

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2020 årgång 32



ASH rapporter
Resa till Etiopien
Vampyrhematologi

IMBRUVICA[®] (ibrutinib) Nu tillgänglig som tablett

Den nya IMBRUVICA-tabletten innebär att patienten endast behöver ta **en tablett, en gång om dagen**, istället för de tre eller fyra kapslar som tidigare ordinerats i förhållande till indikation.¹

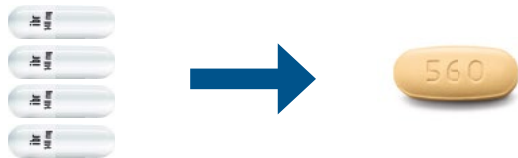
För patienter med KLL eller WM



3 x kapslar
totalt 420 mg ibrutinib
en gång om dagen

1 x ny tablett
420 mg ibrutinib
en gång om dagen

För patienter med MCL



4 x kapslar
totalt 560 mg ibrutinib
en gång om dagen

1 x ny tablett
560 mg ibrutinib
en gång om dagen*

De tabletter som visas på bilderna är ej skalnlaga.

* 560 mg tabletten tillhandahålls ej för närvarande.

Dosjustering

Ytterligare doser (140 mg samt 280 mg) finns tillgängliga för att genomföra dosjustering.¹ För mer information om dosjustering vänligen se produktresumén på www.fass.se.

Kontroll över sin egen medicinering

Den nya förpackningen med veckodagar ger patienten möjlighet att snabbt se om denne har tagit sin medicin.²



Referenser: 1. Imbruvica SPC 2019/12 2. Imbruvica bipacksedel

IMBRUVICA[®] (ibrutinib)

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01XE27. Receptbelagt (Rx).

Beredningsform och styrka:

Kapsel: Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.

Tablett:

140 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan.

280 mg filmdragerade tabletter

Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan.

420 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan.

Indikationer: IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått

minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

Dosering och administreringssätt: Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar alt en tablett) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av WM är 420 mg (tre kapslar alt en tablett) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten.

Varningar och försiktighet: Fall av hepatit B-virus (HBV) reaktivering har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA och därför ska patienter testas för HBV-infektion innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas.

Kontraindikationer: Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerat hos patienter som behandlas med IMBRUVICA.

Trafikvarning: Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation. Datum för senaste översyn av SPC 2019/12.

IMBRUVICA[®] har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

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, Profilerä 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
Minnesord Bengt Bäckström	8
Hälsning från skattmästaren	9
Uppdaterat VP indolenta lymfom och HCL	11
Rapporter ASH	13
MDS forskning på MSKCC	35
Resa Etiopien med Svensk förening för narrativ medicin	37
ST-utskottet presenterar sig	42
Varför du bör bli medlem i EHA	43
Avhandling	45
Aktuella artiklar	47
Vilken var dödsorsaken hos vampyroffer?	56
Kalendarium	60



RYDAPT® (midostaurin) – 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
OS, median 74,7 vs 25,6 månader

32%

minskad risk för återfall jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,68 (95% CI, 0,52-0,89) P=0,0023
CIR* medianvärde NE** vs 17,6

* Kumulativ incidens av recidiv
** Ej bedömt

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 2018-04-30.

Rydapt® (midostaurin). Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, (L01XE39, Rx,F). **Beredningsform och förpackningar:** 25 mg mjuk kapsel i blisterförpackning om 56 och 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 myeloisk leukemi (AML), som är FLT3-mutationspositiva. • Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocytosleukemi (MCL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare. **Dosering:** Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen i samband med föda med cirka 12 timmars intervall. • Vid AML: Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen. Rydapt doseras dag 8–21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera. • Vid ASM, SM-AHN och MCL: Rekommenderad startdos av Rydapt är 100 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni och infektioner: Pågående, allvarlig infektion ska vara under kontroll innan behandling med Rydapt som monoterapi inleds. Hjärt-dysfunktion: För patienter i riskzonen för hjärt-dysfunktion ska Rydapt användas med försiktighet och patienterna ska övervakas noga. Lungtoxicitet: Patienter ska övervakas avseende lungsymtom som kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller 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. **Interaktioner:** Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av midostaurin och läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare.

För mer information och pris se: www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2018-04-30.

▼ 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

Ledare

Bengt Bäckström, en på många sätt stor hematolog, har gått ur tiden. SFH vill uttrycka sin stora tack-samhet för Bengts insatser för sina patienter och SFH under många år, och beklagar djupt Bengts bortgång. Kollegorna från Capio St. Göran beskriver Bengts gärning mer utförligt i en minnestext.



ASH i Orlando var välbesökt med nästan 30000 delegater. Kanske inte många presentationer som gör att den kliniska vardagen omedelbart måste ändras, men som vanligt ett möte av mycket hög klass. Gå gärna in på hemsidan och titta på inspelningen från Lund där höjdpunkter inom alla områden beskrivs av som vanligt eminenta kollegor (<http://www.sfhem.se/webcast>). Du kommer garanterat att lära dig mycket, ett utmärkt exempel på hur SFH försöker underlätta fortbildning för alla som av olika skäl ej har möjlighet att resa till exempelvis ASH.

Sverige hade under ASH ungefär lika många presentationer som tidigare år, och dessa refereras i detta nummer. Som vanligt en ursäkt till de presentatörer som jag har missat eller som ej var vid postern när jag kom förbi. En klar trend i år var ett större antal avancerade grundvetenskapliga arbeten, många från Lund, helt i samklang med ASH mötets ständigt ökande profilering mot grundvetenskap. Du kan även läsa reseberättelser från stipendiaterna Christopher Melén och Monika Klimkowska som beskriver intressanta fynd om lymfom, HLH och Langerhans histiocytos. Missa inte den mest suveräna disclosure slide jag någonsin sett i Monikas artikel. I övrigt kunde man inte missa betoningen på "wellness" under ASH. Det fanns en ny ASH Wellness Studio, med mikrosessioner om olika aspekter av välbefinnande. Yoga @ The Park och löpband och stationära cyklar i ASH Live: Remote Session View området uppmuntrade deltagarna att få blodet att flyta. Så ASH har greppat konceptet att välbefinnande och ansträngningar för att bekämpa utbrändhet är inne. Och för den som orkade sitta i lång kö erbjöds 20 minuters fullständig vila i en special-designad pod (se omslagssidan).

Diagnosgrupperna tar fram uppdaterade nationella vårdprogram i en strid ström. På senare tid har VP om Hodgkin, hudlymfom samt indolenta lymfom och hårcellsleukemi publicerats. Björn Wahlin beskriver nyheter i det sistnämnda programmet. För att undvika att äldre versioner av nationella VP framtagna enligt RCC modell ligger på hemsidan har vi skapat direktlänkar till RCC för samtliga dessa program. Övriga riktlinjer som granskats av styrelsen ligger kvar som separata dokument på hemsidan, det senast publicerade handlar om aTTP.

Hege Garelius från Göteborg har skrivit en fascinerande berättelse från en resa till Etiopien arrangerad av Svensk förening för narrativ medicin. Narrativ medicin lägger enligt Hege fokus på att ta vara på patientens berättelse. Livet är större än bara sjukdom, och även om en patient har en svår diagnos är det inte bara sjukdomen som skall behandlas, det är människan som skall ses och höras.

Till sist en uppmaning; läs artikeln av Stinne Tranekaer och medarbetare i Irish Journal of Medical Science. Fick tipset av en framstående AML kollega i landet, artikeln är mycket underhållande. Ett sammandrag hittar du på sidan 56.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se



AmBisome®

(amfotericin B inkapslat i liposomer)

Indikationer: Svåra systemiska och djupa svampinfektioner. Hänsyn bör tas till officiella behandlingsriktlinjer för patienter med systemiska och djupa svampinfektioner. Empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Visceral leishmaniasis.¹

REFERENCE:

1. AmBisome Summary of Product Characteristics, October 2018.

AmBisome® (amfotericin B inkapslat i liposomer) 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Rx, F. Antimykotika för systemiskt bruk (J02AA01). **Indikationer:** Svåra systemiska och djupa svampinfektioner. Hänsyn bör tas till officiella behandlingsriktlinjer för patienter med systemiska och djupa svampinfektioner. Empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Visceral leishmaniasis. **Varningar och försiktighet:** Om en svår anafylaktisk/anafylaktoid reaktion uppträder, skall infusionen omedelbart avbrytas och patienten skall inte ges ytterligare AmBisome-infusioner. Regelbundna laboratoriekontroller av

serumelektrolyter samt av njur-, lever- och blodbildningsfunktion bör utföras. Om en kliniskt signifikant nedsättning av njurfunktionen eller försämring av andra parametrar inträffar, måste man överväga dosminskning, behandlingsavbrott eller utsättning. Dödsfall har rapporterats som följd av överdosering när konventionellt amfotericin B har blivit utbytt mot liposomala produkter eller lipidprodukter innehållande amfotericin B. Verifiera produktnamn och dos före administrering. **Interaktioner:** Samtidig administrering med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Samtidig administrering med kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika kan förstärka hypokalemi. AmBisome-inducerad hypokalemi kan förstärka digitalistoxicitet och den muskelförlaman-

de effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iaktas vid samtidig behandling med cancerläkemedel pga ökad potential för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 10-2018

Några ord från ordförande



Nytt år. Men i Västra Götaland känns det nog som det bara fortsatt att vara november. Mörkt, regnigt, blåsig, snölost och allmänt vemodigt. Men å andra sidan, eftersom man knappt vill gå utanför dörren, så blir det ju extra tid för böckerna. Franskt: den tredje delen i Virginie Despentes suveräna trilogi om Vernon Subutex (bara namnet!) och Michel Houellebecqs mycket stilsäkra, om än sorgsna, Serotonin, låg båda ett tag på sängbordet. Nattsömnen stördes men det var det värt.

Den nationella cancerstrategin firade sin 10-årsdag i början av februari med ett stort pådrag i Aula Medica vid Karolinska Institutet. Min företrädare och den numera nationella cancersamordnaren Hasse Hägglund trivdes som fisken i vattnet. Programmet var späckat och det pratades en hel del om de standardiserade vårdförloppen (SVF) som infördes 2015. Måltalet för antalet patienter som utreds via SVF är glädjande nog uppfyllt men vad som var något dystrare är att andelen patienter där vi uppfyller maxtidskravet är endast drygt 40 % under 2019 och snarast ses en sjunkande trend. Inga siffror särredovisades men om man nu särskådar hematologin så är det akuta leukemier som utmärker sig: där "klarar" vi de allra flesta inom maximal SVF-tid, 93 % (vilket vi säkert gjorde även innan SVF infördes). För myelom är det också ganska högt (71 %) men för lymfom och KLL är det lägre, 39 respektive 36 %. Det finns mycket att diskutera kring SVF, kanske framför allt att det infördes utan evidens och att ledtiderna bestämdes utifrån en ren önskesituation. Men några saker har nog ändå varit positiva: det sätter större press på våra kringspecialiteter när det verkligen behövs, såsom kirurgi för lymfkörtelbiopsi, tillgång till radiologi samt svar från patologen. Och eftersom SVF är så starkt kopplat till våra nationella vårdprogram så bidrar det kanske till att handläggningen av våra patienter blir än mer stringent. Nu väntar ett breddinförande av SVF på ett flertal andra "icke-cancer"-diagnoser och synen från vinterns ordföranderåd på Svenska Läkarsällskapet, där SFH deltog, var att ha en sund skepsis. Och att verka för en ordentlig utvärdering av de SVF som införts – har de medicinska resultaten blivit bättre?

Apropå ordföranderåd. För ett par veckor sedan bjöd EHA in alla nationella ordföranden till ett gemensamt endagsmöte på huvudkontoret i Haag (jag funderade ett kort tag på att ta tåget men...). Agendan innehöll tre punkter: jämlik tillgång till läkemedel, europeiska riktlinjer och hur vi bättre kan involvera unga hematologer i EHA. Det var ett bra och intressant arbetsmöte där en del konkreta förslag framfördes att arbeta vidare kring – i första hand att utarbeta riktlinjer för våra vanligaste diagnoser. Det blev nämligen tydligt att det är stora skillnader i både tillgång till läkemedel och diagnostik men även andra kringresurser, mellan de västra och östra delarna av Europa. Gemensamma kliniska europeiska riktlinjer kan förhoppningsvis bli ett verktyg för att sätta press, både nationellt och på EU-nivå. Vi vill vara med i denna process.

Slutligen: det är snart dags att boka tågbiljetterna till EHA som gör av stapeln i Frankfurt den 11-14 juni. Mejla mig gärna så kanske vi kan göra gemensam sak!

P-O Andersson
Ordförande

"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material"
Watson and Crick (1953)



Bengt Bäckström, (1948-2019)

Allas vår kära kollega Bengt Bäckström har efter en kort tids sjukdom somnat in november 2019.

