sjukhus, föreläsa om plasmacellsdyskrasier där han fokuserade på M-komponent och njurpåverkan, M-komponent och neuropati samt POEMS syndrom. MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) är ett

nytt begrepp som innefattar tillstånd där monoclonala immunoglobuliner (som utsöndrats av icke-maligna B-celler, premaligna B-celler eller plasmacellsklon) orsakar njurskada. Bland dessa tillstånd finns MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease) och där ingår light chain deposition disease (LCDD) som är vanligast, heavy chain deposition disease (HCDD) och heavy and light chain deposition disease (LHCDD). Diagnosen MIDD ställs genom njurbiopsi och där ser man ackumulation av abnormalt Ig i basalmembran, glomeruli och tubulärt basalmembran vilket liknar bilden som vid diabetesnefropati. Tillståndet ger främst proteinuri och nefrotiskt syndrom. Detta behandlas med Bortezomibbaserad behandling och ASCT om möjligt. FLC är värdefullt för att monitorera och utvärdera behandlingen. Behandlingen ger förlängd överlevnad men verkar inte hindra progress till dialyskrävande sjukdom. Njurtransplantation kan bli aktuellt för patient i hematologisk CR. Sedan diskuterade han de två möjligheterna vid M-komponent och neuropati, dvs om de har ett

kausalt samband eller endast samexisterar. M-komponent finns hos 3-5 % av 75-åringar och incidensen av polyneuropati är över 1 % , ännu högre för äldre. Av alla patienter med neuropati har 3-5 % M-komponent och 60 % av dessa är IgM. Hälften av dem är riktade mot MAG. Denna neuropati är distal, symmetrisk, mest sensorisk och EMG visar demyeliniserat mönster. Vid annan M-komponent än IgM kan neuropatin te sig hur som helst. Man bör alltid utesluta andra orsaker till polyneuropatin och till M-komponenten, beställa EMG och kontrollera MAG-antikroppar. Behandlingen vid förmodat/bevisat kausalt samband består av kortison, IVIG, plasmaferes och rituximab. Rituximab ges fr.a. till de med IgM, medan kortison och IVIG ges till de

kausalt samband eller endast samexisterar. M-komponent finns hos 3-5 % av 75-åringar och incidensen av polyneuropati är över 1 % , ännu högre för äldre. Av alla patienter med neuropati har 3-5 % M-komponent och 60 % av dessa är IgM. Hälften av dem är riktade mot MAG. Denna neuropati är distal, symmetrisk, mest sensorisk och EMG visar demyeliniserat mönster. Vid annan M-komponent än IgM kan neuropatin te sig hur som helst. Man bör alltid utesluta andra orsaker till polyneuropatin och till M-komponenten, beställa EMG och kontrollera MAG-antikroppar. Behandlingen vid förmodat/bevisat kausalt samband består av kortison, IVIG, plasmaferes och rituximab. Rituximab ges fr.a. till de med IgM, medan kortison och IVIG ges till de



med annan M-komponent. Ulf-Henrik påpekade till sist att man alltid måste överväga diagnosen POEMS vid M-komponent och neuropati+trombocytos, uttalade ödem och/eller papillödem, men även hos patienter som erhållit diagnosen CIDP. I 95 % av fallen är lambda-kedjor involverade. Vid detta tillstånd ska VEGF följas för att monitorera behandling..

Efter lunch fick vi en föreläsning i transfusionsmedicin av en mycket engagerad och inspirerande **Sofia Frändberg**,

Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Blodkomponentframställningen startar med att helblodspåsen centrifugeras och celler och plasma fördelas i olika skikt. Nu för tiden i Sverige är alla blodkomponenter leukocytreducerade (filtrerade). Detta innebär att febrila transfusionsreaktioner, HLA-immunisering, CMV-infektioner och risk för postoperativa infektioner har minskat. Akuta transfusionsreaktioner kommer inom 24 timmar och delas in i allergiska, hemolytiska (50 % mortalitet vid inkompatibilitet i ABO-systemet, erytrocytantikroppar), febrila (1-2 grader högre än pretransfusionsnivå; blododla, liten risk för HLA-immunisering, om upprepade reaktioner fundera över HLA-antikroppar), TRALI (liknar ARDS, aktivering av neutrofiler, kan vara HLA-orsakat) och TACO (övertransfusion, kardiogen lungödem). Sena transfusionsreaktioner kommer efter mer än 24 timmar och delas in i fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion, transfusionsorsakad GvHD, järnöverskott, posttransfusionspurpura och trombocytrefraktäritet. På trombocyten yta finns vävnadsantigen (HLA klass 1), blodgrupp (ABO) och trombocyt-specifika antigen (HPA). Trombocyter överlever i cirkulationen i 8-10 dagar. Poolade trombocyter innebär trombocyter från 4 givare (testade för ABO och RhD+/-) medan apheres (HLA-typade) ger trombocyter från en givare. Vanliga

orsaker till trombocytrefraktäritet är feber, infektion, splenomegali, läkemedel, konsumtion och blödning vilka står för ca 75 % av fallen. Immunologiska orsaker till trombocytrefraktäritet (HLA-antikroppar, HPA-AK, auto-AK) står endast för ca 25 % av fallen.

Fortbildningsdagarna avslutades med mycket intressanta reflektioner kring cancerrehabilitering med inriktning mot fysisk aktivitet vid blodcancersjukdom av **Gunnar Eckerdal**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han in-

formerade om att det finns ett nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering som senast uppdaterades i februari 2019, men flera regioner har också medicinska riktlinjer för cancerrehabilitering. Det är patientens behov som är avgörande för cancerrehabilitering. Patienter med hematologisk malignitet ska förlöpande uppmanas att vara fysiskt aktiva för att minska risken för ohälsa inom alla kategorier, minska fatigue, minska osteoporos, prehabiliteras och mins-

ka risken för medicinska komplikationer. Syftet med smärtbehandling är att ge optimala förutsättningar för fysisk aktivitet som i sin tur bidrar till att den onkologiska behandlingen kan optimeras.

Lars Nilsson, Skånes Uni-

versitetssjukhus Lund, verkar ha besökt de flesta platser i Lund dit han hälsade oss välkomna till fortbildningsdagarna nästa år med ett charmigt bildspel av Lunds alla sevärdheter. Nu måste all ny kunskap från årets fortbildningsdagar sjunka in men sedan ser vi definitivt fram emot att åka söderut nästa år.

Anna-Maria Bergbrant Wik
ST-läkare, Hallands sjukhus Varberg



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

Darzalex is 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

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

DARZALEX[®] (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt.
Beredningsform och styrka: Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).
Indikationer: DARZALEX[®] som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling, samt i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling. Vidare är DARZALEX[®] i kombination med bortezomib, melphalan och prednison godkänt för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Varningar och försiktighet: Darzalex kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering i form av intravenös kortikosteroid, oralt antipyretikum samt oralt eller intravenöst antihistamin, ges till alla patienter cirka 1 timme före varje infusion av DARZALEX[®]. DARZALEX[®] binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erytrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). DARZALEX[®] medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista infusionen. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte. DARZALEX[®] har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som tar daratumumab och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller vid användning av maskiner. **Pris:** DARZALEX[®] ingår ej i läkemedelsförmånen, dock rekommenderat av NT rådet i monoterapi. Datum för senaste godkända produktresumé: 06/2019. 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 06/2019

Postersession Varberg

Under ledning av Johanna Ungerstedt (Stockholm) och Herman Nilsson-Ehle (Göteborg) presenterades 6 poster. Då flertalet resultat ej är publicerade redovisas här endast presentatörer och kortfattat innehåll. Vi ser därför fram emot flera spännande publikationer framöver.



Johanna Borg Bruchfeldt (Stockholm) redovisade resultat från en studie publicerad i Eur J Haematol 2019;103:247. Karolinskagruppen har retrospektivt jämfört tidigare primärbehandling av myelompatienter med VCD mot den nuvarande VRD regimen. Man ser bättre svar på behandling, och inte överraskande, en signifikant längre PFS då VRD patienter erhåller lenalidomidunderhåll.



Staffan Ericson (Umeå) har evaluerat hur KML patienter med suboptimalt svar vid 3 månaders kontroll hanteras i

Sverige och hur det går för dem. Vikten av såväl cytogenetisk som molekylär utvärdering betonades. Över hälften av patienter med en varningssignal kvarstod på imatinibbehandling och deras prognos var ej sämre.



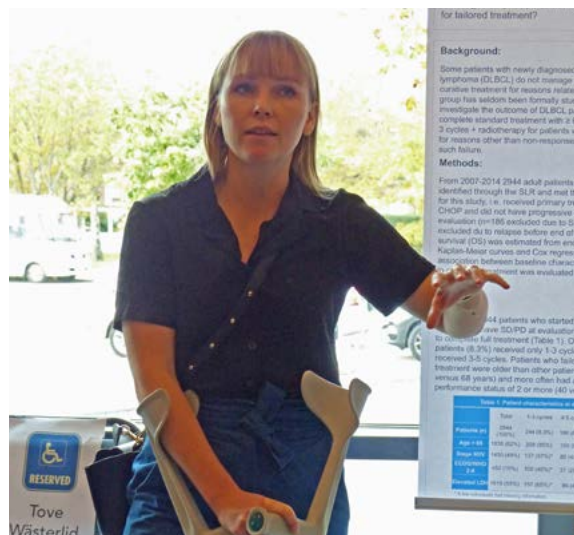
Peter Johansson (Göteborg) visade att MPN patienter (PV, ET och MPN UNS) har en ökad risk för såväl höft- som kotfrakturer jämfört med befolkningen. Orsakerna till dessa fynd, som även setts i en tidigare studie från Danmark, är ännu så länge okända. Denna ökning sågs ej vid KML.



Cecilia Karlström (Stockholm) har studerat effekten av trombocytttransfusioner till fr a AML patienter och korrelation till trombocytfunktion.



Karin Larsson (Uppsala) har undersökt förekomsten av kardiovaskulär sjukdom innan diagnos hos KLL patienter, vilket sågs hos 1/3 patienter. Inom 5 år efter start av ke-moimmunoterapi utvecklade 21 % av tidigare hjärtfriska patienter en kardiovaskulär sjukdom, vilket förstås är av potentiell betydelse nu när vi behandlar allt fler och äldre patienter med ibrutinib.



Tove Wästerlid (Stockholm) trotsade en fotledsfraktur och presenterade data om utfallet för patienter med DLCL som inte kunde fullfölja planerade 6 kurer av R-CHOP. Fr:a patienter som erhöill 1-3 kurer hade en dålig överlevnad. Faktorer som korrelerade till begränsad behandling var hög ålder och dåligt allmänstatus.



Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfunda slott | 12 - 13 mars 2020

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

Program

Torsdag 12 mars

09.30 - 10.00 Samling med kaffe och smörgås
10.00 - 10.10 Välkomna samt praktisk information
10.10 - 12.30 Molekylär lymfopatologi
12.30 - 13.30 Lunch
13.30 - 14.30 Basal lymfomimmunologi
14.30 - 15.00 B-cellsreceptorn - genetik
15.00 - 15.30 Kaffe
15.30 - 17.30 BTK-hämmare
19.00 Middag

Fredag 13 mars

08.30 - 09.30 BCL2 hämmare: Andra målriktade behandlingar
09.30 - 10.00 PI3K-hämmare
10.00 - 10.30 Kaffe
10.30 - 12.00 Immun-checkpointhämmare
CAR-T -celler kliniska resultat
12.00 - 13.00 Lunch
13.00 - 14.30 Epigenetik
14.30 - 15.00 Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna?
15.00 Samling / avslut kaffe

Kursansvariga och föreläsare

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

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

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

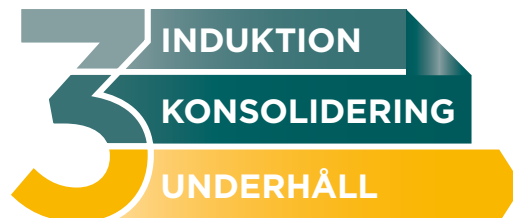
Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20190097



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

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

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

Årets avhandling 2019

För 18:e gången delades priset Årets avhandling ut i Varberg. Även detta år hade ett stort antal avhandlingar skickats in för bedömning av den externa kommittén bestående av Kirstin Grønbaek, Köpenhamn, Satu Mustjoki, Helsingfors, och Geir Erland Tjønnfjord, Oslo. De nominerade var:

- Hani Abdulkabir Ali (Stockholm) "Exploring the role of epigenetic alterations in myeloid malignancies with focus on drug response"
- Gabriel Afram (Stockholm) "Clinical aspects of chronic graft-versus host in disease"
- Monika Dolinska (Stockholm) "Understanding the role of bone marrow niche in myeloid malignancies"
- Roman Galeev (Lund) "Identification of intrinsic regulators in normal and malignant human hematopoiesis. An RNA-interference approach"
- Jennine Grootens (Stockholm) "Mast cell development in health and systemic Mastocytosis"
- Alexander Hallner (Göteborg) "Immunotherapy and immunosuppression in myeloid leukemia"
- Eva Smith Knutsson (Göteborg) "Female genital Graft-versus-Host Disease. Diagnosis, treatment, incidence, long-term prevalence, and impact on androgen hormones and sexual function"
- Johan Karlsson Törlén (Stockholm) "From risk indices to reconstitution of immunity: Studies of outcome-related factors in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"
- Stina Wichert (Lund) "Aspects of phagocyte function in multiple myeloma"

Samtliga avhandlingar finns på SFH:s hemsida, Aktuella avhandlingar hösten 2018 och våren 2019.

Bedömningskommittén konstaterade;

We thank you for the opportunity to evaluate the Swedish Hematology theses of 2018. All theses are of high quality, and we are impressed by the activity in hematological research at the Swedish university clinics. The spectrum is broad, ranging from clinical studies on different aspects of allogeneic stem cell transplantation by Drs. Törlén, Knutsson and Afram to translational studies from Drs. Hallner, Dolinska, Ali and Wichert through interesting studies on the biology of normal and malignant blood cell differentiation by Drs. Galeev and Grootens. Thus, this selection process has not been an easy task, and we first of all want to congratulate all PhDs on their very nice theses.

However, a united committee agrees on the following nomination for this year's prize.

The thesis by Dr. Johan K. Törlén addresses different clinical aspect of allogeneic stem cell transplantation and includes two papers based on randomized prospective clinical trials focusing on GvHD-prophylaxis. The other two papers are retrospective studies taking an advantage of the huge experience with allogeneic stem cell transplantation at CAST, Karolinska University Hospital. The studies provide information on clinical issues, and the results have immediate impact on clinical practice. They are all published in

reputable journals of hematology and stem cell transplantation. Törlén is the first author of all four papers.

We warmly congratulate Dr. Törlén, his supervisor and co-workers for this outstanding work, and we wish him and all the other researchers who presented their theses in 2018 all the best in their further scientific pursuit.



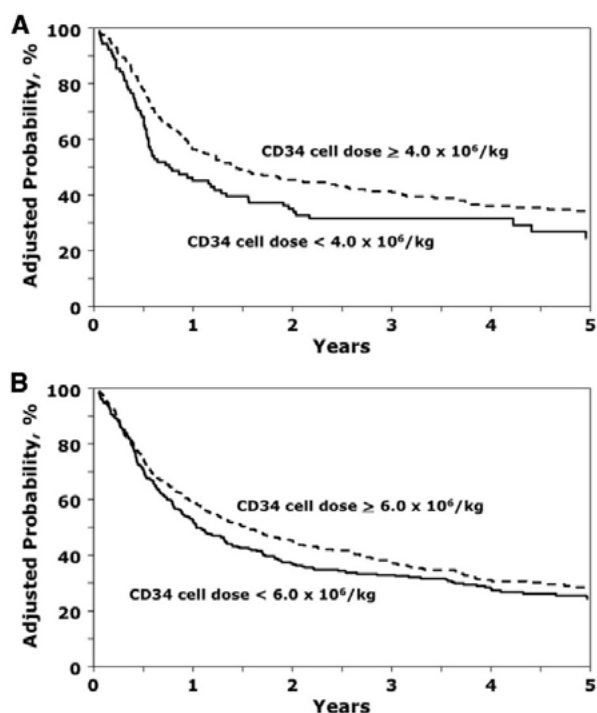
Johan presenterar sin avhandling så här;

Det övergripande målet med doktorsavhandlingen var att öka kunskapsbasen inom allogen stamcellstransplantation genom att undersöka relevanta kliniska transplantationsfaktorer och hur dessa påverkar patienternas resultat efter genomförd behandling. Förhoppningen var att kunna identifiera områden med tydlig klinisk koppling där eventuella förändringar skulle kunna implementeras relativt snart i klinisk praxis, i det fall att de skulle kunna skapa förutsättningar för bättre behandlingsresultat. Genom att utgå från patienternas schematiska väg genom en allogen stamcellstransplantation så identifierades olika tänkbara forskningsprojekt som bland annat gav upphov till de fyra delarbeten som kom att inkluderas i den slutliga avhandlingen.

Avhandlingens första delarbete (Törlén, BBMT 2017) beskriver resultaten av en retrospektiv studie i vilken vi undersökte hur väl två olika vedertagna internationella riskmodeller (pre-transplantationsindex) kunde förutspå transplantationsrelaterad dödlighet (TRM) och överlevnad (OS) hos vuxna patienter (> 18 år) som genomgått behandling med allogen HSCT för malign hematologisk sjukdom vid Karolinska Universitetssjukhuset under åren 2000-2012. Sammantaget identifierades 521 konsekutivt transplanterade patienter, vilka klassificerades retrospektivt utifrån tillgängliga journaluppgifter, enligt tidigare publicerade algoritmer för HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) och DRI (Disease Risk Index). Patienter som transplanterades för solida tumörer eller icke-maligna diagnoser exkluderades från studien. Kort sammanfattat är HCT-CI konstruerat för att väga samman 17 typer av samsjuklighet/komorbiditet av betydelse för utfallet efter transplantation (och deras respektive svårighetsgrad), för att klassificera patienten till en av tre riskgrupper för TRM och mortalitet efter allogen HSCT (låg, intermediär, eller hög risk). Resultaten från vårt lokala patientmaterial visade att patienter som klassificerades till den högsta riskgruppen för HCT-CI hade en lägre femårsöverlevnad än den lägsta riskgruppen (50 % vs 63 %; $P < 0,01$). Subanalys visade dock att femårsöverlevnaden i den patientgrupp som erhöll transplantat från syskongivare var relativt hög oberoende av HCT-CI (67 % trots en HCT-CI-poäng på > 6 [$n = 9$, icke-signifikanta data]). För DRI visade dataanalys att femårsöverlevnad i den högsta DRI-riskgruppen var betydligt lägre än i gruppen med låg risk (44 % vs. 63 %; $P < 0,01$). I vårt patientmaterial kunde dock ingen av indexmodellerna förutspå skillnader i TRM mellan riskgrupperna (HCT-CI, $P = 0,54$ och DRI, $P = 0,17$). Sammanfattningsvis drogs slutsatsen att HCT-CI och DRI kunde förutspå överlevnad i vår patient-

population, men att resultaten mellan olika patientgrupper kunde skilja sig åt trots att de klassificerats till samma riskgrupp. Exempelvis hade patienter med poäng för svår lungsjukdom inom HCT-CI och samtidig hög DRI-klassificering extremt dålig överlevnad även en kort tid efter transplantation. Således rekommenderas att utvärdera index-modellernas prediktiva värde i det specifika (lokala) patientmaterial på vilket de kommer att appliceras, innan de implementeras per se i klinisk praxis. Det är också troligt att resultaten och prediktionsvärdet av respektive index påverkas över tid, inte minst med tanke på den kontinuerliga utveckling som pågår inom allogen stamcellstransplantation (val av behandlingsprotokoll, understödjande behandling, monitorering av behandlingskomplikationer, etc.).

I avhandlingens andra delarbete (Törlén, BBMT 2014) användes data från ett internationellt transplantationsmaterial för att försöka bestämma en optimal dos av CD34⁺ celler (proxymarkör för hematopoetiska stamceller) för transplantation vid allogen HSCT med reducerade konditioneringsprotokoll (RIC-PBSCT) för patienter med AML eller MDS. Förhoppningen var att identifiera celldosnivåer som skulle kunna fungera som riktmärken vid skörd för att kunna förbättra överlevnadsresultaten efter behandling, då allogen transplantation med RIC-PBSCT har blivit allt vanligare under de senaste årtiondena, inte minst på grund av ökad ålder och högre samsjuklighet/komorbiditet hos de patienter som accepteras för allogen HSCT. För att kunna erhålla ett större patientmaterial för analys så genomfördes forskningsstudien tillsammans med den amerikanska forskningsorganisationen CIBMTR (Center for International Bone and Marrow Transplant Research), till vilken mer än 450 transplantationscentra världen över rapporterar data över genomförda transplantationer. Multivariatanalys av retrospektiva data för 1057 transplanterade patienter i åldersgruppen 45-75 år som genomgått RIC-PBSCT under åren 2002-2011 visade att stamcellsprodukter från HLA-identiska syskon som innehöll $< 4 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg patientvikt kunde kopplas till högre dödlighet efter transplantation, medan nivån för transplantationer från obesläktade givare var $< 6 \times 10^6$ CD34 celler/kg patientvikt (figur 1). I motsats till tidigare studier inom myeloablative allogen transplantation (MAC-HSCT), så påverkade CD34⁺ dosen inte risken för återfall eller GVHD efter transplantation. Vi kunde heller inte identifiera en övre nivå för CD34⁺ som korrelerade till sämre behandlingsresultat. Studiens sammanfattande slutsats blev således att nivåerna av CD34⁺ celler vid RIC-PBSCT för AML eller MDS hos äldre patienter bör överstiga 4×10^6 /kg patientvikt för syskontransplantationer, samt 6×10^6 /kg patientvikt för obesläktade transplantationer.