Saknaden efter Bengt är stor. Han var en person som syntes och hördes. Hos oss på medicinmottagningen på Capio St. Görans sjukhus kunde man höra Bengts muntra nynnande och trallande även om han befann sig flera rum bort. Han spred stor glädje och energi omkring sig, inte bara till oss, hans kollegor på hematologen, utan även till övrig personal på sjukhuset. Bengts aldrig sinande entusiasm, nyfikenhet och engagemang gjorde att han deltog lika aktivt i fredagarnas läkemedelsluncher som på klinikens konferenser och fester.

Bengt utbildade sig först till veterinär. Han hade då ett särskilt intresse för infektionssjukdomar, i synnerhet parasitsjukdomar. Intresset för detta gjorde att han även valde att utbilda sig till läkare med specialisering i infektionsmedicin. Han arbetade bland annat på Roslagstulls sjukhus under HIV-epidemin på 1980-talet. Därefter följde arbete inom internmedicin och sedermera högspecialiserad hematologi på Norrlands Universitetssjukhus.

Bengt var engagerad i Svensk Förening för Hematologi och som medlem i utbildningsutskottet var han bland annat med och organiserade utbildningsdagarna i Umeå, årtal 2004. Tack vare Bengts stora kulturintresse

och kontakter i musikvärlden gjorde Norrlandsoperan under utbildningsdagarna ett bejublat framträdande.

2005 sökte sig Bengt åter mot huvudstaden och började då arbeta på hematologsektionen på Capio St. Görans sjukhus, ett arbete som han fortfarande hade vid sin bortgång. På Capio St. Görans sjukhus arbetade Bengt med en bredare hematologi samt internmedicin och var tack vare sin omfattande erfarenhet och stora kontaktnät ett ovärderligt stöd för sina yngre kollegor.

Kontakterna med Svensk förening för hematologi släppte han inte utan var ofta närvarande på utbildningsdagarna. 2012, året då Svensk förening för hematologi firade sitt 50-årsjubileum i Stockholm, var Bengt mycket engagerad i det lyckade festarrangemanget i Stadshuset.

Bengt är inte bara saknad av oss utan han är även mycket saknad av sina patienter. Han hade en enastående förmåga att få varje patient att känna sig speciell, sedd och utvald. Bengt såg det friska i sina patienter och som den erfarna läkare han var så fanns det under ett mottagningsbesök tid både till den medicinska konsultationen och andra djupare samtal.

Kollegorna på St. Görans sjukhus genom Mats Engström och Barbro Kedinge

Hälsning från skattmästaren

Höjd medlemsavgift från 2020 och en chockerande upptäckt om felaktiga betalningar... Nu blev ni intresserade att läsa hela texten, väl?

Föreningens ekonomi

Svensk Förening för Hematologi (SFH) har god ekonomi. Tidigare års ekonomiska överskott gav SFH en gedigen kassakista på banken, och de senaste åren har styrelsen med årsmötets välsignelse försökt minska överskottet till medlemmarnas gagn och därför budgeterat för ett minusresultat. Prioriterade områden har varit medlemmarnas fortbildning, både på specialist- och ST-läkar-sidan med utbildningsdagarna och ST-kurserna som flaggskepp. Medel till resestipendier har också prioriterats, för att underlätta medlemmars möjligheter att delta i kongresser eller andra utbildande aktiviteter. Ledarskaps- och chefsutbildningen som genomfördes i samarbete med Svensk Onkologisk Förening finansierades av föreningarna gemensamt och med medel från Cancerfonden. Det senaste året har styrelsen också jobbat för att få utbildning tillgänglig via web, s k e-learning (se hemsidan).

Intäkter för föreningen utgörs av medlemsavgifter, annonsering i OHE och delfinansiering av våra ST-kurser i samarbete med läkemedelsindustrin.

Budget 2019/2020 liknar föregående års budget, och även i år budgeteras för ett minusresultat, med medveten satsning på ovanstående områden. Målet på några års sikt är dock att föreningens kostnader och intäkter hamnar i balans. Bland annat därför föreslog styrelsen inför årsmötet att medlemsavgiften skulle höjas från och med år 2020 till 400 kr/år. Förutom att höja medlemsavgiften kommer styrelsen på andra sätt behöva göra successiva prioriteringar för att nå målet med budget i balans.

Årsavgiften 2020

På årsmötet i okt 2019 beslutades om höjd medlemsavgift från 100kr/år till 400kr/år. Förutom att säkerställa föreningens ekonomi i ett långsiktigt perspektiv, ger det föreningen möjlighet till större egenförsörjning, t ex i arrangerandet av kurser. Avgiftsökningen tar också höjd för medlemskap i Svenska Läkaresällskapet där SFH fr o m 2021 blir uppgraderad till medlemsförening, i enlighet med beslutet från årsmötet.

De flesta medlemmar i SFH betalar sin medlemsavgift via Sveriges Läkarförbund (genom att anmäla till SLF att de även vill vara medlemmar i SFH). SLF har sedan jan 2019 ändrat sitt register och sitt faktureringsförfarande till månadsvis avisering. I slutet av året 2019 noterade vi i styrelsen att SLF tagit för mycket betalt av våra medlemmar för år 2019 -nämligen 12x17 kr dvs 204 kr i stället för tänkta 100 kr/år. Det kommer att innebära att våra medlemmar som betalar sin avgift via SLF för 2020, kommer att kompenseras för föregående års betalning genom att årsavgiften blir 300 kr i stället för 400 kr. Även våra pensionärer, som är anslutna till SLF, fick felaktigt betala 204 kr i medlemsavgift för 2019. De har kontaktats personligen och de flesta har valt att efterskänka pengarna till SFH. Föreningen tackar för detta!

Ta gärna kontakt med oss i styrelsen vid funderingar,

Kajsa Jönzén, Skattmästare SFH
(kajsa.jonzen@regiongavleborg.se)



Karolinska Hematology Seminar

Historik, särdrag och kommande program

Året var 2001 och vi började skörda frukterna av ett Centrum för Hematologi på Karolinska sjukhuset. Centret bildades genom en sammanslagning av lymfomsektionen på Radiumhemmet med de hematologiska enheterna på Danderyds respektive Karolinska sjukhusen. Med ekonomiskt stöd kunde en arbetsgrupp bestående av Gunnar Grimfors, Robert Hast, Anders Österborg och undertecknad bjuda in till det första mötet som avhölls på Steninge Slott nära Arlanda flygplats.

Den första dagen behandlades lymfom med föreläsare som David Linch, Bertrand Coiffier och Volker Diehl. Andra dagen avhandlades "Supportive Care". Mötet blev överbokat och en framgång.

Nästa möten (2003 och 2005) blev också så populära att mötena därefter arrangerades årligen. Under flera år höll vi till på Johannesbergs slott och därefter på Rånäs slott för att numera samlas på Sästaholm Hotell och Konferens (tidigare Höstsol).

Vi börjar mötet en torsdag förmiddag och avslutar det dagen därpå vid lunchtid. Målsättningen är att ge "state of the art" föredrag kring sex olika ämnen inom såväl malign som benign hematologi. Föreläsarna bjuds vanligen in från icke nordiska europeiska länder men vi har även haft föreläsare från USA när ämneskaraktären så har krävts. Föreläsarna som inbjuds är erkänt skickliga representanter för sitt ämnesområde och också omvittnat goda föreläsare. Dessutom måste de passa in i den informella karaktär som är mötets signum.

Varje föreläsare får 90 minuter till sitt förfogande av vilken tid cirka hälften reserveras för frågor och diskussion. Fram till för några år sedan bjöds enbart deltagare med kliniskt/experimentellt hematologiskt intresse in

från Sverige. Numera välkomnas även deltagare från de nordiska och baltiska länderna, vilket har bidragit positivt till åsiktsutbytet.

Under frukost, kaffepauser, luncher, middag och dessutom under kvällstid (pga internatupplägget) ges rikligt med utrymme till nätverkande mellan deltagare och föreläsare. Ett referat från seminariet publiceras i tidskriften Onkologi i Sverige.

2008 introducerade vi ett "special topic" på torsdag eftermiddagen, innan middag. Detta ämne har skiftat från patient-läkar rollspel (Steve Johnson), internationell terrorism (Magnus Ranstorp), International Disaster Medicine (Johan von Schreeb), How to get the Nobel Prize (Bengt Samuelsson) till Doping from an international and personal perspective (Arne Ljungqvist) bara för att nämna några.

Det kommande mötet avhålls på Sästaholm den 3:e och 4:e september 2020 (torsdag-fredag som vanligt). Programmet innehåller föredrag kring CAR T cells, chronic lymphocytic leukemia, immune checkpoint blockade, allogeneic stem cell transplantation, diffuse large B cell lymphoma, samt infections in the immunocompromised host. Föredragshållare är Claire Roddie, Michael Hallek, Karl Peggs, Anna Sureda, Andrew Davies och Catherine Cordonnier. Claes Hultling, narkosläkare med spinal skada, kommer att tala under rubriken "It takes one to make one - how to motivate your patients using your own predicament" på torsdag eftermiddagen. Årets möte stöds av Celgene AB och Roche AB.

Jag önskar alla intresserade hjärtligt välkomna till det artonde Karolinska Hematology Seminar.

Magnus Björkholm

Karolinska Hematology Seminar XVIII Såstaholm September 3-4, 2020

In 2020, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the eighteenth time.

The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas. The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 3

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome

State-of-the-art lectures on CAR T cells, allogeneic stem cell transplantation and chronic lymphocytic leukemia

10.30-12.00 CAR T cells: an update

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Allogeneic stem cell transplantation: an update

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Chronic lymphocytic leukemia: an update

16.10-16.30 Coffee

Special topic

16.30-18.00 It takes one to make one - how to motivate your patients - using your own predicament

19.30 Dinner



Karolinska
Institutet



The seminar is supported by



A Bristol-Myers Squibb Company



Friday September 4

State-of-the-art lectures on infections in the immunocompromised host, immune checkpoint blockade and diffuse large B cell lymphoma

08.30-09.50 Infections in the immunocompromised host: an update

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Immune checkpoint blockade: an update

11.20-11.40 Coffee

11.40-13.00 Diffuse large B cell lymphoma: an update

13.00 End of seminar and lunch

You register on <http://reg.akademikonferens.se/hematology2020> by August 3 at the latest.

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

Welcome!

Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sl.se

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby. Mandatory participation fee is 2,500 SEK (excluding VAT).

The cost will be billed from Academic Conferences. In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (2,100 SEK) and meals.

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

Nytt och expanderat vårdprogram indolenta lymfom

"Vårdprogrammet för follikulärt lymfom" heter nu "Vårdprogrammet för indolenta B cellslymfom och hårcellsleukemi" och finns på SFH:s och RCC:s hemsidor.

För första gången finns det alltså svenska riktlinjer för marginalzonslymfom; evidensbasen är generellt magrare än för follikulärt lymfom. För spleniska marginalzonslymfom föreslår vi i första linjen antingen splenektomi eller singelbehandling med rituximab, där båda är jämbördiga alternativ. För nodala marginalzonslymfom rekommenderas vid generell sjukdom singel rituximab eller R-bendamustin. Vid gastriska MALT-lymfom är förstabehandling alltid *Helicobacter pylori*-eradikering, vid svikt finns det flera behandlingsalternativ. Även MALT på andra lokaler går igenom i vårdprogrammet: spottkörtel, thyroidea, adnexa, lunga, colon, lever, bröst och dura. Dock ej MALT i huden, ty detta lymfom, liksom primärt kutant follikelcenterlymfom, skall täckas av det nya vårdprogrammet för primära hudlymfom.

Behandlingen vid hårcellsleukemi är tämligen standardiserad (förutom i terminologin: kladribin kallas också för CdA, leustatin och litak). Notera att vårdprogrammet kräver analys av BRAF för att skilja klassiska hårcellsleukemier från varianter: detta har både prognostisk och terapeutisk betydelse. Det finns också i vårdprogrammet en rad terapiförslag vid de sällsynta men ändå förekommande fallen av klassisk hårcellsleukemi som recidiverar tätt, där vemurafenib, MEK-hämmare och moxetumomab pasudotox är de nyaste läkemedlen.

Slutligen, vad gäller vårdprogrammets största diagnos, follikulärt lymfom, har lenalidomid (kombinerat med CD20-antikropp) tillkommit som en möjlig behandling vid första eller senare recidiv, jämbördig med bendamustin och CHOP.

Björn Wahlin, Karolinska universitetssjukhuset
Stockholm-Gotlands representant i vårdprogramgruppen



Nu även
godkänd för
barn!

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, september 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 < 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 neutrofilantal i perifert blod som överskrider 50 × 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, 10425 Stockholm, telefon +46 8 634 5000. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 09/2019.

SANOFI GENZYME, Box 30052, 10425 Stockholm, www.sanofi.se

SANOFI GENZYME 



Rapport från ASH 2019

För tredje gången fick jag delta i ASH Annual Meeting och för första gången besökte jag Orlando. Redan på flygplanet till MCO kändes det som att vi var på väg till Disneyland, då filmen med säkerhetsdemonstrationen involverade både kabinpersonal och Star Wars figurer. Som vanligt i USA, allt på plats var storslaget och lite surrealistiskt, både temaparker och själva konferensen. Tack vare sin storlek och ämnesvariation ger ASH mötet möjlighet att lyssna på både viktiga och unika föredrag, till och med för en hematopatolog med intresse i sällsynta sjukdomar. Tack vare SHF:s resestipendium kunde jag dessutom presentera min poster, vilken kommer nämnas senare. Nedan kommer ett axplock av studier som fångade mitt intresse under 62nd ASH Meeting and Exposition.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) väcker ständigt intresse på grund av sitt ofta dramatiska förlopp och grava konsekvenser. Förutom etoposid-baserade HLH-94 och HLH-2004 behandlingsprotokollen testas det nya behandlingsmöjligheter och under mötet presenterades alemtuzumab (abstract 80) och ruxolitinib (abstract 81, 1042, 2325) som förstalinjesterapier. På Necker Enfants Malades sjukhus i Paris testades under perioden 2006–2015 först 3 kurer alemtuzumab med metylprednisolon och cyklosporin A i en pilotstudie på 27 patienter med primär HLH (FHL), med ytterligare kurer vid persisterande leverengagemang samt tillägg av steroider och IT metotrexat vid CNS symtomatologi. Komplet remission uppnåddes av 24 patienter som gick till alloSCT, två patienter var i PR och bara en patient avled. Därefter ingick 25 patienter i en prospektiv multicenter studie där samma strategi möjliggjorde att 92 % av patienterna överlevde och kunde gå vidare till HSCT.

Alemtuzumab eliminerar den lymfocytära komponenten i det hyperinflammatoriska syndromet, medan ruxolitinib hämmar JAK/STAT signalering som i sin tur dämpar respons för steroider vid HLH. Tidigare bekräftades effekt av JAK1 och 2 hämmaren ruxolitinib i musmodell av HLH, och en pilotstudie på 5 patienter visade effekt på både primär (FHL) och sekundär HLH. Postern från Washington University i St Louis beskrev behandling av 3 unga vuxna patienter med HLH varav två fick ruxolitinib som "salvage therapy". Den ena patienten, med AIHA och nydiagnostiserad reumatisk sjukdom, svarade inte på HLH-94 protokollet och den andra, med akut HCV och HBV infektion, hade endast övergående respons till samma behandling och symtomen återkom vid försök av att sätta ut HLH-94. Den tredje patienten fick EBV reaktivering under kladribinbehandling för hårcellsleukemi, svarade inte på dexametason och etoposid, och dessa bedömdes vara för starkt immunsupprimerande. Hos alla tre patienter gick hyperinflammatoriska symtom tillbaka under ruxolitinibbehandling. Författarna hoppas att med långsam utsättning och underhållsbehandling kan ruxolitinib på sikt ersätta cytostatika och till och med stamcellstransplantation hos denna patientgrupp.

Molekylära analyser vid HLH bidrar till diagnostik och korrekt klassificering men har även viss prognostisk betydelse. En fransk grupp från INSERM (abstract 82) studerade prospektivt en kohort av 205 patienter med sporadisk (sekundär) HLH avseende genetisk bakgrund av sjukdomen. De flesta patienterna var vuxna (median-ålder 47 år, åldersspann 4–85) och FHL uteslöts. Som associerade sjukdomar hade 36 % malignitet, 27 % autoimmun sjukdom och hos 37 % var orsaken oklar (idiopatisk HLH). I hela gruppen var infektion en utlösande faktor hos 50–60 % av patienterna, med dominans av

virusinfektioner. Molekylära analyser utfördes på prover från 172 patienter och som kontroll exonsekvenserades DNA från över 5000 patienter med sällsynta sjukdomar (från samma institution,) samt knappt 500 prover från europeiska 1,000 Genomes Project. Hos 89 HLH patienter identifierades 52 varianter i klassiska HLH associerade gener som PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB27A. En tredjedel hade en genvariant, 21 patienter hade 2 varianter i 1–2 gener och 5 patienter 3 olika varianter i 2–3 gener. I kontrollgruppen hade 33 personer med sällsynta diagnoser 2 olika varianter i PRF1/STXBP2 och bland friska kontroller upptäcktes 2 genvarianter hos 5 personer.

Molekylära studier på HLH patienter var också ämnet på en poster från UCSF (abstract 3343) som undersökte patienter transplanterade för HLH mellan 2006 och 2018. Av 23 patienter i kohorten beskrevs HLH som atypisk hos 10 personer, med en bekräftad inflammationsdefekt där 2 personer hade BiRC4 mutation medan hos 8 var mutationen okänd. De övriga 13 personer bar på en känd mutation i en HLH-associerad gen. Som konditionering användes busulfan, fludarabin och alemtuzumab. Efter allo SCT var treårsöverlevnad (OS) 100 % hos patienter med typiska mutationer men endast 56 % vid atypisk HLH bakgrund, Treårs EFS 92 % respektive 40 % och kumulativ incidens av HLH attacker (flares) 0 % mot 64 %. Alla dödsfall i peritransplantationsperioden skedde också i den atypiska HLH gruppen (2/4 under konditionering och 1/4 under en flare). Tidig insättning av empirisk behandling och cytokinblockad vid oklart mutationsstatus eller en atypisk mutation kan vara en av vikt hos denna högriskpatientgrupp.

Påvisad HLH-associerad mutation är en av syndromets diagnostiska kriterier medan nedsatt cytotoxisk NK-cellsaktivitet är en annan, båda två analyser är dock både tids- och resurskrävande. En grupp från Seoul (abstract 2331) studerade prospektivt 123 patienter med feber och åtminstone två cytopenier eller hemofagocytos påvisad i benmärg, som är de tre lättast undersökta HLH kriterierna. Funktionell NK-cellsanalys utfördes med flödescytometri (K562 cell direct lysis) vid symtomdebut. Sextio patienter uppfyllde HLH-2004 diagnoskriterier och behandling inleddes enligt HLH-94 protokollet. Hos HLH patienter var virusinfektion utlösande faktor hos 27 personer, malignitet hos 19 och oklar orsak noterades hos 14. Bland de övriga patienterna med HLH-liknande klinisk bild men ej uppfyllda HLH-2004 kriterier påvisades reumatoid sjukdom hos 22 personer, malignitet hos 21, infektion hos 12 personer och en annan hematologisk sjukdom eller oklart tillstånd hos resten. NK-cellsaktivitet var lägre hos HLH patienter jämfört med de övriga. Vid multivariatanalys var just låg NK-cellstoxicitet, spleno-

megali och hemofagocytos i benmärgen oberoende diagnosfaktorer för äkta HLH medan NK-cellsdefekt och EBV infektion korrelerade med sämre kliniska resultat. Resultat av NK-cells cytotoxisk aktivitetsanalys kan skilja HLH från övriga febersjukdomar med liknande presentation men tyder även på en sämre prognos. Intressant nog verkar cytologisk undersökning av benmärg fortfarande vara av värde vid HLH diagnostik, trots att många anser att hemofagocytos är i stor grad ett ospecifikt fynd.

Langerhans cellshistiocytos anses vara framför allt en pediatrik sjukdom medan behandlingsstrategier och deras resultat hos vuxna är mindre belysta. En studie från Mayo Clinic Rochester (abstract 1667) undersökte dessa aspekter hos 189 vuxna med histologiskt verifierad LCH diagnos, varav 44 hade unifokal sjukdomsförändring. I denna grupp persisterade förändringar av samma karaktär hos 29 patienter (74 %) medan 5 fick multifokala lesioner i samma organsystem. De flesta förändringar (24) avlägsnades kirurgiskt men 18 % återkom. Sex patienter strålades (20 % recidiv, intressant nog alla i helt nya lokaler), i övrigt användes lokal farmakologisk behandling. Inga patienter fick under observationen engagemang av kritiska (high risk) organ som lever, mjälte eller benmärg. Mer än 50 % patienter rökte men endast en person bestämde sig att sluta. Mutationsanalys utfördes endast hos 5 patienter varav 2 hade BRAF mutation och 3 BRAF wildtyp.

En forskargrupp från Sapienza universitetet och Umberto I Policlinico i Rom analyserade retrospektivt LCH förloppet hos vuxna behandlade enligt 2001 GIMEMA LCH riktlinjer mellan 1985 och 2018. Kohorten bestod av 131 patienter varav endast hos 35 utfördes molekylär analys avseende BRAF mutation. Av dessa hade 13/35 en genmutation vilket inte korrelerade med kliniska förloppet eller resultat. GIMEMA protokoll användes hos 107 patienter varav 16 genomgått tidigare behandlingar enligt pediatrik protokoll (samtliga med förändringar i munnen och lungorna). Uppföljningsdata var tillgängligt för 91 patienter och författarna betonar vikten av multidisciplinär diagnostik och terapi, inklusive obligatorisk odontostomatologisk, lung- och endokrinundersökning. I gruppen avled 7 patienter. Högre andel kliniska svar noterades bland patienter efter GIMEMA behandling jämfört med det pediatrika protokollet (CR: 20/26 unifocal single system sjukdom vs 6/13, PR: 6/26 vs 7/13). Respons var bättre efter GIMEMA protokollet även hos patienter med multisystem engagemang (CR 22/44 GIMEMA vs 12/33 pediatrik protokoll). En annan studie (abstract 4189, Mayo Rochester) beskrev resultat av kladribinbehandling som singelbehandling hos vuxna. Alla 37 patienter hade multifokala förändringar vara 31 mutlisys-

temiska inklusive högrisk lokaliseringar. Återigen, BRAF mutation påvisades endast hos 7/13 testade patienter. Kladribin var första linjebehandling hos 22 patienter och andra linje hos 15. Övriga behandlingsstrategier hos enskilda patienter involverade kirurgi, strålning, lokal steroidbehandling, cytostatika eller vemurafenib. Femårs PFS var 55 % och 9 patienter avled. Patienter med BRAF WT svarade alla på kladribin medan bland muterade var andelen 71 %. ORR noterades hos 78 % patienter men hos 11 personer efter initial förbättring progredierade sjukdomen.

En till sällsynt sjukdom som kommer så småningom till rampljuset är systemisk mastocytos och även vid denna sjukdom undersöktes potentiell effekt av BCL2 hämmaren venetoclax (abstract 1683). Författare från franska INSERM undersökte immunohistokemiskt uttryck av BCL2 på benmärg- och hudbiopsier från mastocytospatienter samt flödescytometriskt uttryck av antiapoptotiska molekyler BCL2, BCL XL och MCL1 på muterade mastceller. BCL2 var starkt uttryckt i hudbiopsier men inte i benmärg hos patienter med indolent systemisk mastocytos. Däremot uttryckte i 5/7 fall benmärgsmastocyter starkt BCL2 vid aggressiv SM. Efter behandling med midostaurin reducerades BCL XL och MCL1 uttryck på mastocyter medan BCL2 uttryck blev oförändrat. Forskarna föreslår att midostaurin ökar mastcellernas respons på venetoclax varför kombinationsbehandling kan övervägas.

Gaucher sjukdom är den vanligaste av lyzosomala inlagringssjukdomar där ökad risk för plasmacellsdyskrasier och myelom är väl känt men dåligt studerat. Underteck-

nad tillsammans med patientansvarig hematolog Maciej Machaczka följer sedan många år en kohort av individer med GD typ 1 där vi kunde undersöka benmärgsprover. Vår studie (abstract 3593) visade ökad plasmacellsinfiltration i biopsiområden fyllda med aggregat av patologiska makrofager (Gaucher celler) vilket var inte fallet där normal hematopoies dominerade. Sjukdomsspecifik behandling verkar ha en långsamt utvecklande men gynnsam effekt på dessa förändringar men långtidsstudier, med fokus på olika behandlingsstrategier och underliggande genvarianter, blir av stort värde.

Till sist några ord om en kort men oväntat intressant session om "Street Drugs: Emerging Hematologic Complications of Illicit Drug Use". Att dikumarol användes som rättgift är känt men att liknande substanser blandas numera med narkotika var mycket oväntat. Väl illustrerad med tidningsrapporteringar och fallbeskrivningar fångade föredragen stor intresse (dock hos en ganska liten publik). Öväntade blödningar, hudnekros, glomerulonefrit och agranulocytos hos vissa narkotikaanvändare kan nu tillskrivas blandning av dessa substanser med brodifacoum eller levamisol(!). Det sistnämnda läkemedlet, som tillägg till kokain, anses öka den euforiska effekten vilket har dock inte bekräftats för brodifacoum med syntetiska kannabinoider.

Allvarligt eller halvseriöst, ASH Meeting sessions blir aldrig tråkiga. Stort tack till SFH för stipendiet!