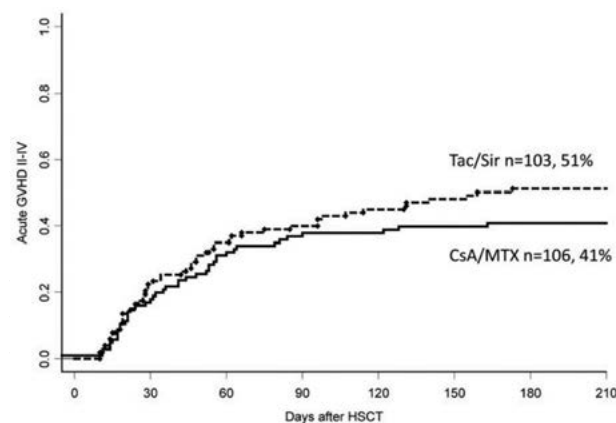
Figur 1. Sannolikheten för överlevnad (OS) vid olika celldoser vid RIC-PBSCT för AML och MDS

A) Graft från HLA-identiska syskon

B) Graft från obesläktade givare

Avhandlingens tredje delarbete (Törlén, Haematologica 2016) bestod av att slutföra och sammanställa resultaten av en prospektiv randomiserad studie över GVHD-profylax efter allogen stamcellstransplantation. För att kontrollera det tillväxande immunförsvaret och minska risken för GVHD efter allogen HSCT ges immunhämmande behandling till alla patienter i minst 3-6 månader. Den vanligaste profylaxregimen i Sverige och Europa har länge varit ciklosporin i kombination med intermittenta doser av metotrexat (CsA/Mtx). Under det senaste decenniet har dock nya immunhämmande preparat tagits fram och prövats kliniskt. Kombinationen takrolimus och sirolimus (Tac/Sir) har varit särskilt intressant för transplantationsfältet eftersom sirolimus i vissa studier visat sig ha effekt mot tumörer och flera olika infektioner, samtidigt som preparatet varit förenat med relativt låg toxicitet. För att jämföra den nya läkemedelskombinationen Tac/Sir med standardbehandlingen CsA/Mtx, så genomfördes i det tredje delarbetet en prospektiv studie inom vilken 209 patienter randomiserades mellan de två olika typerna av GVHD-profylax efter allogen HSCT. Det var första gången dessa två GVHD-profylax jämfördes i en randomiserad studie, och hypotesen var att behandling med Tac/Sir skulle ge lägre incidens av GVHD och TRM efter transplantation. Studiedata visade dock att båda läkemedelskombinationerna hade liknande behandlingsresultat efter transplantation avseende det pri-

mära utfallsmåttet akut GVHD grad II-IV (41 % vs. 51 %; $P=0.19$, figur 2), och även GHVD grad III-IV (13 % vs. 7 %; $P=0.09$). Tid till neutrofilt anslag skilde inte mellan grupperna, men tiden till trombocytanslag var längre i CsA/Mtx-gruppen (14 vs. 12 dagar; $P < 0.01$). Det sågs inte heller någon signifikant skillnad i incidens eller grad av oral mukositis, eller transplantationsrelaterad toxicitet mellan grupperna, men nivåer av triglycerider och kolesterol var betydligt högre i Tac/Sir-gruppen. TRM (18 % vs. 12 %; $P = 0.40$) och femårsöverlevnad (72 % vs. 71 %; $P = 0.71$) skilde sig inte signifikant mellan studiegrupperna.



Figur 2. Kumulativ incidens av det primära utfallsmåttet akut GVHD grad II-IV i delarbete 3.

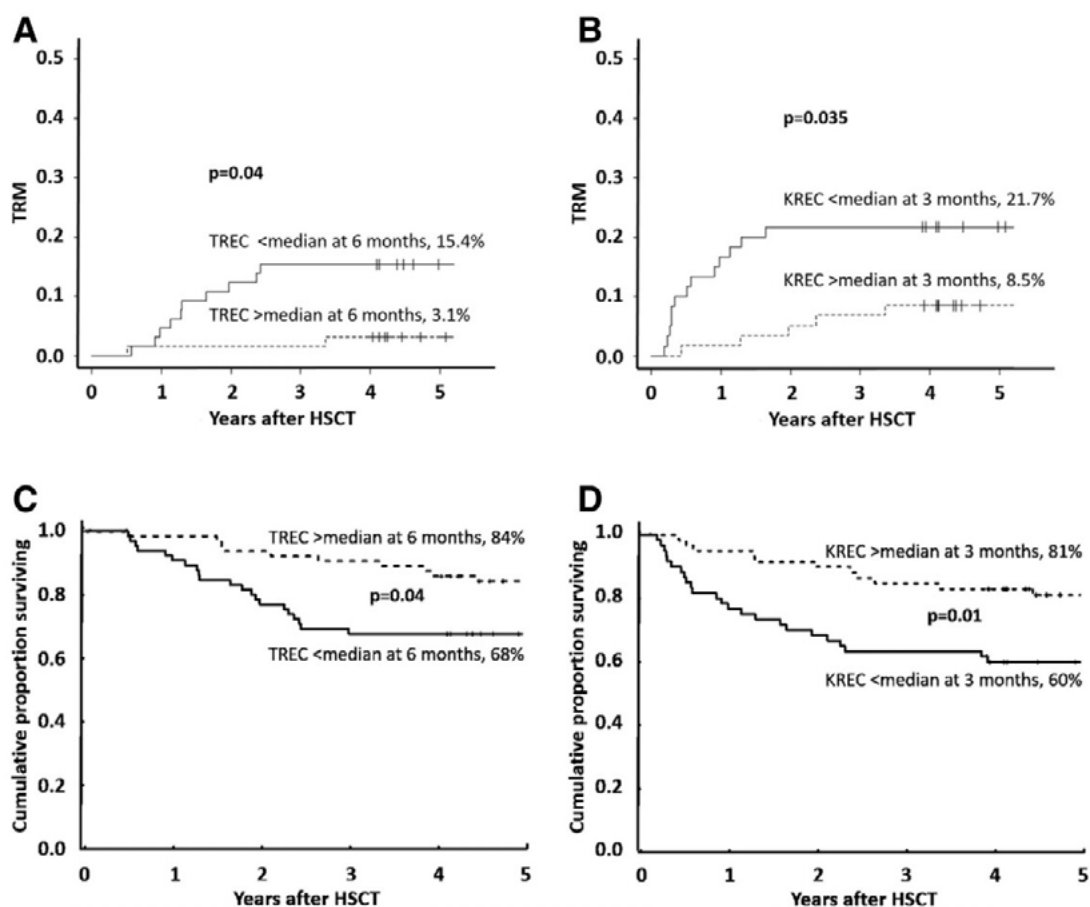
Det fjärde delarbetet (Törlén, BBMT 2019) behandlade faktorer kopplade till återbildandet av det adaptiva immunförsvaret efter allogen stamcellstransplantation. Denna del av immunförsvaret, bestående av T- och B-lymfocyter, återbildas långsamt i den transplanterade patienten, och med bestående (eller långvariga) brister i immunkompetens. Tidig expansion av mogna T-celler i det donerade graftet bildar en begränsad cellrepertoar under det första året efter transplantation, följt av thymusberoende utveckling av naiva T-celler, en process som bland annat påverkas av patientens ålder, GVHD, och andra faktorer kopplade till försämrad thymopoes. Cirkulerande B-celler når oftast inte normala nivåer förrän cirka 12 månader (eller längre) efter transplantation. En följd av nedsatt adaptiv immunitet är en ökad infektionskänslighet, vilken förstärks ytterligare till följd av immunhämmande behandling (GVHD-profylax). Detta medför risker för bland annat virus-reaktivering (CMV, EBV, etc.), men även för återfall i hematologisk sjukdom, och för utveckling av sekundära maligniteter över tid.

Utifrån denna bakgrund utgick det fjärde projektet från studiepopulationen i den randomiserade studien från delarbete 3, och utgjordes av ett laborativt arbete på tidigare insamlade blodprover inom studien av GVHD-

profylax. En tidigare publicerad PCR-baserad metod användes för att mäta nivån av två olika markörer för immunrekonstitution i patienternas blodprover vid olika tidpunkter efter transplantation. Metoden bygger på processerna för nybildning av T- och B-lymfocyter. Då dessa celler via somatisk VDJ-rekombination erhåller sin unika specificitet i T-cellsreceptorn respektive den lätta immunoglobulin-kedjan, så bildas restprodukter från cellernas arvsanlag. Dessa stabila och icke-replikerande excisions-cirklar (TREC, T cell receptor excision circles, och KREC, Kappa-deleting recombination excision circles) har i tidigare publikationer ansetts vara en markör som kan återspegla hur brett och varierat ett nybildat immunförsvar är. Syftet var att undersöka effekten av de två olika regimerna för GVHD-profylax (CsA/Mtx vs. Tac/Sir) på den adaptiva immunrekonstitutionen efter allogen HSCT. Alla patienter inkluderade i den kliniska prövningen (n = 209) screenades för inklusion, och patienter där minst 1 sparat blodprov kunde inhämtas för analys av TREC och/eller KREC vid givna tidpunkter efter transplantation inkluderades (n = 200). De uppmätta ni-

våerna av excisionscirklar (PCR-analys) kopplades sedan till patienternas kliniska utfall efter transplantation.

Studieresultaten visade ingen signifikant skillnad i nivåerna av excisions-cirklar mellan de två GVHD-profylaxgrupperna, men successivt stigande TREC- och KREC-nivåer över tid efter transplantation. De typer av konditioneringsprotokoll som innehöll antikroppar mot T lymfocyter (ATG) gav tydligt sänkta TREC-nivåer, medan yngre patienter (< 40 år) hade signifikant högre TREC-nivåer, troligen till följd av en bättre bevarad thymusfunktion. Studien visade också att patienter som hade excisions-cirklar under mediannivå efter transplantation hade både högre TRM och sämre överlevnad, främst till följd av fler och svårare infektioner efter genomförd behandling (figur 3). Det kan således finnas stöd för att införa mätning av excisions-cirklar som en del av uppföljningen efter allogen HSCT för att, om den kliniska situationen medger, kunna vidta åtgärder för patienter med låga nivåer (exempelvis snabbare nedtrappning av immunhämmande behandling, eller förlängd period med infektionsprofylax), men prospektiva studier behövs för att verifiera resultaten.



Figur 3. Nivåer av excisionscirklar i relation till kliniska utfall efter allogen HSCT.

A) TREC-nivåer över/under mediannivå, TRM, B) KREC-nivåer över/under mediannivå, TRM, C) TREC-nivåer över/under mediannivå, OS, D) KREC-nivåer över/under mediannivå, OS

Sammanfattningsvis presenterar avhandlingen några resultat och slutsatser som kan motivera justeringar av nuvarande behandlingsprotokoll för att göra allogen stamcellstransplantation säkrare och förbättra chanserna till positiva behandlingsresultat. Andra slutsatser bör främst ses som underlag till hypoteser för framtida forskning, inte minst prospektiva studier. Avhandlingens delarbeten styrker dock sammantaget uppfattningen att den bedömning och de förberedelser som görs inför en allogen stamcellstransplantation är av stor vikt för utfallet efter behandling. Transplantationsprocessens olika delar (vilka patienter som ska accepteras för transplantation, val av donator, konditionering, stamcelldos, uppföljningsprotokoll, etc.) bör alla optimeras, och om möjligt individualiseras, för att ge bästa möjliga chans till positiva behandlingsresultat för varje enskild patient.

Strävan att förbättra behandlingsprotokollen vid allogen HSCT kommer tveklöst att fortsätta så länge behandlingen kan försvara sin position som den mest effektiva och reproducerbara immunterapi som hittills förts in i klinisk rutin. Hur de nya immunterapier som idag blivit klinisk verklighet på bästa sätt ska kombineras med (eller ersätta) de behandlingsalgoritmer som används idag återstår att utreda, men förhoppningsvis kommer de medföra att behandlingsresultaten för de patienter som uppfyller kraven för allogen stamcellstransplantation ytterligare kommer att förbättras.

Johan Karlsson Törlén
Centrum för allogen stamcellstransplantation,
Stockholm

Uppdaterat vårdprogram KML

Uppdaterat vårdprogram för kronisk myeloisk leukemi (KML): Möjlighet att stoppa kontinuerlig behandling, mer multidisciplinärt samarbete, riskskattning och hälsoekonomi.

En uppdatering av det nationella vårdprogrammet för patienter med KML (18 år och äldre) har genomförts under 2018-2019 på uppdrag av RCC:s samverkansnämnd, och finns nu publicerad på <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/varldprogram/> och hemsidan för Svensk Förening för Hematologi (www.sfhem.se). Den föregående versionen kom ut december 2015. I vårdprogramgruppen har medverkat regionalt förankrade läkare, främst hematologer i Svenska KML-gruppen (<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>), men även specialister från angränsande medicinska områden, hematologisjuksköterskor och representant från patientföreningen Blodcancerförbundet.