Monika Klimkowska, överläkare
Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Disclosures

- Conflicts of Interest:
 - No financial conflicts
 - SADLY
- Nothing I say represents the opinion of the government of the United States
 - Which gives it credibility and relevance



Obligatory disclosure statement Daniel Glenn Federman



Cablivi[®]
kaplacizumab

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[®]

*In conjunction with plasma exchange (PEX) and immunosuppression

CABLIVI[®] (kaplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07. Indikation: Cablivi är indicerat för behandling av vuxna med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Dosering: Första dosen: Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte. Följande doser: Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytesbehandlingen har upphört. Varningar och försiktighet: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. På grund av eventuellt ökad risk för blödning, krävs nytta/risk-bedömning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia eller heparin i hög dos. För ytterligare information, se www.fass.se. Kontaktuppgifter: CABLIVI[®] 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: januari 2019. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

[†] 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. Januari 2019. GZSE.CAPL.19.06.0160(1)_JAN2020



Resereportage ASH 2019

Det var med stora förväntningar jag gjorde uppbrott från decemberregn och min kliniska vardag i Stockholm för att åka på mitt första ASH-möte. Sol och intressanta nyheter från alla områden inom hematologin i 5 hela dagar lät nästan för bra för att vara sant. Men det är med glädje jag kan säga att ASH levde upp till mina förhoppningar och att jag har en del intressanta saker att dela med mig av till er som inte kunde åka. I slutet kommer även lite tips för den som planerar att åka på sin första ASH 2020.

Då mitt eget abstract om cannabinoider och dess effekter på maligna och normala blodceller enbart kom med som online-publication kunde jag i lugn och ro leta efter Educational Sessions som generellt håller bra kvalitet och är lämpliga för ST-läkare. ASH inledde med en intressant sådan om järnets betydelse för vår metabolism samt vikten av att gömma undan det för invaderande mikrober. Fokus låg på hepcidins betydelse för detta som Stefanova et al i Blood 2017 belyste på ett bra sätt med en artikel där man visade att möss med utknockat hepcidin uppvisade så gott som 100 % dödlighet vid exponering för flera olika gramnegativa patogener. Vidare visade man att det framförallt var viktigt att få undan det icke-transferrin bundna järnet snabbt och att hepcidin inte verkade ha någon annan roll i det akuta skedet än just järnhantering – tog man bort järnet på annat sätt reverserades de utknockade mössens överdödlighet. Intressant var även att hepcidin-analoger verkade kunna förbättra infektionskontrollen hos möss med intakt hepcidinproduktion men med förhöjda järnnivåer pga. ex inflammation eller vävnadsskada. Kanske något för neutropena patienter att ha hemma och ge sig samtidigt

som de åker till akuten med sin feber i framtiden?

Väldigt mycket på ASH i år verkade handla om immunologiska behandlingar och då framförallt olika CAR-T studier. Zhang et al presenterade i abstract 224 en stor kinesisk kohort på 253 ALL-patienters om fått CAR-T på ett centra och kunde då visa att 90 % hade CR efter 30 dagar (89.4 % MRD-neg). Statistiskt säkra negativa faktorer för att ej nå CR var kvinnligt kön, > 20 % blaster i benmärg, TP53-mutation samt användande av CD28 costimulerande domän istället för 4-1BB. Man såg ingen betydelse om patienten fick akut cytokin-utsläppssyndrom eller akut neurotoxicitet, men däremot hade de som hade svår, långvarig neurotoxicitet större chans att uppnå CR vid 30 dagar.

Dock blir ju långt ifrån alla botade av sin CAR-T behandling trots att de uppnår CR. Att en malign klon kan undfly genom att tappa sin CD19 är känt och leder till relaps. CAR-T med dubbla chimära antigenreceptorer är ett eventuellt sätt att undvika detta, exempelvis en konstruktion med både CD19 och CD20 (Zhav et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019).

Konferensens mest originella abstract enligt mig var Annesley et al. abstract 223. Det är önskvärt att man får en kvarlevande CAR-T klon hos patienten men uppstår inte en population av minnes CAR-T celler så kan de givna cellerna helt enkelt svälta ihjäl. I detta abstract beskriver man försök att "mata" CAR-T celler med patientens egna antigenpresenterande celler som blivit kvar från afresen. Dessa celler har genom transduktion getts CD19 och sedan återgetts till patienten. Resultatet var lovande

med upprepade expansioner av CAR-T klonen och kanske är det en form av "maintenance" som kan behövas för att bibehålla långvarigt gott svar.

CAR-T mot myelom fick även det ordentligt med utrymme på de sessioner jag gick på. BCMA är då det target de flesta riktar sig mot, även om kombination av BCMA CAR-T + CD19 CAR-T fördes fram av Garfall et al. Efter som "behandlingskronologin" inte är lika självklar för myelom som för t.ex ALL så diskuterades även när man bör gå till CAR-T vid myelom, och många resonerade att CAR-T mot myelom bör ligga tidigt i behandlingsplanen snarare än sent eftersom risken annars är att flera år av immunmodulerande behandling kan försämra kvaliteten på patientens T-celler och ge suboptimalt behandlings-svar. Detta kommer nog vara en viktig fråga för kliniska studier att ge svar på.

Den som är intresserad av att veta hur det går för äldre med AML som bedöms ej klara intensiv kemo kan titta på abstract 738 av Maiti et al som gjort en retrospektiv genomgång av 41 patienter som fått Venetoclax + hypometylerande läkemedel istället för induktionsbehandling. 80 % svarade på behandlingen med 46 % CR men medianduration för respons var kort, bara 5.3 månader, och ingen patient hade långvarigt svar enbart på denna behandling. De fem långtidsöverlevare som beskrevs hade alla erhållit ytterligare behandling med framförallt FLT3-inhibitorer.

DLBCL fick en bra genomgång av hur det går efter relaps eller vid primär refraktär sjukdom av Sara Harrysson som på en oral drog sitt abstract 4111. Harrysson et al har med hjälp av den svenska lymfomregistret kunnat kartlägga och beskriva när de flesta återfall kommer

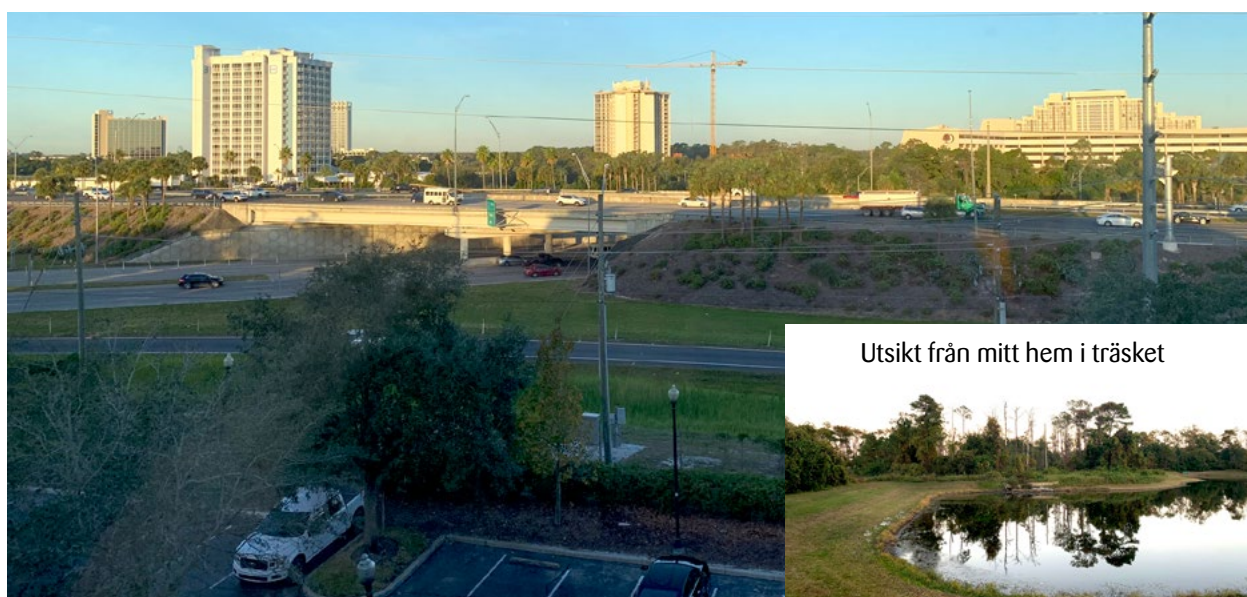
samt att inte ens 60 % av de patienterna kunde gå vidare med kurativt syftande behandling och att få patienter som fått relaps när de överstigit 70 års ålder uppnådde något svar på given återfallsbehandling.

Slutligen då några tips för eventuella ASH-nybörjare som siktar på San Diego i vinter:

- Boka boende tidigt. Jag fastande i ett hotell halvvägs ut i Everglades och USA är tyvärr inte vänligt mot folk utan bil. ASH har bussar mellan de flesta hotell och konferensanläggningen men det underlättar ändå att kunna gå dit själv.
- Satellite Symposia som anordnas av företag dagen innan själva ASH öppnar är inte bara reklam, tvärtom håller de bra kvalité samt bjuder på lunch. Är gratis men man måste anmäla sig i förhand. Värt det om man kommer den dagen.
- Bekanta dig med konferenslokalen. ASH är stort och har en mängd symposium igång samtidigt – missa inget intressant för att du sprang vilse på fel våning.
- Flyg inte inrikes i USA om det går att undvika. 2,5 timme för att byta flight var inte alls tillräckligt då passkontrollerna inte var bemannade och man måste gå igenom säkerhetskontroller igen. Mina luttade kollegor bytte på Island istället vilket verkade vida överlägset.

Stort tack till SFH för resestipendiet som möjliggjorde denna resa! Jag rekommenderar fler att söka detta för den spännande och utvecklande möjligheten det erbjuder.

Christopher Melén
Karolinska universitetssjukhuset





KYPROLIS[®]

(karfilzomib)

FÖRLÄNGER ÖVERLEVNADEN^{1*}

Kyprolis[®] i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling¹

■ Kd

Säkerhet och effekt för Kyprolis[®] utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie på 929 patienter med recidiverande eller refraktärt MM, där kombinationen Kyprolis[®] plus dexametason (Kd) jämfördes med bortezomib plus dexametason (Vd).

Signifikant längre överlevnad med Kyprolis[®] (Kd) vs Vd
Median OS, Kd 47,6 mån vs Vd 40,0 mån (p=0,01)

■ KRd

Säkerhet och effekt för Kyprolis[®] utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie på 792 patienter med recidiverande MM, där kombinationen Kyprolis[®], lenalidomid och dexametason (KRd) jämfördes med enbart lenalidomid och dexametason (Rd).

Signifikant längre överlevnad med Kyprolis[®] (KRd) vs Rd
Median OS, KRd 48,3 mån vs Rd 40,4 mån (p=0,0045)

* I kombinationsbehandling; Kd och KRd

AMGEN[®]

08-695 11 00. www.amgen.se

¹) Kyprolis[®] (karfilzomib) Produktresumé, Amgen Nov 2019, www.fass.se.

Kyprolis[®] (karfilzomib) R, EF, ATC: L01XX45. 10 mg, 30 mg och 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis[®] i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. Eftersom Kyprolis administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om samtliga kontraindikationer.

För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen Nov 2019, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Kyprolis[®] ▼
(karfilzomib)

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)^{1,2*}
- Complete response was achieved in 54% of patients^{1,2*}
- 98% recovered from CRS and most from 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[®] Axicabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Rx. 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 kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värd-sjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: 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 pa-

tient 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 cytokinfrisättningssyndrom. 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 krampor 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, tumörlivssyndrom 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: 01/2020 Baserad på produktresumé: 01/2020.

REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, January 2020.
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 presentationer på ASH

Muntliga presentationer

Sara Harrysson (Stockholm) fick för andra året i rad en "Abstract achievement award" och presenterade en studie av patienter med en primär diagnos av DLBCL 2007–2014, identifierade med hjälp av det svenska lymfomregistret, och följda fram till 31 oktober 2017. Primära CNS-lymfom, primära mediastinala och transformerade lymfom uteslöts. I studiepopulationen ingick 4205 patienter, medianåldern vid diagnos 71 år (18 till 105). Sexton procent av patienterna ($n = 677$, medianålder 83 år) kunde inte starta behandling med botande avsikt (dvs antracyklininnehållande regim typ R-CHOP), och median OS i denna grupp var bara 2,7 månader. Tvåårig OS för patienter som behandlades med botande avsikt var 75 %, och 2-årig PFS var 70 %. Den 5-åriga kumulativa förekomsten av återfall/refraktär sjukdom hos patienter som behandlades med botande avsikt var 23 % ($n = 713$), och majoriteten återföll inom två år ($n = 646$, 77 %). Fem procent av patienterna som påbörjade primärbehandling med botande avsikt fick bara 1 eller 2 behandlingscykler och utvärderades inte för respons. Den 2-åriga kumulativa förekomsten av återfall i CNS hos kurativt behandlade patienter var 2,8 %. För patienter med hög CNS-IPI (4-6) var den 2-åriga frekvensen av CNS-återfall 12 % vid uppskattning med Kaplan-Meiermetoden, men endast 8 % i den kumulativa incidensmodellen som korregerar för andra återfall och dödsfall som konkurrerande händelser. Den 5-åriga kumulativa förekomsten av återfall/refraktär sjukdom i denna befolkningsbaserade studie är lägre än i tidigare publicerade rapporter.