Bland de viktigaste förändringarna kan nämnas:

- Utvidgad riskskattning av såväl KML-sjukdomen som av kardiovaskulär (hjärta-blodkärl) medsjuklighet inför val och uppföljning av behandling med tyrosinkinashämmare.

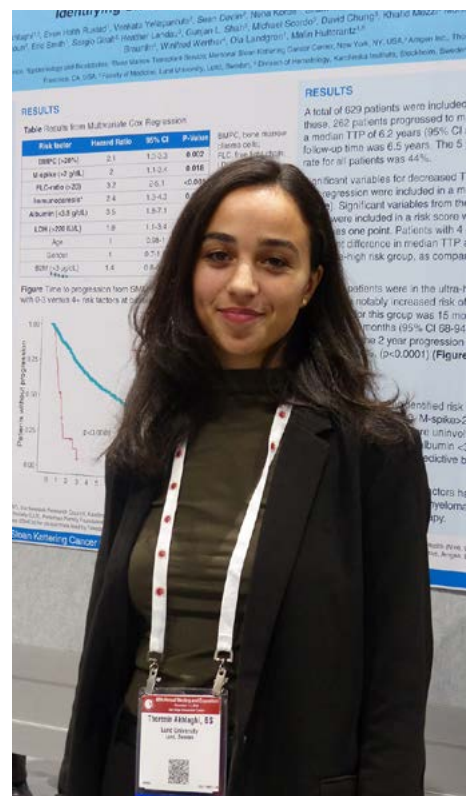
I denna del har för första gången specialister inom angiologi och kardiologi, med kardionkologisk inriktning, involverats i VP-arbetet.

- Nyheter kring val av förstalinjens terapi med tyrosinkinashämmare.
- Uppdaterade rekommendationer kring försök till uppehåll/stopp av kontinuerlig behandling med tyrosinkinashämmare hos patienter med långvarigt s k djupt molekyllärt behandlingssvar.
- Komplettering av diagnoskriterier efter uppdatering av WHO-klassifikationen.
- Nyttillkomna diagnostiska möjligheter, främst vid behandlingssvikt, föranledda av snabb utveckling av molekyllära analystekniker.
- Utökad hänsyn till hälsoekonomiska faktorer i givna rekommendationer, främst föranledd av utgången patent för den första, banbrytande tyrosinkinashämmaren vid cancer, imatinib, med efterföljande radikal prissänkning. Bedömningarna är nära kopplade till beslut från främst Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Leif Stenke
Ordförande KML-VP-gruppen

Asklepiospriset till Theresia Akhlaghi

Svenska Läkaresällskapetets Kandidat- och Underläkarföreningen stödjer vetenskap av hög kvalitet genom att bland annat dela ut Asklepiospriset för bästa projektarbetet samt bästa vetenskapliga artikel. 2019 års pris för bästa projektarbete har tillfallit Theresia Akhlaghi (Lund) som forskat på Memorial Sloan Kettering med Malin Hultcrantz som handledare. Studien presenterades som poster på ASH 2018, refererad i OHE 1 2019. I korthet visades att patienter med smouldering myelom som hade 4 eller 5 av följande riskfaktorer; plasmaceller > 20 % i BM, M-komponent > 20 g/l, FLC kvot > 18, albumin < 35 och subnormala värden av 2 icke-involverade immunglobuliner, hade en mycket kort tid till behandlingsbehov (median 11 månader). Dessa patienter bör betraktas som ultrahöggrisk smouldering myelom som är behandlingskrävande redan vid diagnos. SFH gratulerar!



SFH-stipendium hösten 2019 – tre stipendiater utsedda!

Vid sista ansökningsdag 16/8 hade vi fått in 3 ansökningar för forskningsinriktade resestipendier. Söktrycket var således markant lägre än i våras, då 14 ansökningar kom in.

Styrelsen har beslutat att bevilja samtliga 3 ansökningar, som alla bedömdes vara av hög kvalitet:

- Maria Creignou, Stockholm - 3 månaders forskningsvistelse vid MSKCC i New York, för att att lära sig mer om next-generation sequencing, delta i analyser/utformningen av molecular-IPSS samt för att delta i CHIP-klinik (för patienter med Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)
- Monika Klimkovska, Stockholm – ASH, poster om plasmacellsdensitet och distribution hos patienter med Gauchers sjukdom
- Christoffer Melén, Stockholm – ASH, online-abstract om en klinisk studie med cannabis vid lymfom (hur cannabis påverkar maligna lymfocytens migration och apoptos)

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

Välkomna med nya ansökningar februari 2020, då med mer kliniskt inriktad profil! Och var inte rädd för att skicka in stipendier även för forskningsinriktade resor i augusti 2020, även om ni inte har eget abstract!

För styrelsen,
Martin Jädersten, sekreterare

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.



Rapport från kurs i Obstetrisk hematologi i Oxford

Benign hematologi och den gravida kvinnan – två ämnen som kan få en nybliven, oerfaren hematolog som jag att genast känna sig på djupt vatten. För att åtgärda sådana obehag anmälde jag mig till denna kurs - 'Hematology in Obstetrics' - anordnad av Dr Sue Pavord från Oxford University Hospitals i England. Godkännande från min verksamhetschef och ett generöst resestipendium från SFH ledde till att jag en regnig septembermorgon befann mig i den anrika akademiska staden Oxford. Kursen ägde rum på S:t Edmund Hall, ett litet och opretentiöst college inom Oxford University som etablerades redan under 1500-talet. Cirka en tredjedel av de fyrtio deltagarna var från länder utanför Storbritannien, bland annat Nya Zeeland, Australien, Oman och övriga Europa. En blandad grupp av obstetrikere och hematologer, flera med många decenniers erfarenhet. Det blev många stimulerande och lärorika diskussioner under kursdagarna. Fyra stora sjukdomsområden täcktes – venös tromboembolism (VTE), förvärvade koagulopatier, hemoglobinopatier och till sist, hematologiska maligniteter under graviditet.

Sista kursdagen inleddes med en lärorik guidad joggingtur runt staden för de morgonpigga deltagarna!

År 2015 hade Sverige en mödradödlighet på 4 per 100 000, bland de lägsta i världen och hälften så stor som i Storbritannien. Det spekuleras att en del av denna skillnad mellan länderna är på grund av att Storbritanniens befolkning är betydligt mer heterogen. I Storbritannien sker över 100 förlossningar per år hos kvinnor med sickelcellsjukdom och cirka 1 kvinna med sickelcellsjukdom dör under graviditet varje år. En av de mest intressanta föreläsningarna hölls av clinical scientist Dr Shirley Hendersen som har varit med och utvecklat landets nationella hemoglobinopati screeningprogram. Sedan 2004 görs antenatal HPLC-screening av alla gravida kvinnor i högprevalens områden i England. Denna screening är dessutom länkad till en neonatal screening för sickelcellsjukdom och talassemia major som numera är en del av det universella PKU-provet för nyfödda¹. Den demografiska förändring som sker i Sverige just nu ställer nya krav på oss hematologer och det blir intres-

sant att se om behov för ett liknande screeningprogram kommer att uppstå även här i framtiden.

Evolution under århundraden har format den gravida kvinnans fysiologi för att minska risk för fatala postpartum blödningar. Att Faktor V Leiden har hög prevalens i kaukasiska populationer kan förklaras av att mutationen under generationer har gett föderskor en överlevnads-vinst². Med ökning av koagulationsfaktorer och nära 50-procentig minskning av naturliga antikoagulantia lutar koagulationssystemets balans under graviditet mot ett hyperkoagulabelt tillstånd. Ledande placenta-experten Dr Beverley Hunt uppdaterade oss om hur den senaste forskningen har förbättrat vår förståelse för placenta-centrala roll i manipulering av koagulationssystemet under graviditet. Fibrinolyshämmaren plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) bildas till exempel specifikt i placenta och är en potentiell markör för placentadysfunktion. Postpartum blödning är fortfarande den ledande orsaken till mödradödlighet i utvecklingsländer, trots ovan nämnda protrombotiska fysiologiska förändringar. I västländerna är dock VTE den ledande orsaken till direkt graviditetsrelaterad mortalitet. Kursledaren Sue Pavord påpekade att de flesta studier av graviditetsutfall vid trombofili skiljer inte mellan de olika ärftliga trombofilierna. I verkligheten är Faktor V Leiden, även i dess homozygota form, och protrombinmutation av minimal betydelse för placenta-påverkan och negativt graviditetsutfall. Dessa mutationer medför marginellt ökad risk för VTE, en risk som kan minskas med hjälp av behandling med lågmolekylärt heparin till rätt patientgrupp³. Antitrombinbrist däremot är ett allvarligt tillstånd där kvinnorna kan drabbas av livshotande trombos och placenta-påverkan. Kännedom om just antitrombinbrist är viktig då en del av dessa kvinnor på grund av inbyggd heparinresistens kräver mycket höga doser lågmolekylärt heparin. I dessa fall kan noggrann anti-FXa bestämning och behandling med antitrombin vid förlossning behövas. Obstetrikern Dr Charlotte Frise upplyste om några kliniskt användbara fakta vad gäller lungemboli-diagnostik. Kontrastfasen som rutinemässigt används vid DT av arteria pulmonalis är inte optimal för den förändrade kardiella output som gravida kvinnor har, vilket gör undersökningen mindre pålitlig. Däremot kan lungscintigrafi användas med fördel på gravida kvinnor där stråldosen kan ytterligare minimeras genom att låta bli att utföra ventilationsfasen av undersökningen förutsett att lungröntgen är normal. Att D-dimer bestämning inte har någon plats under graviditet har äntligen kunnat understrykas utifrån resultatet av DiPEP cohort studien⁴.

På blödningsfronten har en stor prospektiv studie från Wales kunnat visa att koncentrationsbestämning av fib-

rinogen har prediktivt värde för stor postpartum blödning⁵. Användning av patientnära fibrinogenkoncentrationsbestämning, tromboelastografi och riktad utbildning tillsammans har lett till minskat behov av stora blodtransfusioner. Detta dock antagligen till kostnad av ökad fibrinogenbehandling, även om det betyder att flera kvinnor i Wales har sedan 2013 kunnat föda med ökad säkerhet på mindre förlossningsenheter som inte har tillgång till en blodbank. Gravida kvinnor med allvarliga former av von Willebrand's sjukdom fortsätter att ställa krav på hög kompetens inom detta område. Nytt här är att rekombinant vWF snart kan bli tillgänglig kommersiellt.

Lyckligtvis är incidensen av hematologisk malignitet under graviditet låg. Som följd därav är erfarenheten på detta område också begränsad och expertråd kan ges som bäst utifrån "case reports". Mest litteratur finns gällande myeloproliferativa sjukdomar som har en incidenspeak i åldersgruppen 30-40 år. En stor metaanalys av 1226 graviditeter har visat att risker för blödningar, trombos, låg födelsevikt och intrauterin fosterdöd är betydligt högre i denna patientgrupp. Noggrann riskstratifiering och riktad användning av lågmolekylärt heparin och interferonbehandling kan dock minska dessa risker⁶.

Åter i Karlstad, redan dagen efter återkomst från Oxford, anlände en remiss från kvinnokliniken angående en 'grav2 para1 kvinna i sin 28:e graviditetsvecka' med en oroväckande blödningsanamnes. Förstärkt av nyligen inhämtad kunskap kunde jag nu ta hand om detta med en aning mindre rädsla. Jag tackar SFH för resestipendiet.

Janaki Brolin, Karlstad

Referenser

1. Chakravorty S, Dick M. Antenatal screening for haemoglobinopathies: current status, barriers and ethics. Br J Haem 2019 September 11 epub ahead of print.
2. Lindqvist et al. Carriership of Factor V Leiden and evolutionary selection advantage. Curr Med Chem 2008; 15(15):1541-4
3. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. Adv. Hematol Epub 2011 Nov 22.
4. Hunt et al. The DiPEP biomarker study: An observational cohort augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Br J Haem. 2018; 180(5):694-704
5. Collins PW et al. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. Int J Obstet Anesth 2019; 37:106-117
6. Maze D et al. Pregnancy outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Blood 2018;132:3046

Annual meeting of the Swedish AML Group 2020

Venue: Sigtuna stiftelsen, near Stockholm Arlanda airport

Dates: January 23-24, 2020

Thursday, January 23: Preclinical and translational research

- 10:00-12:00 *Swedish Registry Group meeting; open for all participants (Chair Gunnar Juliusson, Lund)*
- 10:00-10:30 Secondary and therapy-related AML (Christer Nilsson, Stockholm)
- 10:30-11:00 Swedish acute leukemia registry – an update (Gunnar Juliusson, Lund)
- 11:00-11:30 Studies in pipeline based from the registry (Gunnar Juliusson, everyone)
- 11:30-12:00 Discussion (Gunnar Juliusson, everyone)
- 12:00-13:00 *Lunch*
- 13:00-15:00 SCIENTIFIC PROGRAM I: Drug screening and novel targets (Chair Sören Lehmann, Uppsala)
- 13:00-13:40 Keynote: Chromatin and epigenetic aberrations in AML (Sören Lehmann, Uppsala)
- 13:40-14:00 Oral: Novel biomarkers (Anna Eriksson, Uppsala)
- 14:00-14:40 Keynote lecture: High-throughput drug screening (Olli Kallioniemi, Stockholm)
- 14:40-15:00 Oral: Novel drug targets (Julian Walfridsson, Stockholm)
- 15:00-15:30 *Coffee*
- 15:30-17:30 **SCIENTIFIC PROGRAM II: Genetics and stem cells (Chair Marcus Järås, Lund)**
- 15:30-16:10 Keynote: CRISPR screens to identify therapeutic opportunities in AML (Marcus Järås, Lund)
- 16:10-16:30 Oral: Development and treatment of AML (Andreas Lennartsson, Stockholm)
- 16:30-17:10 Keynote: Personalized analysis of measurable residual disease (Linda Fogelstrand, Göteborg)
- 17:10-17:30 Oral: Targeting mitochondrial transcription in AML (Laleh Arabanian, Göteborg)
- 19:00 *Dinner*

Friday, January 24: Clinical and study group meeting

- 08:30-09:40 **Pre meeting of the Swedish AML group**
- 08:30-09:10 Swedish AML Steering Group meeting (in Swedish, only for the steering group)
- 09:10-09:40 Report from the Swedish AML Group (open to everyone) Chair Martin Höglund, Uppsala
- report of the activities 2018
- plans for 2020-21
- 09:40-10:00 *Coffee*
- 10:00-12:00 **SCIENTIFIC PROGRAM I: Relapsed / refractory AML (Chair Martin Höglund, Uppsala)**
- 10:00-10:40 Keynote lecture: Novel approaches to relapsed and refractory AML (Sabine Kayser, Leipzig, DE)
- 10:40-10:50 Brief Discussion
- 10:50-11:10 AXL inhibition with bemcentinib (Bjørn Tore Gjertsen, Bergen)
- 11:10-11:15 Brief Discussion
- 11:15-11:35 Therapy for relapse post allogeneic stem cell transplantation (Yngvar Fløisand, Oslo)
- 11:35-11:40 Brief Discussion
- 11:40-12:00 Efficacy and toxicity of venetoclax in clinical routine (Martin Jädersten, Magnus Tobiasson, Stockholm)
- 12:00-12:15 Longer Discussion
- 12:00-13:00 *Lunch*
- 13:00-14:30 **SCIENTIFIC PROGRAM II: Current clinical trials (Chair Stefan Deneberg, Stockholm)**
- 13:00-13:30 Overview of on-going and upcoming AML-studies (Stefan Deneberg, Stockholm)
- 13:30-13:50 HOVON studies (HO150 and HO156) (Martin Höglund, Uppsala)
- 13:50-14:10 Biomarker driven study (Sören Lehmann, Uppsala)
- 14:10-14:30 HEAT study (Martin Jädersten, Stockholm)
- 14:30-15:00 **Concluding remarks followed by coffee**

YESCARTA

CAR T THERAPY

- At two years follow up median overall survival was not reached (12.8, NE)^{1,2*}
 - 74% overall response rate (CI 95%, 65, 82)^{1*}
 - 50.5% overall survival at 24 months (CI 95%: 40.4, 59.7)^{1*}
 - 98% recovered from CRS and neurological adverse events^{1*}

YESCARTA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.¹

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Yescarta[®] (Axicabtagenciciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R_x. EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med reciderat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen.

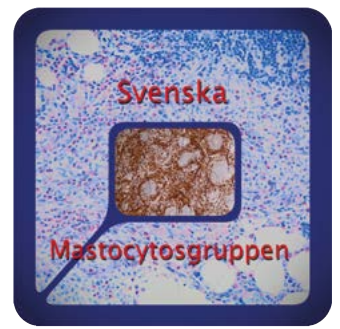
Säkerställ att minst 4 doser av tocilizumab finns tillgängliga för varje patient före infusion av YESCARTA. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningsyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA

upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reaktivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 06/2019 Baserad på produktresumé: 04/2019.

REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, April 2019.
2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31–42.

* In the mITT population (N=101).



Svenska Mastocytosgruppens årsmöte

Elite Hotell Academia, Uppsala

9 December, 2019

- 09.00 *Samling med kaffe*
- 09.30 Välkommen (Stina S & Gunnar N)
- 09.35 Årsmöte Svenska Mastocytosgruppen
- 10.00 Frank Siebenhaar, Head of CoE, Charité, Berlin
- A clinical trial with anti-Siglec8 to treat systemic mastocytosis
 - Studies of Quality of Life
 - How we take care of our patients at the CoE Charité
11. 00 Report from ECNM in Salzburg (Mattias M & Theo G)
- 11.30 MCAS – Vad är det, vad gör vi (Theo G)
- 12.00 *LUNCH*
- 13.00 Rapport från regionerna – Johanna A, Johanna U, David E, Arta D, Mattias M.
Diskussion hur vi bäst kan ta hand om patienter med mastcellsaktiveringssjukdomar (Stina S)
- 14.00 Uppdatering om INCA (Mattias M)
- 14.15 Patientföreningen (Karin H & Linda M)
- 14.40 Vad gör vi för att hjälpa barn och familjer med mastocytos (Maria K)
- 15.00 *Kaffe*
- 15.30 Projektpresentationer
Kerstin HL – Hur påverkas livskvalitén hos individer med mastocytos?
- 15.45 Maria Ekoff – Analys av leukocyter i blod vid SM
- 16.00 Andrea Teufelberger – Biomarkörer vid SM och för att identifiera patienter med risk för anafylaxi
- 16.15 TBA
- 16.30 Avslutning

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi och MDS



Magnus Björkholm (Stockholm) har, förutom att vara medförfattare till flera av de artiklar som refereras i detta nummer, identifierat alla patienter som diagnostiserats med ALL mellan 1 januari 1980 och 31 december 2015 i Cancerregistret. Vidare identifierades alla patienter som diagnostiserats med ALL mellan 1973 och 2015 baserat på SEER 9-databasen för programmet Surveillance, Epidemiology and End

Results (SEER) från United States National Cancer Institute. SEER 9-databasen omfattade 9,4 % av den amerikanska befolkningen 2010. Det var en manlig dominans i både den svenska (56 %) och den amerikanska kohorten (58 %). Patienter som diagnostiserades i åldersgruppen 65-84 år utgjorde 32 % i Sverige och 25 % i USA. Antalet allogena transplantationer ökade 2,3 gånger hos yngre (18-45 år) och 3,1 gånger hos äldre (46+ år) svenska patienter mellan de senaste 2 kalenderperioderna. Från mitten av 1990-talet sågs en gradvis ökning av 5-årig relativ överlevnad (RS) hos patienter i åldrarna 30-44 år i båda kohorterna; 5-årig RSR förutsågs vara 0,67 (95 % CI, 0,54-0,77; Sverige) och 0,60 (95 % CI, 0,51-0,68; SEER) hos patienter som diagnostiserades 2015. Motsvarande 5-årig RSR hos patienter som diagnostiserades 1990 var 0,26 (95 % CI, 0,20-0,33)

och 0,25 (95 % CI, 0,21-0,28). Den brantaste ökningen av RS observerades hos svenska patienter som diagnostiserades mellan 2005 och 2015. Hos 18 till 29-åriga patienter startade förbättringen i 5-årig RS 5 till 10 år tidigare, och ökade snabbare bland svenska patienter, med 5-åriga RSR som förutspåddes att vara 0,71 (95 % CI, 0,56-0,81; Sverige) och 0,62 (95 % CI, 0,53-0,70; SEER) hos patienter som diagnostiserades 2015. Mindre förbättringar i RS observerades i åldersgrupperna 45 till 64 och 65 till 84 år diagnostiserade under det senaste decenniet. Dessa förbättringar av överlevnad synes bekräfta att pediatrikt inspirerade regimer som används vid ALL hos unga vuxna patienter förbättrar överlevnaden (Trends in survival of young adult patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden and the United States, Blood. 2019;134:407-410).

Kazuki Okuyama (Linköping) har studerat ett av de oftast muterade proteinerna vid human B-cellsleukemi, transkriptionsfaktorn PAX5. Dessa mutationer resulterar ofta i partiell snarare än fullständig förlust av funktionen hos transkriptionsfaktorn. Det finns endast begränsade bevis för att heterozygot förlust av PAX5 har en dramatisk effekt på utvecklingen och funktionen av B-

cellsprogenitorer. En möjlig förklaring kommer från konstaterandet att PAX5-muterade B-ALL ofta visar komplexa karyotyper och ytterligare mutationer. Således kan PAX5 vara en komponent i ett större transkriptionsfaktornätverk vid B-ALL. För att undersöka det funktionella nätverket associerat med PAX5 användes BioID-teknik för att isolera proteiner associerade med denna

transkriptionsfaktor i den levande cellen. Gruppen identifierade 239 proteiner varav flera kunde hittas muterade i human B-ALL. Mest tydligt identifierades det vanligt muterade proteinerna IKZF1 och RUNX1, involverade i bildandet av ETV6-AML1-fusionsprotein. Flera analyser stödde idén att dessa faktorer delar en mängd målgener i humana B-ALL-celler. Genuttrycksanalys i

musmodeller och primär human leukemi antydde att reducerad funktion av PAX5 ökade förmågan hos en

onkogen form av IKZF1 eller ETV6-AML att modulera genuttryck (PAX5 is part of a functional transcription

factor network targeted in lymphoid leukemia, PLoS Genet. 2019 Aug 5;15(8):e1008280).