Ola Landgren (New York) hade som vanligt ett imponerande antal presentationer. Bortezomib, lenalidomid och dexametason (VRd) anses vara en av flera standardbe-

handlingar för nyligen diagnostiserade myelompatienter, där ~ 25 % av patienter som behandlats med 8 cykler av VRd uppnår MRD negativitet. Nyligen rapporterades 42 % stringent fullständigt svar (sCR) med användningen av VRd i kombination med daratumumab (VRd-D). Tidigare studier från Olas grupp med 8 cykler carfilzomib 2 ggr/v med lenalidomid och dexametason (bKRd) har visat ~ 40 % MRD negativitet. Därför utvecklades en fas 2-studie med veckodosering av carfilzomib med lenalidomid och dexametason (wKRd) i kombination med daratumumab (wKRd-D). Studien hade följande behandlingsschema: 8 behandlingscykler; 28-dagars cykler med carfilzomib 20/56 mg/m² dag 1, 8 och 15; lenalidomid 25 mg dag 1-21; dexametason 40 mg varje vecka

cykel 1-4, 20 mg efter cykel 4; och daratumumab 16 mg/kg dag 1, 8, 15 och 22 cykel 1-2, dag 1 och 15 cykel 3-6 och dag 1 cykel 7-8. Fyrtioen patienter inkluderades, medianålder 57 år (36-70), och 20/41 (49 %) hade en hög risk FISH/SNP-signatur definierad som

en eller flera av följande: 1q+, t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20) och 17p. Trettio patienter var vid presentationen evaluerbara för MRD, 23/30 (77 %) uppvissade MRD-negativitet, CR/VGPR eller bättre sågs hos 34/35 (97 %). Ingen av dessa patienter är transplanterad. Man noterade ingen

ökad klinisk toxicitet med wKRd-D jämfört med tidigare institutionsstandard för vård dvs bKRd. Dessa lovande resultat har lett till utvecklingen av en stor randomiserad multicenterstudie ("ADVANCE") som utvärderar wKRd-D

i förhållande till fastställd standard. Frekvensen av MRD negativitet är högre än den som sågs i FORTE-studien (Gay et al ASH 2018, ASCO 2019) där 8 KRd+autolog stamcellstransplantation resulterade i 58 % MRD-negativitet, motsvarande för 8 KRd var 54 %.

AML

Kristoffer Hellstrand (Göteborg) rapporterade en uppföljning av en tidigare rapporterad fas 3-studie (Brune et al., Blood 2006; Martner et al., Blood Rev 2013), i vilken 260 patienter med AML i första CR (18-84 år, median 55), som inte var kandidater för allo-gen transplantation, randomiserades till immunterapi med histamindihydroklorid och lågdos interleukin-2 (HDC/IL-2) eller ingen behandling (=kontroll). HDC-komponenten i denna regim syftar till att motverka immunsuppression inducerat av reaktiva syreradikaler, och att förbättra funktionen hos anti-leukemiska lymfocyter, såsom NK-celler och cytotoxiska T-celler. Cykel 1 till 3 omfattade 3 veckor behandling och 3 veckors vila. I cykel 4 till 10 förlängdes perioden mellan behandlingar till 6 veckor. I varje cykel fick patienter i behandlingsarmen HDC 0,5 mg och human rekombinant lågdos IL-2 16400 IE/kg subkutant två gånger om dagen. Median uppföljningstid var 48 månader. Man observerade en icke-signifikant trend mot sämre resultat hos kontrollpatienter som hade krävt > 1 induktion med en liknande trend hos yngre kontrollpatienter (< 60 år). I HDC/IL-2-armen var resultatet klart överlägset hos yngre patienter som hade uppnått CR1 efter 1 vs > 1 induktion. Detta gällde såväl LFS som OS i multivariatanalys som korregerade för potentiella andra faktorer för återfall och död. När

man jämförde resultat mellan behandlings- och kontrollarmar hos patienter som hade uppnått CR1 efter 1 cykel med induktionskemoterapi observerades att LFS för patienter i HDC/IL-2-armen var signifikant överlägsen jämfört med kontroller ($p = 0,01$ i multivariatanalys, $n = 203$). Hos patienter som var < 60 år gamla ($n = 130$), innebar behandling med HDC/IL-2 signifikant förbättrad LFS ($p = 0,0008$ vs kontroll, HR 0,29-0,72) och OS ($p = 0,01$, HR 0,28- 0,75). HDC/IL-2 förbättrade inte LFS eller OS hos patienter som hade krävt > 1 induktionscykel för att uppnå CR1 ($p > 0,5$ vs kontroll) och var inte signifikant fördelaktigt hos äldre patienter.

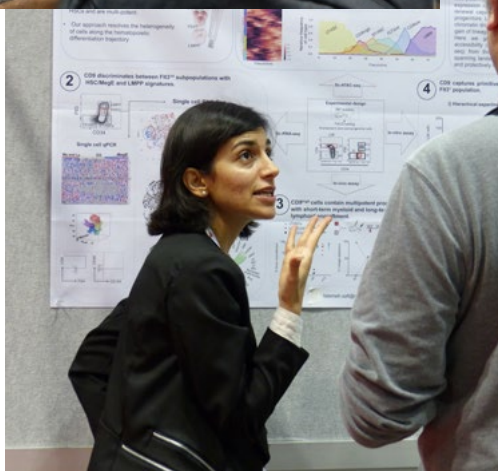
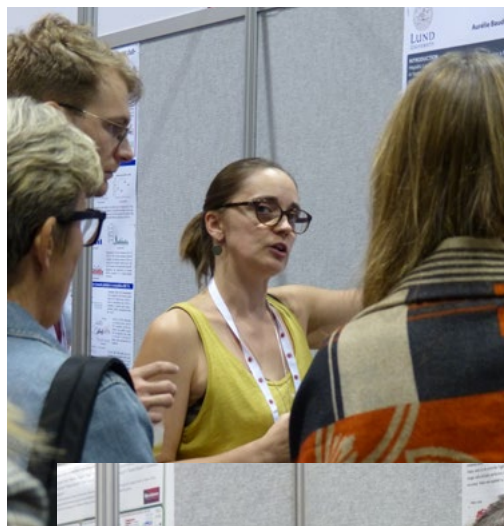
Cellbiologi och leukemimodeller

Marisse Asong (Lund) fokuserar på att fastställa om FLT3 genomgår translokation till cellkärnan vid AML. Celler som uttrycker FLT3 intern tandemduplikationsmutation (FLT3-ITD) visade dominerande cytoplasmatisk lokalisering av FLT3. Dock detekterades en basal nivå av FLT3-ITD också i kärnfraktionen oberoende av ligandstimulering. FLT3-wild type (WT)-receptor var knappt närvarande i kärnan under basala förhållanden. Man kunde verifiera att detekterat FLT3 i kärnan kommer från cellytan. Vidare konstaterades att nukleärt FLT3 fosforyleras till en viss grad, men att receptoraktivering inte krävs för att translokation till kärnan ska ske. Modifiering av proteiner med liten ubiquitinliknande modifierare (SUMO) är en post-translationell modifiering som huvudsakligen observeras hos kärnproteiner.

Eftersom vissa receptortyrosinkinaser kräver SUMOylering för inträde i kärnan undersöktes om detta också gäller FLT3. Det visades att FLT3 i kärnan blir SUMOylet av SUMO-1. Sammantaget visar den aktuella studien en tidigare okarakteriserad post-translationell modifiering och intracellulär lokalisering av FLT3. Dessa data kan eventuellt ge nya ledtrådar för att förbättra målinriktad behandling av sjukdomen. Den kliniska betydelsen ämnar man validera genom att analysera nukleärt FLT3 i AML-patientprover och korrelera detta med patientens resultat.



Aurelie Baudet (Lund) studerar transkriptionsfaktorn Hepatisk leukemifaktor (HLF), ursprungligen identifierad som en del av ett leukemiskt fusionsprotein (E2A-HLF) som orsakar B-lymfoid leukemi hos barn. I musens hematopoietiska system uttrycks HLF starkt i hematopoietiska stamceller och är nödvändigt för att bevara den hematopoietiska stamcellspoolen (HSC). I denna studie undersöktes rollen för HLF i HSC under åldrande och leukemogenes. Gruppen fann att HLF-uttrycket minskade under hematopoietisk differentiering oberoende av ålder. Även om det inte påvisades någon signifikant skillnad i frekvensen av immunofenotypiska HSC i total BM visade åldrade knock-out (KO)-transplantat en bristfällig förmåga att rekonstituera primära mottagare. Hos sekundära mottagare förvärrades defekten ytterligare. Med hjälp av en surrogatmarkör för HSC noterades en tvåfaldig minskning jämfört med WT-kontroller. Förutom sin funktion för frisk hematopoes har tidigare studier antytt att HLF är en nedströms mediator av MLL/AF9 (MA9) leukemiskt fusionsprotein. För att adressera bidraget från HLF till MA9-leukemogenes transplanterades möss med antingen KO- eller WT-BM-härledda c-Kit⁺ -celler som uttrycker MA9-fusionsproteinet. Preliminära resultat visade att HLF inte påverkade latensen för leukemi hos primära mottagare. Emellertid hade KO-leukemiceller en signifikant försenad utveckling av leukemi hos sekundära mottagare. HLF uttrycktes i leukemiceller skördade från primära mottagare, och expressionsnivån visade



en tendens till en ökning i leukemiceller från sekundära mottagare. Således tycks HLF inte vara obligat för leukemisk transformation, men verkar främja utvecklingen av MLL-AF9-leukemi hos möss.

Parashar Dhapola (Lund) arbetar med att karakterisera leukemiska celler som med hjälp av encellsmetoder förblir en utmaning. De konventionella strategierna är när de används för att jämföra normala och leukemiska celler ofta otillräckliga eftersom transkriptomet för de leukemiska cellerna systematiskt har divergerat, vilket resulterar i irrelevant separering av leukemiska subpopulationer från deras friska motsvarighet. Man har utvecklat en ny beräkningsmetod som ingår i ett verktyg som heter Nabo (nabo.readthedocs.io) som har kapacitet att direkt jämföra celler. Nabo kunde identifiera cellidentiteten för sorterade CD19 + B-celler, CD14 + monocyter och CD56 + med en genomsnittlig specificitet högre än 0,98. Dessutom visades det att Nabo kan förutsäga identiteten hos humana HSPC-subpopulationer med samma noggrannhet som kan uppnås med etablerade

celllytemarkörer. Vidare fokuserades på att avslöja heterogeniteten hos hematopoietiska celler från olika stadier av AML. Nabo visade att AML-celler saknade heterogeniteten hos normala CD34 + -celler och saknade celler med HSC-gensignatur. En stor variation från patient till patient hittades där leukemiska celler mappades till olika stadier av myeloida progenitorer. Nabo tycks besitta en förmåga

att avgränsa av leukemi-heterogenitet och identifiera leukemi-initierande cellpopulationer.

Fatemeh Safi (Lund) forskar kring mängden Flt3 på ytan av stamceller där megakaryocyt / erytroid (MegE) -potential är oförenlig med höga Flt3-nivåer. Utveckling

av MegE-linjer är en tidig händelse i HSC-differentiering och MegE progenitorer delar flera cellytmärkare med HSC. En sådan märkare är CD9, som uttrycks starkt på megakaryocytoprogenitorer. För att jämföra CD9- och Flt3-uttryck utfördes FACS-analys av primitiva stamceller. Resultatet visade att CD9^{high} celler berikas i det mest primitiva klustret i Flt3^{int} populationen. Detta validerades vidare i transplantationsanalyser där endast CD9^{high}Flt3^{int} celler rekonstituerade bestrålade mottagare. Långsiktig rekonstitution var emellertid begränsad till lymfoida linjer, medan myeloid engraftment observerades endast vid tidiga tidpunkter och självförnyelseaktivitet saknades. För att utröna den klonala kapaciteten hos CD9^{high} celler designades ett protokoll för att utvärdera potentialen hos enskilda celler att generera B-, Myeloida (My) - och Erytroida (Er) celler in vitro. Under dessa förhållanden var 68 % av kloner som genererades från CD9^{high} celler bipotenta (55 % My B och 13 % My/Er). Däremot var majoriteten av CD9^{low} cells unipotenta (32 % My- och 52 % B-celler). Dessutom var den koloniskapande kapaciteten för CD9^{high} populationen betydligt högre jämfört med CD9^{low} celler. Vid analys av CFU-MK kapacitet sågs Meg potential endast i LT-HSC och CD9^{high} celler. I singelcell klonogena analyser reglerades multipotens inklusive MegE-potential gradvis ned med ökande Flt3-cellytuttryck och minskande CD9-uttryck.

Lars Palmqvist (Göteborg) driver ett projekt vars syfte är att skapa en human cellulär modell av en kromosomtranslokation som vanligtvis finns vid AML hos barn under 24 månaders ålder, translokationen t (7; 12) (q36; p13). Denna translokation har associerats med dålig prognos och leder till en genfusion MNX1-ETV6 men också avvikande MNX1 genuttryck. Dess mekanism för initiering av leukemi

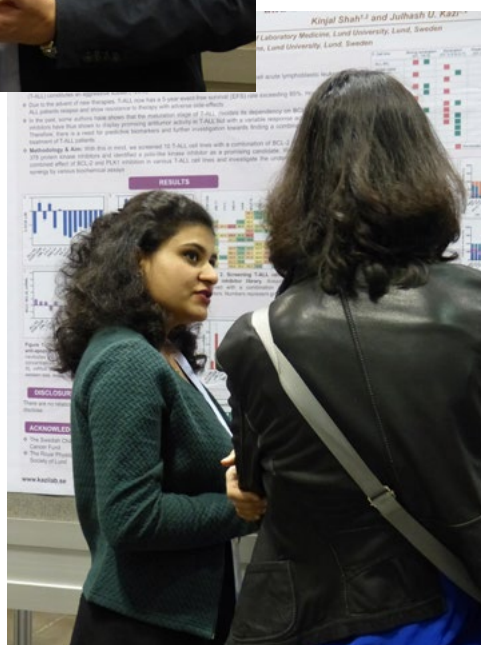
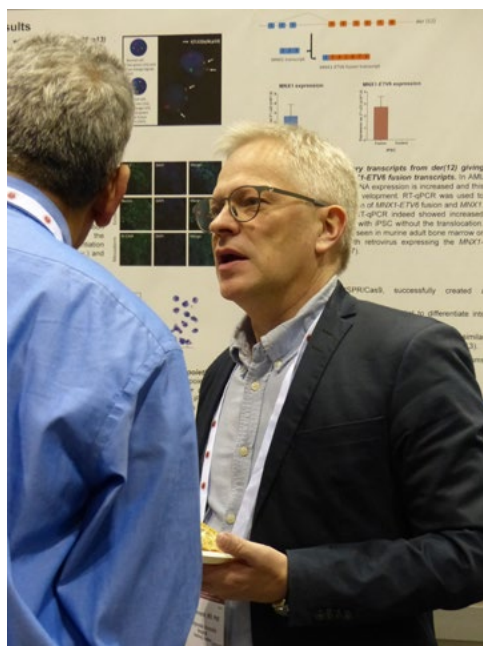
är hittills okänd, främst på grund av brist på en lämplig experimentell modell. CRISPR / Cas9 teknik användes för att rekonstruera genetiken hos t (7; 12) (q36; p13) i mänskliga inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) samtidigt som den genomiska arkitekturen och reglerande element bibehölls. Forskargruppen kunde framgångsrikt generera iPSC med t (7; 12) (q36; p13)-translokationen. Translokationen bekräftades med användning av konventionell karyotypning och FISH, och mRNA-uttrycket av fusionen bekräftades med RT-qPCR. Inga ytterligare kromosomavvikelse sågs. iPSC-linjen

hade potential att differentiera till hematopoietiska stamceller och med genuttrycksmönster som liknar vad som ses i humana AML-prover med t (7; 12) (q36; p13). Introduktionen av MNX1-ETV6-fusionen i dess korrekta genomiska sammanhang kan rekapitulera lokal genreglering, vilket gör den överlägsen modeller som baseras på lenti- eller retroviral introduktion av fusionsgentranskript. Sammanfattningsvis kommer denna skapade cellinje att vara ett värdefullt verktyg för att studera mekanismerna bakom t (7; 12) (q36; p13) AML.

Kinjal Shah (Lund) intresserar sig för T-ALL, en aggressiv typ av barnleukemi. Tack

vara tillkomsten av nya terapier har T-ALL nu en 5-årig EFS som överstiger 85 %. Visserligen återfaller dock fortfarande och visar resistens mot terapi. Det har visats att mognadsstadiet för T-ALL avgör beroende av Bcl-2 / Bcl-xL. Den omogna tidiga formen av T-ALL (ETP-ALL) förlitar sig på Bcl-2 för sin överlevnad medan alla andra stadier av T-ALL och primära patientprover är beroende av Bcl-xL. I detta arbete

screenades 10 olika T-ALL-cellinjer med en kombination av Bcl-2-hämmare och en panel med 378 proteinkinasinhibitorer. "Polo-like kinase inhibitor" (PLK1) identifierades som en lovande kandidat. Den kombinerade effekten av hämning av Bcl-2 med ABT99 och PLK1 av BI-6727 undersöktes i en panel av T-ALL-cellinjer och i en

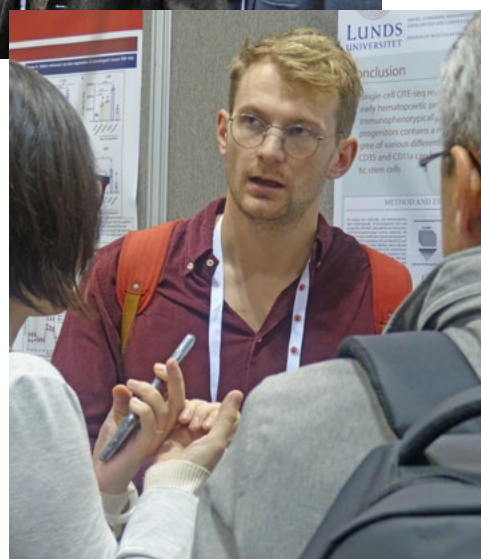
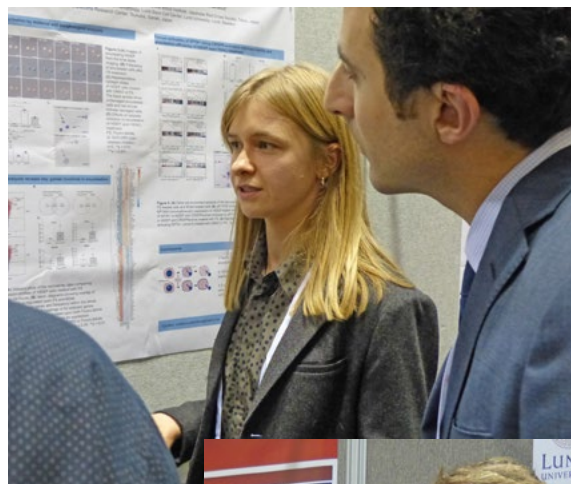


modell av kemoresistent T-ALL-sjukdom. Det visades att känsligheten för T-ALL-cellinjer för ABT-199 i hög grad bestäms av lägre nivåer av Bcl-xL-expression. Vidare visar ABT-199 synergi med PLK-hämmaren. T-ALL-cellinjer uttrycker övervägande PLK1 och därmed förmedlas den kombinerande effekten av ABT-199 och BI-6727 genom den farmakologiska hämningen av både BCL2 och PLK1. För närvarande genereras iRFP-uttryckande T-ALL-cellinjer som kommer att användas för att kontrollera läkemedelseffektivitet in vivo.

Slutligen ämnar gruppen analysera PLK1:s funktion vid leukemi vidare genom att slå ut PLK1 med CRISPR/Cas9-teknik

Svetlana Soboleva

(Lund) utvecklar produktion ex vivo av funktionella röda blodkroppar (RBC) som en potentiell metod för att tillhandahålla RBC för att förbättra den nuvarande bristen på blodprodukter. Immortaliserade humana erytroida cellinjer förväntas vara en alternativ källa för ex vivo produktion av RBC, eftersom dessa celler redan är utvecklade mot den erytroida linjen och fortfarande har en obegränsad tillväxtkapacitet. Men i likhet med erytroida celler som är direkt differentierade från ES/iPS-celler enukleerar dessa celler inte effektivt och orsakar lätt celldöd vid induktion av differentiering. Även efter ökning av enukleation med hjälp av olika kemiska substanser (Fluoro-SAHA och M344) noterades att en stor andel av de enukleerade cellerna var ömtåliga med skadat membran. Tillsats av pan-caspas-hämmare förbättrade viabilitet av enukleerade celler men blockerade också enukleation. Genuttrycksprofilering avslöjade att Fluoro-SAHA och M344-behandlingen vanligtvis inducerade cytoskeletala gener inklusive kinasiner, t.ex. KIF3A, vilket indikerar cytoskeletalt rearrangemang. En av de huvudsakliga erytroidmembrankomponenterna, SPTA1, nedreglerades signifikant medan icke-erytrocytiskt spektrin, SPTAN1, inducerades onormalt. Man genererade därför celler med förbättrad expression av SPTA1 med hjälp av CRISPR-aktiveringssystem. Aktivering av SPTA1-uttryck förbättrade signifikant livskraften hos enukleerade celler med följd att 30 % av



cellerna enukleerades medan skadade celler minskades till mindre än 10 %. Data föreslår således en potentiell metod för att inducera enukleation av immortaliserade erytroida cellinjer, vilket teoretiskt skulle kunna leda till en framtida storskalig ex vivo RBC-produktion.

Mikael Sommarin (Lund) studerar fenomenet att inom de nuvarande state-of-the-art HSC-populationerna saknar 90 % av cellerna stamcellaktivitet, vilket försvårar molekyllär analys av HSC-funktion. I studien utfördes antikroppsscreening som

mätte uttrycket av 340 markörer på mänskligt navelsträngsblod (CB) och benmärg (BM). Kandidatmarkörer som delade HSC-populationen inkluderades i single cell experiment som gav möjlighet att korrelera molekylsignaturen för varje enskild cell med uttrycket av 40 cellyteproteiner i CD34 + och CD34+CD38- populationer av fosterlever, CB, ung och gammal BM. Efter sekvensering klustrades cellerna baserat på molekylsignatur. Fjorton distinkta grupper med HSC-, multipotent progenitor- och tidigt engagerade progenitorprofiler identifierades. Immunofenotypiska HSC (CD38-CD90 + CD45RA-) korrelerade med den molekyllärt definierade HSC-populationen till

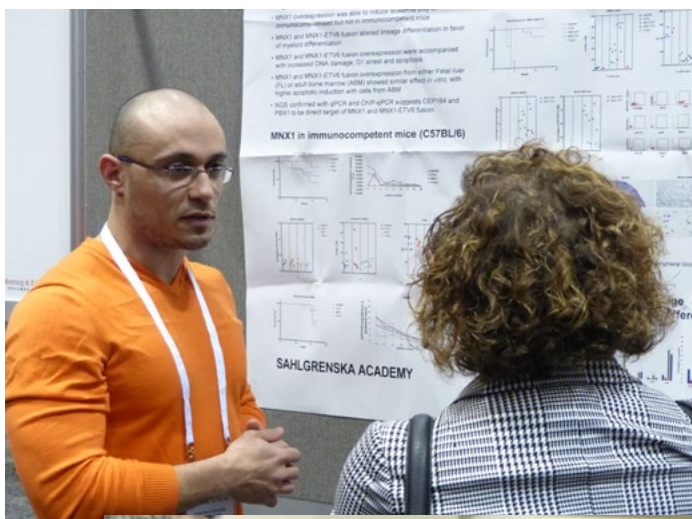
76 %. Man noterade att både CD35 och CD11a korrelerade med differentiering, varvid CD35-uttrycket minskade och CD11a-uttrycket ökade. Dessa två nya HSC-markörkandidater valideras för närvarande funktionellt genom transplantationsanalys. För att jämföra progenitorkompositionen av CD34 + HSPC i olika livsfaser användes ung BM som en baslinjekontroll. Jämfört med ung BM innehöll CB CD34+ celler en högre frekvens av multipotenta stamceller och en minskad andel engagerade progenitorer. Multipotenta stamceller var reducerade bland CD34+ celler från gammal BM med en motsvarande relativ ökning av engagerade progenitorer. Emellertid visade både CB och gammal BM liknande propor-

tioner av molekylärt definierade HSC:er jämfört med ung BM. Dessa resultat indikerar att åldrande orsakar en utarmning av de tidigaste hematopoetiska stamcellspopulationerna medan HSC-poolen förblir intakt.