Hemofili

Jan Astermark (Malmö) har medverkat i två concizumab-fas 2-studier; explorer4 vid hemofili A (HA) eller B (HB) med hämmare (HAWl / HBwl); explorer5 vid HA utan hämmare. Studierna syftade till att utvärdera effekten av daglig subkutan concizumabprofylax utvärderad som en årlig blödningsfrekvens (ABR) vid den sista dosnivån. Sekundära mål var säkerhet och immunogenicitet (bedömd som antal biverkningar och antikroppar mot antikroppar (ADA: er). Patienter fick 0,15 mg/kg concizumab, med potentiell dosökning till 0,20 och 0,25 mg/kg om ≥ 3

spontana blödningsepisoder inom 12 veckor efter concizumabbehandling. 36 HA, 9 HAWl och 8 HBwl-patienter exponerades för concizumab. De flesta hämmarpatienter (15/17; 88,2 %) eskalerade inte dosen, och alla patienter valde att fortsätta till förlängningsfasen av försöken. Kliniskt bevis för koncept för förebyggande av blödningsepisoder demonstrerades i båda studierna. Uppskattade ABR:er i HAWl och HBwl var lägre jämfört med HA: 3,0 (95 % CI: 1,7; 5,3) och 5,9 (95 % CI: 4,2; 8,5) mot 7,0 (95 % CI: 4,6; 10,7). Concizumab var säkert och tolererades

väl (inga allvarliga AE, AE-relaterade avbrott i terapi eller tromboemboliska händelser). Tre patienter hade (mycket låg till medelstora) ADA-positiva test utan observerad klinisk effekt. Dessa resultat stödjer enligt författarna vidareutveckling av concizumab som en daglig profylaktisk behandling hos alla hemofili-patienter (Shapiro AD et al, Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results, Blood. 2019 Aug 23, Epub ahead of print).

Susanna Lövdahl (Malmö) har undersökt prevalensen av hypertoni och hjärt-kärlsjukdomar (CVD) bland personer med hemofili. För varje individ identifierades fem köns- och åldersmatchade kontroller. Man identifierade 193 (19,7 %) diagnoser av hypertoni hos hemofili-patienter födda 1978 eller tidigare över ≥ 30 år jämfört med 550 (11,2 %) bland kontrollerna. Medianåldern var 60,0 respektive 57,2 år. HR för hypertoni var 2,1 (95 % CI: 1,8-2,5, $p < 0,001$). Resultaten var liknande i subgruppsanalyser av patienter med icke-svår och allvarlig hemofili med eller utan HIV och/eller viral hepatit. Angina pectoris diagnostiserades hos 69 (4,8 %) av patienterna censurerade vid 75 års ålder

jämfört med 311 (4,3 %) kontroller, och myokardiell ischemi hos 84 (5,9 %) jämfört med 442 (6,2 %). Som dödsorsak var HR för myokardiell ischemi 0,58 (95 % CI: 0,42-0,80, $p = 0,001$; Hypertension and cardiovascular diseases in Swedish persons with haemophilia - A longitudinal registry study, Thromb Res. 2019 Sep;181:106-111)

KML

Gunnar Larfors (Uppsala) har genomfört en populationsbaserad, retrospektiv fall-kontroll studie av 980 KML-patienter och 4960 ålders- och könsmatchade kontroller för att undersöka ett eventuellt samband mellan markörer för tidigare infektion

med *Helicobacter pylori* och KML-förekomst. Tidigare diagnoser av dyspepsi, gastrit eller magsår, såväl som tidigare protonpumpshämmarbehandling (PPI), var alla förknippade med en signifikant ökad risk för KML (relativa risker 1,5-2,0; $p = 0,0005$ -

0,05). Samtidigt konstaterades att varken inflammatorisk tarmsjukdom eller intag av NSAID var förknippade med KML, vilket indikerar att det inte är sår i magtarmkanalen eller inflammation i sig som påverkar risken.

De konsekventa associationerna antyder en delad bakgrund mellan gastriska tillstånd och KML och stärker hypotesen att *Helicobac-*

ter pylori kan utgöra denna vanliga riskfaktor (Increased risk of chronic myeloid leukaemia following gastric conditions indicating *Helicobac-*

ter pylori infection: a case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct 16, Epub ahead of print).

Sofia von Palffy (Lund) arbetar med det alltmer erkända fenomenet att aberrant uttryckta cytokiner i benmärgsnischen är kritiska mediatorer för överlevnad och expansion av leukemiska stamceller. För att identifiera regulatorer för primitiva kroniska myeloida leukemiceller utfördes en cytokinscreen av primära CD34⁺ CD38^{low} myeloida leukemiceller i kronisk fas. Av 313 unika humana cytokiner som utvärderades visade sig 11 expandera cellantal ≥ 2 gånger i en 7-dagars kultur. Med fokus på nya positiva regulatorer av

primitiva kroniska myeloida leukemiceller gav myostatinantagonisten myostatinpropeptid den största ökningen i cellutvidgning och valdes därför för ytterligare studier. Myostatinpropeptid expanderar primitiv kronisk myeloid leukemi och normala benmärgsceller, vilket visas med ökad koloniformerande kapacitet. För primära kroniska myeloida leukemiprover sågs också retention av CD34-expression efter odling. Vidare visas uttryck av MSTN mesenchymala stromala celler vid KML, och att myostatinpropeptid har en direkt och omedelbar effekt på kroniska

myeloida leukemiceller, oberoende av myostatin, genom bindning av myostatinpeptid till cellytan och ökad fosforylering av STAT5 och SMAD2/3. Sammanfattningsvis har gruppen identifierat myostatinpropeptid som en ny positiv regulator för primitiva kroniska myeloida leukemiceller och motsvarande normala hematopoietiska celler (A high-content cytokine screen identifies myostatin propeptide as a positive regulator of primitive chronic myeloid leukemia cells. Haematologica. 2019 Oct 3, Epub ahead of print).

KLL och Lymfom

Alexandra Albertsson-Lindblad (Lund) har undersökt hur anti-kroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) inducerad av typ I/II-anti-CD20-antikroppar påverkas av behandling med ibrutinib vid MCL. Vidare studerades om lenalidomid kunde förhindra en hämmande effekt av ibrutinib. Anti-CD20 (rituximab / obinutuzumab) opsoniserade MCL-celler som odlades med

ibrutinib ($\pm$ lenalidomid) exponerade effektorceller och analyserades med avseende på celldöd. Denna inducerad av rituximab reducerades med 75 % vid 0,5 μ M ibrutinib, och med 52 % vid 0,1 μ M ibrutinib när den inducerades av obinutuzumab, även trots tillsats av lenalidomid. Ibrutinib påverkar således negativt anti-CD20-inducerad celldöd vid MCL, vilket inte kan reverseras av

lenalidomid. Undersökningar av selektiv administration och selektiva BTK-hämmare kan förhoppningsvis i framtiden avslöja den optimala kombinationen av nya medel vid MCL (Ibrutinib inhibits antibody dependent cellular cytotoxicity induced by rituximab or obinutuzumab in MCL cell lines, not overcome by addition of lenalidomide. Exp Hematol Oncol. 2019 Aug 6;8:16).

Monika Enqvist (Stockholm) utforskar NK-cellrepertoardynamiken i lymfkörtel och systemiskt under rituximabmonoterapi hos patienter med FL. Vid baslinjen hade NK-celler i tumörlymfkörteln en naiv fenotyp, även om de var mer differentierade än NK-celler härledda från kontroll-

tonsiller, bestämda med frekvensen av CD56^{dim} NK-celler och uttrycket av "killer-cell immunoglobulinlike receptors (KIR), CD57 och CD16. Rituximabterapi inducerade ett snabbt fall i NK-cellantal som sammanföll med en relativ ökning i frekvensen av Ki67⁺ NK-celler både i lymfkörteln

och perifert blod. Ki67⁺ NK-cellerna hade något ökat uttryck av CD16, CD57 och högre nivåer av granzym A och perforin. Aktiveringen in vivo av NK-celler parallellt med en tillfällig förlust av in vitro-funktionalitet, manifesterades främst som minskad IFN γ -produktion. Patienter med ti-

digare existerande NKG2C⁺ adaptiva NK-cellssubset visade emellertid mindre Ki67-uppreglering och var refraktära mot förlust av funktio-

nalitet. Dessa data avslöjar variabla avtryck av rituximab monoterapi på NK-cellrepertoaren, vilket kan bero på prexisterande repertoarmångfald

(Systemic and Intra-Nodal Activation of NK Cells After Rituximab Monotherapy for Follicular Lymphoma, *Front Immunol.* 2019 Sep 12;10:2085)

Mats Jerkeman (Lund) har medverkat i en multinationell studie var syfte var att identifiera biomarkörer som kan prediktera misslyckande med intensiv kemoterapi vid mantelcelllymfom. Man utförde resekvensering och DNA-profilering av renade tumörprover som samlats in från patienter som ingick i FIL-MCL0208 fas III-studien, som bestod av högdos kemoimmunoterapi följt av autolog transplantation och randomiserat lenalidomidunderhåll. Mutationer av KMT2D och störning av TP53 genom deletion eller mutation var förknippade med en ökad

risk för progression och död, både i univariat och multivariat analys. Genom att lägga till KMT2D-mutationer och TP53-störningar till MIPI-c- härleddes ett nytt prognostiskt index, "MIPI-genetic". MIPI-g förbättrade diskrimineringsförmågan jämfört med MIPI-c enbart och definierade tre riskgrupper; patienter med låg risk (4-års fri progresionsöverlevnad och total överlevnad på 72,0 % och 94,5 %); patienter med mellanrisk (4-års överlevnadsfri överlevnad och total överlevnad på 42,2 % och 65,8 %), och patienter med hög risk (4-års överlevnadsfri överlev-

nad och total överlevnad på 11,5 % och 44,9 %). Resultaten bekräftar att TP53-störningar identifierar en högriskpopulation som kännetecknas av dålig känslighet för konventionell eller intensifierad kemoterapi. Vidare tillhandahålls avgörande bevis för att patienter som har KMT2D-mutationer delar samma dåliga resultat som patienter som har TP53-störning (Ferrero S et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica.* 2019 Sep 19, Epub ahead of print)

Ingemar Lagerlöf (Linköping) har slutfört en mångårig studie av dilemma hur man skall balansera effektivitet och toxicitet vid behandling av klassiskt Hodgkin-lymfom (cHL) med begränsad utbredning. Toxicitet efter strålterapi med utökat fält är väl dokumenterad. Tidigare studier har syftat till att minska toxiciteten utan att kompromissa med effektiviteten, främst genom att använda kombinerad modalitetsbehandling (CMT), dvs kemoterapi och strålterapi med begränsat fält. I vissa kliniska studier har strålbehandling utelämnats. I

den aktuella studien utvärderades 364 patienter med stadium I-IIA cHL behandlade mellan 1999 och 2005. Patienterna behandlades med två eller fyra cykler ABVD beroende på närvaro av riskfaktorer, följt av 30 Gy strålbehandling med begränsat fält (minskad jämfört med involverat fält). Efter en median uppföljning på 16 år var progressionsfri överlevnad vid fem och tio år 93 %, och den totala överlevnaden vid 5 och 10 år var 98 % respektive 96 %. Endast två återfall, av 27, inträffade efter mer än fem år. Det noterades ingen överdödlighet jämfört med den all-

männa befolkningen. Av de analyserade undergrupperna visade endast patienter med progression inom fem år signifikant överdödlighet. Fråvaron av överdödlighet ifrågasätter konceptet att utelämnas strålbehandling efter kortvarig kemoterapi, en strategi som har förknippats med en förhöjd risk för återfall men ännu inte med en bevisad minskad överdödlighet på lång sikt (No excess long-term mortality in stage I-IIA Hodgkin lymphoma patients treated with ABVD and limited field radiotherapy, *Br J Haematol.* 2019 Oct 14, Epub ahead of print).