Ahmed Varaky (Göteborg) har också undersökt undersökt kromosomtranslokationen t (7; 12) (q36; p13). Syftet med denna studie var att utvärdera transformationskapaciteten och molekylära mekanismer för MNX1-ETV6-fusio-

nen och den överuttryckta MNX1 in-vitro och in vivo med användning av murina transplantationsmodeller. Efter transplantation kunde endast fosterleverceller transducerade med MNX1 eller med MNX1-

ETV6-fusion inducera leukemi hos immunkomprometterade möss. När MNX1- eller MNX1-ETV6-transducerade celler transplanterades i immunkompetenta möss sågs ingen leukemiutveckling, när antingen fosterlever eller vuxna benmärgsceller användes för transduktion. Men när immunkomprometterade möss transplanterades med MNX1- eller MNX1-ETV6-fusionsuttryckande celler utvecklade de vanligtvis tecken på sjukdom efter 1-2 månader och uppvisade leukocytos och förhöjda blastceller i blod och benmärg, svår anemi och förstorade mjältar med infiltration av leukemiska celler. MNX1-överuttryck och MNX1-ETV6-fusion, båda egenskaper hos spädbarn med AML med t (7; 12) (q36; p13), inducerade således leukemogena effekter i både fetala leverceller och vuxna benmärgsceller, men kan orsaka en myeloid leukemi endast under immunkomprometterade tillstånd. Detta kan vara av betydelse för den exklusiva förekomsten av denna AML-subtyp hos små barn, med den högsta toppen under de första sex månaderna av livet när immunsystemet är mindre utvecklat.



Cellterapi

Britt Gustafsson (Stockholm) har studerat patienter med akut GI-GVHD. Cirka 50-60 % av dessa patienter svarar inte på steroider och de har då en långsiktig mortalitet mellan 70-90 %.

Deciduastromaceller (DSC), isolerade från placenta, uttrycker en starkare immunsupprimerande aktivitet jämfört med andra källor till mesenkymala stromaceller.

Studien inkluderade 18 vuxna patienter, medianålder 50 (21-72) år och 4 pediatrika patienter, medianålder 5,4 (0,3-14). Histologi bekräftade GVHD grad II-IV. Studien ägde rum mellan 2012 och 2016. Fyra vuxna presenterade med GVHD grad II och fjorton hade grad III. I den

pediatrika gruppen diagnostiserades två patienter med GVHD grad II, ett barn med grad III och ett med grad IV. Tolv patienter var refraktära mot steroider efter > 7 dagar och tio patienter efter > 3 dagar. Därefter gavs DSC mediansdos 1,2 (0,9-2,9) x 10⁶ celler/kg och frekvensen var 2 (1-6) doser/patient med en veckas mellanrum.

Sammanfattningsvis svarade alla patienter på DSC. Fullständig resolution av GVHD sågs hos 16 vuxna patienter och 2 visade partiellt svar vid dag 28. Alla barn uppnådde ett partiellt svar dag 28. Den kumulativa förekomsten av kronisk GVHD var 50 % i både den vuxna och den pediatrika populationen. Nio patienter dog, 3 av återfall, 1 av akut GVHD i kombination med sepsis, 1 av zygomycetesinfektion, 1 av leverinsufficiens, 1 av multiorgansvikt, 1 av kronisk GVHD med obstruktiv bronkiolit, och ett barn dog av cerebral blödning. Totalt sett var fyra års överlevnad 57 % i vuxengruppen och 75 % i den pediatrika gruppen. Randomiserade studier planeras.

Gaucher

Monika Klimkowska (Stockholm) har intresserat sig för Gaucher's sjukdom (GD) som förutom övriga sjukdoms-manifestationer även innebär en ökad risk för plasma-cells (PC) dyskrasi av oklar anledning. Den aktuella studien syftade till att undersöka mönster för PC-distribution i benmärg hos obehandlade GD-patienter, deras kliniska korrelat och utveckling under behandling. Studiematerialet inkluderade BM-prover från 11 tidigare obehandlade GD1-patienter. Efter BM-provtagning började 10 patienter sjukdoms-specifik terapi, där 9 personer fick enzymer-sättningsterapi (ERT) och en behandlades med substrat-reduktions-behandling (SRT).

Proteinprofil identifierade M-protein hos endast 2 personer, med oligoklonal Ig-ökning hos 2 och polyklont Ig hos 3 patienter. Minskade Ig-nivåer hittades hos 2 patienter. Morfologisk BM analys avslöjade multifokala, kompakta till spridda Gaucher-cellinfiltrat hos alla patienter med markant varierande GC-börda. Noterbart hittades plasmaceller i högre frekvens i GC-rika områden, medan områden dominerade av normal hematopoetisk vävnad visade en signifikant lägre plasmacellinfiltration. Hos en patient var PC-nivån diagnostisk för myelom, M-komponenten var 32 g/L, och skillnaden i PC infiltration mellan GC-rika och icke-GC-områden var i hans BM lägre än hos övriga patienter. Uppföljning av BM-prover erhöles hos 5 patienter, 12-14 månader från behandlingsstart. Hos 4 av dessa minskade PC-bördan i GC-rika områden men ökade i områden med dominerande normal hematopoes. Den längsta dokumenterade uppföljningen var hos SRT-patienten (över 6 år) visade en liknande trend. Benmärgen vid GD1 visar alltså en

ökad plasmacellsdensitet, särskilt i områden som drabbats av sjukdomen. Detta fenomen verkar åtminstone delvis modifieras av sjukdomsspecifik terapi, om än i långsam takt. N370S-mutation var associerad med dysimmunoglobulinemi men sammanföll inte med MGUS hos de flesta patienter; oväntat var myelompatienten N370S heterozygot.

Lymfom

Karin Ekström Smedby (Stockholm) rapporterade om utgången för de patienter som Sara Harrysson presenterade. Här undersöktes tidpunkten för återfall, behandlingsintensitet och resultat bland 713 patienter med relaps/refraktärt (R/R) DLBCL. Tidpunkten för progression/återfall klassificerades efter tidsintervall i månader från diagnos (0-12, 12-24, 24+). Behandlingsintensiteten kategoriserades i fyra grupper: intensiv kemoterapi (t.ex. DHAP, ICE, BNP) med avsikt att genomföra ASCT, remission-inducerande kemoterapi (t.ex. GemOx, IME, Benda), palliativ terapi (oral kemoterapi, strålbehandling) och ingen aktiv antitumoral

behandling (t.ex. steroider, bästa stöd-jande vård). I studiepopulationen av 713 patienter (59 % män) var median-åldern vid återfall 71 år (18 till 95) och 61 % hade grad IV-sjukdom. De flesta patienter återföll inom 12 månader (n = 428, 60 %), medan 135 patienter (19 %) återföll från 12-24 månader från diagnos och 148 patienter (21 %) efter 24 månader. Hos patienter ≤ 70 år gavs intensiv kemoterapi med ASCT intention hos 206 av 354 patienter (58 %)

och 124 (35 %) genomgick en konsoliderande ASCT. Remissionsinducerande kemoterapi gavs till 95 patienter (27 %), 22 (6 %) fick direkt palliativ behandling och 31 (9 %) ansågs olämpliga för någon aktiv behandling. Bland patienter > 70 år vid återfall började 63 patienter intensiv kemoterapi (18 %) och 4 (1 %) transplanterades så småningom, medan ytterligare 127 (35 %) fick



remissionsinducerande kemoterapi, 92 (26 %) palliativ behandling direkt och 77 (21 %) ingen aktiv terapi. Den totala överlevnaden i hela kohorten var endast 26 % efter 2 år. Tidpunkten för återfall korrelerade starkt med överlevnad, främst bland patienter < 70 år. Beroende på behandlingsintensiteten varierade resultaten också mer bland unga patienter till förmån för intensiv kemoterapi med avsikt att genomföra ASCT (med 39 % 2-årig OS). Bland patienter > 70 år var resultaten slående dåliga i alla grupper (2-årig OS 23 % eller lägre). Mindre än 60 % av patienterna med R/R DLBCL ≤ 70 år vid återfall kunde således ges kurativt syftande behandling i andralinjen och endast cirka en tredjedel konsoliderades med ASCT (ännu färre bland dem med tidigt återfall). Dessa uppgifter är förstås av värde när man skall prognosticera antalet individer som kan bli aktuella för behandlingar av typ CART.

Ingrid Glimelius

(Stockholm) var med all rätt upprörd vid sin poster. Målet med studien var att beskriva selektionsmekanismer till ASCT vid mantelcellslymfom, och ytterligare beskriva resultatet för transplanterade kontra icke-transplanterade patienter i olika åldersgrupper. Undersökningen omfattade 670 MCL-patienter i åldrarna 22-70 år diagnostiserade 2000-2014 (bland vilka 416 var 22-65 år). Bland patienter i åldern upp till 70 år valdes inte 355 (54 %) till ASCT medan 299 (46 %) fick ASCT i första remission. Bland patienter upp till 65 år valdes 158/416 (38 %) inte till ASCT. Att vara änka, ha lägre utbildningsnivå, äldre ålder vid diagnos, högre komorbiditetsbörda, diagnostiserad under en tidigare kalenderperiod, stadium I-sjukdom och ett lägre MIPI var i univariata analyser förknippade med en minskad chans att erhålla ASCT, medan detta

inte sågs för olika kön, län, sjukhus och födelseland. I justerade analyser av sociodemografiska egenskaper, *minskade att vara ogift* (jämfört med gift) *signifikant oddsen för att få ASCT* (adj. OR = 0,56, 95 % CI: 0,34-0,94). Patienter med någon komorbiditet, CCI 1 (adj. OR = 0,51, 95 % CI: 0,29-0,90) och allvarlig komorbiditet, CCI 2+ (adj. OR = 0,41, 95 % CI: 0,25-0,68) hade också lägre chans att erbjudas ASCT.

För patienter yngre än 60 år vid diagnos var MIPI och stadium i allmänhet lägre i den icke-transplanterade

gruppen och här var inte val till ASCT associerat med sämre OS. För patienter i åldrarna 60-65 år som inte valts ut till transplantation var överlevnaden påtagligt underlägsen jämfört med patienter som genomgick ASCT (p-värde från log rank test = 0.01). En överraskande hög andel patienter (mer än 50 %) behandlades således inte med ASCT som en del av primärbehandlingen. Skälen till att inte väljas till ASCT inkluderade både medicinska och socioekonomiska faktorer, vilket förstås är långt ifrån acceptabelt.

Mohammad Hojjat-Farsangi

(Stockholm) har tidigare rapporterat att hämning av receptortyrosinkinas ROR1 med en ROR1-hämmare upphävde nedströms kinasaktiviteter samt inducerade apoptos av KLL-celler. En andra generationens ROR1-hämmare (KAN0441571C) har syntetiserats i syfte att binda till ROR1-TK-domänen och hämma ROR1-signalering. Syftet med denna studie var att undersöka uttrycket av ROR1 i DLBCL-celler och i patientprover från olika stadier av DLBCL samt effekter av KAN0441571C på överlevnad av DLBCL-celler och ROR1-sig-

nalering. ROR1-uttryck observerades signifikant oftare hos patienter med avancerad sjukdom (Richtertransformation, transformerat follikulärt lymfom och refraktärt DLBCL) jämfört med mindre avancerad sjukdom (relaps eller de novo DLBCL, $p = 0,0001$). Vid primärt refraktärt och relapserande DLBCL var 5-årig överlev-



nad 45 % hos ROR1-patienter (n = 17) medan hos ROR1 + -patienter (n = 16) var motsvarande siffra < 10 % (p = 0,0335). KAN0441571C inducerade en dosberoende cytotoxisk effekt i alla ROR1 + DLBCL-cellinjer (EC50 = 50-100 nM). EC50 för venetoklax i ROR1 + DLBCL-cellinjerna varierade mellan 100 och 500 och motsvarande var 5000 - 10000 nM för ibrutinib. I jämförelse med venetoklax inducerade KAN0441571C en liknande eller signifikant högre cytotoxisk effekt. KAN0441571C och venetoklax verkade vara den mest lovande läkemedelskombinationen som närmade sig 100 % avdödande vid EC50-dosen för varje läkemedel. Zebrafiskembryon transplanterade med OCI-Ly3-cellinjen behandlades under 3 dagar med KAN0441571C. Inga toxiska effekter av läkemedlet kunde noteras. En signifikant dos och tidsberoende minskning av tumörområdet noterades. KAN0441571C kan vara en ny läkemedelskandidat som behöver ytterligare undersökningar i kombination med andra riktade läkemedel vid DLBCL.