Julien Record (Stockholm) har intresserat sig för "Megakaryoblastic leukemia 1" (MKL1), en co-aktivator av "serum response factor" som tillsammans reglerar transkription

av aktincytoskelettgener. MKL1 är associerad med hematologiska maligniteter och immunbrist, men dess roll i B-celler är tidigare inte undersökt. I arbetet studerades B-celler

från monozygotiska trillingar med en intronisk deletion i MKL1, varav två tidigare behandlats för Hodgkin-lymfom. För att undersöka MKL1 och B-cellssvar i HL-patogenes generera-

des Epstein Barr-virustransformerade lymfoblastoida cellinjer från trillingarna och två kontroller. Medan celler från de Hodgkin-lymfombehandlade patienterna hade en fenotyp nära friska kontroller, hade celler från den odiagnostiserade trillingen ökat MKL1-mRNA, ökat MKL1-protein och förhöjd expression av MKL1-beroende gener. Detta var associerat med förhöjt actininnehåll, ökad cellspridning, minskad expression av CD11a-integrinmolekyler och förse-nad aggregering. Dessutom prolifere-

rade celler från den odiagnostiserade trillingen snabbare, uppvisade en högre andel celler med hyperploidi och bildade stora tumörer in vivo. Denna fenotyp var reversibel genom att hämma MKL1-aktivitet. Intressant nog innehöll celler från trillingen som behandlades för Hodgkin-lymfom 1985 två subpopulationer: en med högt uttryck av CD11a som uppträdde som kontrollceller och den andra med lågt uttryck av CD11a som bildade stora tumörer in vivo liknande celler från den odiag-

nostiserade trillingen. Detta innebär att pre-maligna celler hade återuppstått länge efter behandlingen. Tillsammans tyder dessa data på att dysreglerad MKL1-aktivitet deltar i B-celltransformation och patogenes bakom Hodgkin-lymfom (An intronic deletion in megakaryoblastic leukemia 1 is associated with hyperproliferation of B cells in triplets with Hodgkin lymphoma, *Haematologica*. 2019 Oct 3, Epub ahead of print).

Sara Wernig-Zorc (Göteborg) studerar KLL som ett bra modellsystem för att förstå den funktionella rollen för 5-metylcytosin (5-mC) för cancerprogress. På senare tid har en oxiderad form av 5-mC, 5-hydroxymetylcytosin (5-hmC) fått mycket uppmärksamhet som en reglerande epigenetisk modifikation med prognostiska och diagnostiska implikationer för flera cancerformer. Studien visar att naiva B-celler hade högre nivåer av 5-hmC och 5-mC jämfört med icke-klass-switchade och klass-

switchade minnes-B-celler. Gruppen fann vidare en signifikant minskning av globala 5-mC-nivåer hos KLL-patienter (n = 15) jämfört med naiva och minnes-B-celler, utan att några förändringar upptäcktes mellan KLL subgrupper med olika prognos. Å andra sidan var de globala 5-hmC-nivåerna för KLL-patienter liknande minnes-B-celler och minskade jämfört med naiva B-celler. Intressant nog ökades 5-hmC-nivåer vid reglerande regioner såsom "gene body", "CpG-islands" och "shells", och

5-hmC-fördelning över genkroppen var positivt korrelerad med graden av transkriptionell aktivitet. Integrerad analys av 5-hmC och RNA-sekvensering från KLL-datauppsättningar identifierade tre nya onkogen "drivers" som kan ha potentiell roll i KLL-utveckling och progress. (Global distribution of DNA hydroxymethylation and DNA methylation in chronic lymphocytic leukemia. *Epigenetics Chromatin*. 2019;12:4)

Caroline Weibull (Stockholm) har analyserat behandlingsrelaterade sjukdomar i cirkulationssystemet (DCS) mätt som överskott av DCS och absoluta risker bland HL-patienter som diagnostiserats i modern tid. Från det svenska cancerregistret identifierades alla HL-patienter i åldrarna 18-80 år som diagnostiserats 1985 till och med 2013. Överskottsincidensgrad (EIRR) samt ökad DCS-incidens mellan kalenderperioderna uppskattades totalt och vid 5 och 10 år efter diagnos. Under uppföljningen drabbades 726 (16 %) av de 4479 HL-patienterna av en DCS. Sammantaget var den ökade DCS-incidensen lägre under alla kalenderperioder jämfört med de första (2009-2013 mot 1985-1988: EIRR = 0,63). 2009 var andelen patienter i åldern 25, 60 och 75 som hade överskott av DCS inom 5 år 3, 15 och 17 % (män) och 2, 11 och 13 % (kvinnor). Behandlingsrelaterad förekomst av DCS har således minskat sedan mitten av 1980-talet, men förbättringar på senare har ej noterats (Temporal trends in treatment-related incidence of diseases of the circulatory system among

Hodgkin lymphoma patients, *Int J Cancer*. 2019;145:1200-1208).

MDS

Eva Hellström Lindberg (Stockholm) har medverkat i en studie i syfte att utvärdera effekten av järnchelering på överlevnad och hematologisk förbättring hos patienter med lågrisk MDS i det europeiska MDS-registret. Man jämförde chelerade patienter med en modern, icke-chelerad kontrollgrupp inom det europeiska MDS-registret, som uppfyllde kriterier för att starta järnchelering. Av 2200 patienter fick 224 järnchelering. HR och 95 % CI för total överlevnad för chelerade

patienter, justerat för ålder, kön, komorbiditet, prestationsstatus, kumulativa erytrocyttransfusioner, IPSS-R och närvaro av ringsideroblastar var 0,50 (0,34-0,74). En propensity-score analys matchad för ålder, kön, land, transfusionsintensitet, ferritinnivå, komorbiditet, prestationsstatus och IPSS-R och dessutom korrigerad för kumulativa transfusioner av röda blodkroppar och närvaro av ringsideroblastar, visade en signifikant förbättrad total överlevnad för chelerade patienter med en HR på

0,42 (0,27-0,63) jämfört med icke-chelerade patienter. Upp till 39 % av de chelerade patienterna nådde ett erytroid svar. Sammanfattningsvis tyder resultaten på att järnchelering kan förbättra överlevnad och hematopoies hos transfunderade patienter med lågrisk MDS (Hoeks M et al, Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry, Haematologica. 2019 Jul 5, Epub ahead of print).

Eva har också deltagit i en analys av de cirka 10 % av MDS patienter som har en komplex karyotyp (CK), definierad som mer än två cytogenetiska avvikelser. Detta är en mycket negativ prognostisk markör. Emellertid kan CK-MDS bära ett brett spektrum av kromosomavvikelser och somatiska mutationer. För att förfina riskstratifiering av CK-MDS-patienter undersöktes data från 359 CK-MDS-patienter insamlade av International Working Group for MDS. Mutationer var underrepresenterade med

undantag för TP53-mutationer, som identifierades hos 55 % av patienterna. TP53-muterade patienter hade ännu färre sammuterade gener, men berikades för del (5q) kromosomavvikelse ($p < 0,005$), monosomal karyotyp ($p < 0,001$) och hög komplexitet, definierad som mer än 4 cytogenetiska avvikelser ($p < 0,001$). Monosomal karyotyp, hög komplexitet och TP53-mutation var individuellt förknippade med kortare total överlevnad, medan monosomalt status inte var signifikant i en multivari-

atmodell. Multivariabel överlevnadsmodellering identifierade svår anemi (hemoglobin < 80), NRAS-mutation, SF3B1-mutation, TP53-mutation, förhöjt blastantal (> 10 %), abnorm 3q, abnorm 9 och monosomi 7 som havande den största överlevnadsrisken (Haase D et al, TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups, Leukemia. 2019;3:1747-1758).

Myelom

Charlotte Gran (Stockholm) har studerat den vanligaste translokationen vid multipelt myelom, t (11; 14) (q13; q32), och dess betydelse som prognostisk faktor. I denna retrospektiva studie av 469 nydiagnostiserade myelompatienter jämfördes resultaten hos patienter med (11; 14) och standardrisk (t (11; 14) SR)

eller hög risk (t (11; 14) HR) cytogenetik med resultaten från patienter utan t (11; 14) och SR (icke-t (11; 14) SR) respektive HR (icke-t (11; 14) HR). Progressionsfri överlevnad (PFS) var kortare hos t (11; 14) SR än icke-t (11; 14) SR (median 28,9 vs 35,3 månader); skillnaden var emellertid inte signifikant ($P = .2$). Total

överlevnad (OS) skilde sig inte signifikant mellan grupperna. I undergruppen av patienter som inte fick högdosbehandling var PFS kortare för t (11; 14) SR jämfört med icke-t (11; 14) SR, 10,6 mot 24,6 månader ($P = 0,01$). Även om OS var kortare för t (11; 14) SR jämfört med icke-t (11; 14) SR (5-årigt OS 41,7 % mot

63,8 %), var skillnaden inte signifikant ($P = .1$). Hos HDT-patienter observerades ingen signifikant skillnad för OS eller PFS mellan de med eller utan t (11; 14). Studien visar således att t (11; 14) är förknippat med

sämre resultat, särskilt hos icke-högdosbehandlade SR-patienter. Det bör betraktas som en mellanliggande eller högriskmarkör hos dessa patienter (Translocation (11;14) in newly diagnosed multiple myeloma,

time to reclassify this standard risk chromosomal aberration? Eur J Haematol. 2019 Sep 5, Epub ahead of print).

Markus Hansson (Lund) är medförfattare till en multinationell studie som sökt att vidareutveckla kunskap erhållen från "genome wide association studies" (GWAS) av multipelt myelom, som har identifierat varianter vid 23 regioner som påverkar risken för sjukdomen. Dock är generna som ligger bakom dessa associationer i stort sett okända. För att identifiera kausala gener bland kandidaterna i dessa regioner och söka efter nya riskregioner utfördes en multivävnads "transcriptome wide association study" (TWAS). GWAS-

data från 7319 MM-fall och 234385 kontroller integrerades med "Genotype-Tissue Expression Project" (GTEx) -data analyserade i 48 vävnader, inklusive lymfocytcellinjer och helblod, för att förutsäga genuttryck. Gruppen identifierade 108 gener vid 13 oberoende regioner associerade med MM-risk, som alla var i 1 Mb av kända MM GWAS-riskvarianter. Av dessa hade 94 gener, belägna i åtta regioner, inte tidigare betraktats som en kandidatgen för det lokuset.

Resultaten belyser värdet av att utnyttja uttrycksdata från flera vävna-

der för att identifiera kandidatgener. Bland de identifierade generna har ett antal rimliga roller inom MM-biologi, särskilt APOBEC3C, APOBEC3H, APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G, eller har tidigare varit implicerade i andra maligniteter. De gener som identifierats i denna TWAS kan undersökas för uppföljning och validering för att ytterligare förstå deras roll i MM-biologi (Went M et al. Transcriptome-wide association study of multiple myeloma identifies candidate susceptibility genes. Hum Genomics. 2019;13:37).

Ola Landgren (New York) har longitudinellt undersökt förändringar av serumimmunmarkörer vid stabil vs progressiv MGUS. Denna prospektiva studie inkluderade 77469 vuxna deltagare i åldern 55 till 74 år i screeningarmen hos National Cancer Institute Prostate, Lung, Colorectal och Ovarian Cancer Screening Trial som hade en diagnos av progredierande MGUS ($n = 187$) eller stabil MGUS ($n = 498$) från november 1993 till och med december 2011. För varje deltagare erhöles alla tillgängliga seriellt lagrade prediagnostiska serumprover ($N = 3266$). Av 685 individer som ingick i studien

var 461 (67,3 %) män, medelåldern (SD) var 69,1 år. Riskfaktorer associerade med progressiv MGUS var IgA-isotyp (justerat OR 1,80; 95 % CI, 1,03-3,13; $P = 0,04$), ≥ 15 g/L M-komponent (justerat OR 23,5; 95 % CI, 8,9-61,9; $P < 0,001$), fria lätta kedjor i serum $< 0,1$ eller > 10 (justerat OR, 46,4; 95 % CI, 18,4-117,0; $P < 0,001$), och svår immunopares (≥ 2 undertryckta oinvolverade immunglobuliner) (justerat OR, 19,1; 95 % CI, 7,5-48,3; $P < 0,001$). Riskfaktorer förknippade med progressiv light chain MGUS var lätta kedjor i serum (som ovan, justerat OR, 44,0; 95 % CI, 14,2-

136,3; $P < 0,001$) och svår immunopares (justerat OR, 48,6; 95 % CI, 9,5- 248,2; $P < 0,001$). I longitudinell analys av deltagare med seriella prover före progression hade 23 av 43 patienter (53 %) högrisk MGUS före progression; 16 av dessa 23 (70 %) uppvisade omvandling från låg-risk eller mellan-risk MGUS inom 5 år. Liknande resultat hittades för light chain MGUS (Association of Immune Marker Changes With Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. JAMA Oncol. 2019 Jul 18, Epub ahead of print).

Hareth Nahi (Stockholm) har medverkat i framtagande av ett europeiskt konsensusdokument om CAR-T

behandling som fn utvärderas hos patienter med relaps/refraktärt multipelt myelom. Majoriteten av CAR-T-

cellprogrammen som för närvarande testas i kliniska studier är inriktade på B-cellmognadsantigen. Flera nya

fas 1/2-studier visar lovande preliminära resultat hos patienter med multipelt myelom som progredierar på proteasomhämmare, IMiDs och monoklonala antikroppar, riktade mot CD38. CAR-T-cellerterapi är en potentiellt livshotande strategi som kräver administration vid erfarna centra. För närvarande förblir CAR-

T-cellerterapi för multipelt myelom experimentellt, men när denna strategi har godkänts vid relaps/refraktärt myelom kommer detta att bli en av de viktigaste indikationerna för denna terapi i Europa och världen över. Artiklen föreslår praktiska överväganden för användning av CAR-T-cellerterapi vid multipelt

myelom och diskuterar flera viktiga frågor för den framtida utvecklingen av denna strategi (Moreau P et al, CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network, Haematologica. 2019 Aug 22, Epub ahead of print).

Ingemar Turesson (Malmö), **Magnus Björkholm** (Stockholm) och **Ola Landgren** (NY) har medverkat i ett arbete med isländska forskare. Föräldrars livslängd är ju förknippad med en ökad livslängd, medan resultat med avseende på specifika sjukdomar är motstridiga. Det finns begränsade data som fokuserar på värdegenskaper och deras effekt på överlevnad hos patienter med multipelt myelom och individer med MGUS. Målet med

den aktuella studien var att utvärdera effekterna av föräldrarnas livslängd på överlevnad hos patienter med MM och MGUS. Totalt 4675 patienter med MM, 6812 MGUS-patienter och 13398 befolkningsbaserade kontroller för MM samt 19 110 kontroller för MGUS inkluderades i studien. Lång livslängd definierades som > 90 år. Bland MM-patienter var föräldrarnas livslängd associerad med en minskad risk för dödsfall (HR = 0,92), 95 % CI 0,84-0,99) och

detsamma gäller för MGUS-patienter (HR = 0,87, 95 % CI 0,78-0,96). Att ha en långlivad förälder minskade signifikant risken för dödsfall i båda grupperna, men var inte statistiskt signifikant när båda föräldrarnas liv översteg 90 års ålder (Sverrisdóttir IS et al. Parental longevity and survival among patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. Br J Haematol. 2019;186:37-44).

Varia

Kristina Sundqvist och **Jan Sundqvist** (Malmö) har deltagit i ett internationellt samarbete syftande till att få en inblick i den familjära risken för olika hematologiska maligniteter och deras möjliga inbördes relationer. Forskargruppen analyserade data från mer än 16 miljoner individer från den svenska familjecancer-databasen. Efter att ha identifierat 153115 patienter som diagnostiserats med en primär hematologisk malignitet, kvantifierades familjära

relativa risker (FRR) genom att beräkna standardiserade incidentförhållanden (SIR) hos 391131 av deras förstagrads släktingar. Majoriteten av hematologiska maligniteter uppvisade ökade FRR för samma tumörtyper, varvid de högsta FRR observerades för mixed cellularity Hodgkin-lymfom (SIR, 16,7), lymfoplasmacytiskt lymfom (SIR, 15,8) och mantel-cellslymfom (SIR, 13,3). Det fanns bevis för pleiotropiska förhållanden, noterbart var att KLL sjukdom var

associerad med en förhöjd familjär risk för andra B-celltumörer och myeloproliferativa neoplasmer. Sammantaget ger dessa data bevis för delade etiologiska faktorer för många hematologiska maligniteter och ger information för att identifiera individer med ökad risk. (Sud A et al, Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk, Blood. 2019;134:960-969).

Halgerdur Lind Kristjansdóttir (Göteborg) har studerat EPO och frakturer. Prekliniska studier på EPOS roll

i benmetabolismen är motsägelser. Regenereringsmodeller indikerar en anabol effekt på benläkning

medan modeller på fysiologisk benombyggnad indikerar en katabolisk effekt på benmassa. Det är känt att

fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23) påverkar benmineralisering och att serumkoncentrationen av FGF23 är högre hos män med minskad eGFR. Nyligen har en direkt association mellan EPO och FGF23 visats. Gruppen har nu undersökt de potentiella sambanden mellan EPO och benmineraldensitet (BMD), frakturrisk och FGF23 hos människor. Plasmanivåer av EPO analyserades hos 999 män (69–81 år) som deltog i Göteborgs delen av den befolkningsbaserade studien MrOS Sweden. Medel $\pm$ SD EPO var $11,5 \pm 9,0$ IE / L. Resultaten stratifierades med eGFR 60 ml/min. För män med eGFR ≥ 60 ml/min

(N=728), var EPO associerad med ålder ($r = 0,13$, $P < 0,001$), total höft BMD ($r = 0,14$, $P < 0,001$), intakt FGF23 ($r = 0,11$, $P = 0,004$) och osteocalcin ($r = -0,09$, $P = 0,022$). Associationen mellan total höft BMD och EPO var oberoende av ålder, BMI, FGF23 och hemoglobin ($\beta = 0,019$, $P < 0,001$). Under den tioåriga uppföljningen drabbades 164 män av en röntgenverifierad fraktur, inklusive 117 större osteoporotiska frakturer (MOF), varav 39 höftfrakturer och 64 ryggradsfrakturer. Högt EPO var associerad med högre risk för incidentfrakturer (HR 1,43 per tertil EPO, 95 % CI 1,35-1,63), MOF (HR

1,40 per tertile EPO, 95 % CI 1,08-1,82) och ryggradsfrakturer (HR 1,42 per tertil EPO, 95 % CI 1,00-2,01) i en justerad Cox-regressionsmodell. Hos män med eGFR < 60 ml / min sågs inget samband mellan EPO och BMD eller frakturrisk. Höga nivåer av EPO är således förknippade med ökad risk för frakturer och ökad BMD hos äldre män med normal njurfunktion (High Plasma Erythropoietin Predicts Incident Fractures in Elderly Men with normal renal function: The MrOS Sweden Cohort. J Bone Miner Res. 2019 Oct 18, Epub ahead of print).

Svensk Förening för Hematologi utlyser 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Stipendiet vänder sig till *specialistläkare* som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt (ej ASH). Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 14 februari 2020.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

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.

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 ansökningsstidens utgång.

Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) med stipendiats viktiga intryck från kursen/kongressen. Rapporter publiceras i OHE.



Mer tid.

Tillägg med Gazyvaro® (obinutuzumab) förlänger överlevnaden hos rituximab-refraktära patienter med follikulärt lymfom jämfört med enbart bendamustin.¹

MINSKAR
RISKEN FÖR
DÖD MED
42%^{1*}

**REKOMMENDERAS I
DET NATIONELLA
VÅRDPROGRAMMET²**

GAZYVARO[®]
obinutuzumab

*HR=0,58, 95 % KI, 0,39-0,86; p=0,0061, Median OS bendamustin 53,9 månader. Gazyvaro + bendamustin ej nådd.

Referenser: 1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2018;36:2259-66. 2. Nationellt vårdprogram follikulärt lymfom, Regionala cancercentrum i samverkan 2019-03-12.

GAZYVARO[®] (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2019-04-02. **Indikationer:** KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Follikulärt lymfom:** GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

God Jul
och
Gott Nytt År
önskar Styrelsen



Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
7-10/12	ASH	Orlando
2020		
11/2	Regiondagarna i Hematologi Uppsala-Örebro	Falun
22-25/3	EBMT	Madrid
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	Frankfurt
11-15/7	ISTH	Milano
5-8/12	ASH	San Diego
Studiegruppsmöten		
9/12	Svenska Mastocytosgruppen	Uppsala
2020		
15/1	Svenska lymfomgruppen	RCC Stockholm
21/1	Svenska myelomgruppen	Göteborg
23-24/1	Svenska AML gruppen	Sigtuna
22/4	Svenska och nordiska KML grupperna	Arlanda
7/5	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
14-15/5	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn
9-11/9	Nordiska Myelomgruppen	Stockholm
SK-kurser		
2020 (kursorter ej klara och vecka prel.)		
Plasmacellssjukdomar v. 4		2023 (prel. kurs och vecka)
MDS v. 17		Cytostatika v. 4
Cytostatika v. 40		KML/ALL v. 17
		MPN v. 40
2021 (prel. kurs och vecka)		
Myeloisk patologi v. 4		2024 (prel. kurs och vecka)
AML v. 17		Lymfatisk patologi v. 4
Högmaligna lymfom v. 40		KLL/lågmaligna lymfom v. 17
		Benign hematologi v. 40
2022 (prel. kurs och vecka)		
Palliation v. 4		
Benign hematologi v. 17		
Transplantation v. 40		

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

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

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

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

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

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

75%
ORR

33%
CR

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

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

86%
ORR

59%
CR

5 years
60%
estimated OS rate
(95% CI: [47%, 73%])
(median observation time of
71.4 months from first dose
range 0.8-82.4))

• CTCL

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

• Konsolidering för Hodgkins Lymfom

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

Referenser:

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

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

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

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

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

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

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

Adcetris® är indicerat för vuxna patienter med tidigare obehandlad CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i stadium IV i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

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

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

1. efter 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 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 eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. **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, kontraindikation, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 6 februari 2019

Purpura

Thrombocytopenia[†] ● MAHA
Organ involvement

Cablivi[®]
caplacizumab

aTTP diagnosed

HOME

Protects from day one
and throughout the treatment
journey^{1,2}

When you diagnose aTTP, start CABLIVI[®].

CABLIVI[®] (caplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07, caplacizumab är en humaniserad bivalent nanoantikropp, där den första dosen ges intravenöst (IV) av vårdpersonal, därefter ges påföljande doser subkutant. Indikation: CABLIVI är indicerat för behandling av vuxna med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabytning och immunosuppressiv behandling. Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Varningar och försiktighet: Patienter som behandlas med CABLIVI måste få bipacksedeln och patientvarningskortet som ska innehålla följande information: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. Vid behov kan användning av von Willebrandfaktor-koncentrat övervägas för att korrigera hemostasen. Förpackning och administration: CABLIVI levereras i endosförpackning eller flerdosförpackning. För ytterligare säkerhetsinformation, information om dosering samt utförligare information om förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: januari 2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns på www.lakemedelsverket.se.

aTTP, acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. MAHA, Microangiopathic Haemolytic Anaemia.

^{*} In conjunction with plasma exchange (PEX) and immunosuppression.

[†] Severe thrombocytopenia (typically $<30 \times 10^9/L$).

1. Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016;374(6):511-22, 2. CABLIVI[®] SmPC. August 2018. GZSE.CAPL.19.06.0160_JULY2019