Ulf-Henrik Mellqvist (Borås) presenterade data från **Per-Ola Anderssons grupp**. Cell-of-origin (COO) -konceptet, baserat på gennuttrycksprofilering (GEP), som indelar DLBCL -patienter i germinal center B-cell (GCB) eller aktiverade B-cell (ABC) subtyper, är en väl etablerad underklassificering där ABC-patienter har en sämre överlevnad. Kännetecknande för ABC-typen är konstitutiv aktivering av NF- κ B, ofta på grund av mutationer i B-cellreceptorns (BCR) signalväg. Detta har varit grunden för att lägga till nyare läkemedel, såsom bortezomib, ibrutinib eller lenalidomid, till R-CHOP för ABC-patienter. Ingen av dessa kombinationer som studerats i fas III-studier har emellertid visat någon klinisk fördel. I denna studie har man studerat möjliga skillna-

der i globalt proteinuttryck mellan ABC- och GCB DLBCL-subtyper med kvantitativ proteomik. Totalt 213 vuxna DLBCL-patienter från Västsverige som diagnostiserades mellan 1/1 2004 och 31/12 2016 ingick. Alla patienter erhöll immunokemoterapi (R-CHOP). COO bestämdes och från vävnadsprover utfördes en proteomisk analys. De differentiellt uttryckta proteinerna analyserades, för signalväganalys användes Reactome-databasresursen,

och för potentiellt läkemedelspåverkbara proteiner användes Human Protein Atlas webbplats som innehåller proteininformation för nuvarande FDA-godkända läkemedel riktade mot 672 separata humana proteiner. Sammantaget kunde 3078 proteiner identifieras hos alla patienter och 793 proteiner uttrycktes differentiellt (p < 0,05) mellan ABC- och GCB-patienter. Av dessa överuttrycktes 410 proteiner i ABC-gruppen. Bland de mest uttryckta proteinerna fanns flera välkända ABC-associerade proteiner (såsom IRF4/MUM1, HSP90B1, CCDC50

och STAT3) utöver ett stort antal proteiner som tidigare inte beskrivits vid ABC DLBCL, t.ex. neudesin, BLNK, MPST, BPGM, SUB1, SP140, PCK2, PARP4, SRP54, SRP68, SRP72, TRPV2, IGF2R och FGD2. De mest anrikade signalvägarna var immunsystem, interferon-signalering, antigenbearbetning och nedmodulering av cellytereceptorer. Ett intressant fynd var att 16 proteiner som överuttrycks i ABC-gruppen kan vara potentiella läkemedelsmål för ett FDA-godkänt läkemedel, t.ex. hög affinitet immunoglobulin gamma Fc-receptor I, CD47, HDAC2, ELANE och kolanhydraz 1. Även om funktionella studier som är inriktade på enskilda protei-

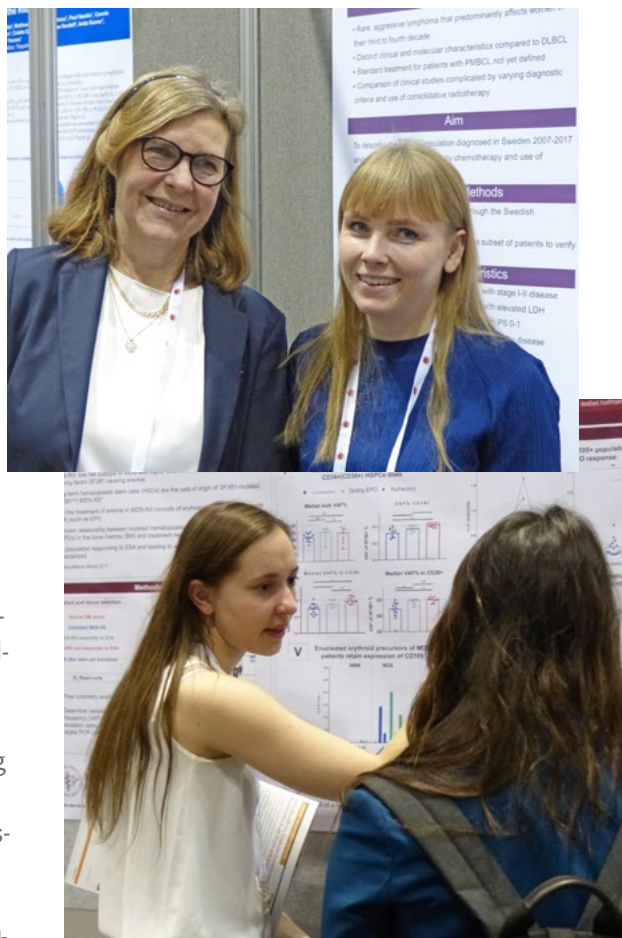
ner och proteininteraktioner behövs för att utvärdera en potentiell klinisk effekt, avslöjar resultaten nya proteiner hos ABC DLBCL-patienter som kan vara potentiella mål lämpliga för nya läkemedel.

George Rassidakis (Stockholm) utforskar ALK + anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL) som ofta bär t (2; 5) vilket resulterar i överuttryck av NPM-ALK-oncoproteinet, som aktiverar många onkogena vägar. JAB1 (c-Jun-



aktiveringsdomänbindande protein-1), ursprungligen upptäckt som en c-Jun-co-aktivator, representerar den femte komponenten i ett evolutionärt högkonserverat proteinkomplex med 8 underenheter, benämnd COP9-signalosom (CSN). JAB1/CSN5-genen fungerar som onkogen vid cancer genom flera mekanismer inklusive cellcykelkontroll via CDK-hämmaren p27. JAB1/CSN5 är också involverad i immun "check point" reglering genom PD-L1-stabilisering genom hämning av PD-L1-proteasomal nedbrytning. Nyligen rapporterade gruppen att proteinnivåerna för JAB1/CSN5 är de högsta vid ALCL jämfört med andra perifer T-cellslymfom (PTCL) och korrelerar signifikant med PD-L1-nivåer. I denna studie var hypotesen att NPM-ALK kan reglera JAB1/CSN5-uttryck och därmed bidra till cellproliferation såväl som PD-L1/PD1-immun "check point" reglering.

JAB1/CSN5 uppreglerades substantiellt i Ba/F3-NPM-ALK- och Ba/F3-EEF1G-ALK-kloner jämfört med fader- eller kontroll Ba/F3-MIG-kloner. JAB1/CSN5-uppreglering var associerad med hög STAT3-aktivering och ökad PD-L1-genuttryck i detta system. Omvänt var hämning av ALK-aktivitet associerad med STAT3-deaktivering och minskade proteinnivåer av JAB1/CSN5 och PD-L1 i ALK + ALCL-celler. SCID-beige möss som erhöll JAB1/CSN5-shRNA-kloner visade signifikant fördröjning i tumörutveckling och längre överlevnad jämfört med kontrollmöss, vilket var förknippat med signifikant minskade PD-L1-proteinnivåer och p27-uppreglering i tumörcellerna. Behandling av mössen med ceritinib, en potent nästa generations ALK-hämmare, resulterade i betydande tumörnekros efter 72 timmar och minskade tumörstorleken dag 7 efter behandlingen. Vid tidigare tidpunkter observerades deaktivering (defosforylering) av ALK-kinas och STAT3 i de ceritinib-behandlade mössen, som var kopplat till varierande lägre nivåer av JAB1/CSN5- och PD-L1-proteiner jämfört med kontrollmöss.



Tove Wästerlid (Stockholm) hade i år intresserat sig för primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL), en aggressiv sjukdom som främst drabbar yngre kvinnor och står för cirka 2 % av alla non-Hodgkin lymfom. Den optimala behandlingsstrategin för vuxna patienter med PMBCL är inte definierad. Under den studerade perioden registrerades 161 patienter med en PMBCL-diagnos i svenska lymfomregistret, varav 58 % var kvinnor. Medianåldern var 37 år (18-85). Beträffande prognostiska faktorer presenterade 66 % med stadium I-II-sjukdom, 89 % med

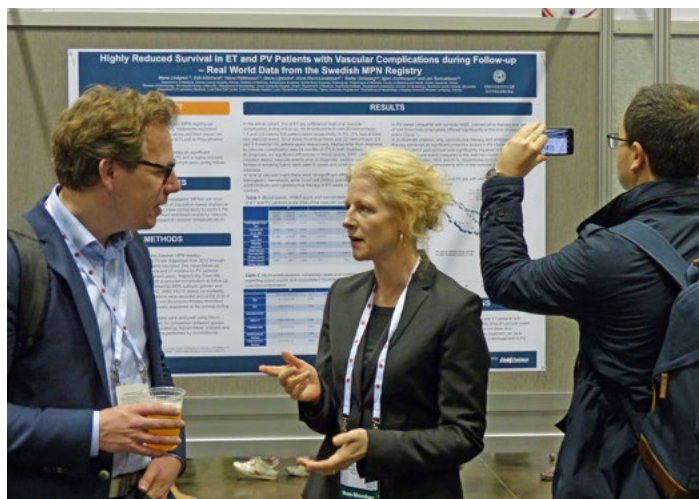
förhöjt LD och 8 % med performance status 0-1. Behandlingsinformation fanns tillgänglig för 137 (85 %) patienter. Den vanligast administrerade regimen var R-CHOEP-14 (n = 76, 55 %). Sexton (12 %) erhöll R-Hyper-CVAD, 36 (26 %) R-CHOP-14/21, 8 (6 %) DA-EPOCH-R och 1 (1 %) R-VACOP-B. Bortsett från ålder var patientegenskaper lika mellan de olika regimerna. Användning av konsoliderande RT var liknande för alla regimer och applicerades endast till 22/137 (16 %) av alla patienter. Patientegenskaperna för patienter med/utan RT var likartade. Två års OS för alla patienter var 89 %, 78 % med R-CHOP-14/21, 75 % med DA-EPOCH-R, 96 % med R-CHOEP och 100 % med R-Hyper-CVAD. Två-

årig OS för patienter som fick RT var 91 % jämfört med 90 % för patienter som inte fick RT. I en multivariat analys justerad för ålder med R-CHOEP som referens var HR för behandling med R-CHOP 3,6 (p = 0,05), och med DA-EPOCH-R 4,6 (p=0,08). Överlevnaden var således uppmuntrande för PMBCL-patienter, varav majoriteten hanterades utan RT. RT associerades inte med en överlevnadsfördel i denna befolkningsbaserade serie.

MDS

Isabel Hofmans (Stockholm) studie syftade till att kartlägga klonal dynamik av muterade och vildtyp HSPC under steady state och ESA-behandling. Uttrycksmönster för mogna CD38 + progenitorer, common myeloida

progenitorer (CMPs), granulocyt-macrophag progenitorer (GMPs) och megakaryocyt-erytroida progenitorer (MEPs) följde mestadels publicerade mönster med CD10⁵-uttryck som förväntat i en undergrupp av MEP. Omogna CD38-HSC bör vara negativa för CD10⁵-ytmarkören, men det bekräftades ett mycket lågt uttryck i CD34 + CD38- compartment (median 0,15 %) i normala BM-prover och en liknande frekvens vid MDS-RS med stabil anemi (median 0,17 %). I MDS-RS BM-prover tagna under svar på ESA ökade emellertid populationen CD34+CD38-CD10⁵+ upp till 13 gånger (intervall 2 - 13; n = 4). Intressant nog återvände denna population till den låga basnivån, liknande normal BM, när patienterna blev refraktära mot ESA. Medan SF3B1-mutationsbörda i totala mononukleära BM-celler inte korrelerade med graden av anemi eller behandlingsbehov, var VAF i CD34+ celler signifikant lägre hos patienter med stabil anemi jämfört med de med behandlingsbehov ($p < 0,01$). Ett liknande mönster observerades i mogna CD34+CD38+ populationer CMP, GMP och MEP ($p < 0,05$). Hos patienter som svarade på ESA-behandling, var den erytroiddbundna MEPCD10⁵ + -populationen generellt fullständigt muterad, medan mutationsbördan i den expanderande avvikande CD34 + CD38-CD10⁵ + -populationen var mycket lägre hos flera patienter. Avvikande uttryck av CD10⁵ hittades också i mogna erytroblastpopulationer från ESA-svarande MDS-patienter. Resultaten visar alltså en dålig diskriminerande effekt av SF3B1-mutationsbörda i total BM som rutinemässigt bedöms i kliniken, medan SF3B1 VAF i definierade CD34+ HSPC-populationer visar ett starkt samband med behandlingsbehov. Expression av ytmarkören CD105 identifierar en omogen CD34+CD38- BM-population som expanderar under erytroidt svar på ESA-behandling.



MPN

Marie Lindgren (Kalmar) presenterade en studie från svenska MPN gruppen som glädjande omnämndes på educational session om MPN som särskilt kliniskt viktig. 922 ET och 763 P-patienter diagnostiserade från januari 2010 till september 2015 med en uppföljning på 3 eller 6 år inkluderades. Patienter med en vaskulär komplikation

tilldelades en kontrollpatient matchad för MPN-subtyp, kön och ålder. Blodvärden, EPO och JAK2_{V617F}-mutationsstatus vid diagnos registrerades, liksom ko-morbiditet, rökvanor och vaskulära komplikationer före diagnosen. Vid tidpunkten för vaskulär komplikation undersöktes cytoreduktion, anti-trombotisk behandling och blodvärden. Vid diagnos var ET- och PV-patienter med komplikationer äldre jämfört med hela ET- och PV-kohorterna, medelålder 73 respektive 65 år vid ET ($p < 0,001$), 73 och 68 år vid PV ($p < 0,001$). Inga signifikanta skillnader i blodvärden, EPO, JAK2_{V617F}-mutationsstatus eller vaskulära händelser före diagnosen sågs jämfört med hela kohorterna. Inte heller skiljer sig kardiovaskulära riskfaktorer eller rökvanor. 71 ET-patienter (8 %) fick minst en vaskulär komplikation under uppföljningen, 49 tromboemboliska och 22 hemorragiska; 1,4 respektive

0,6 händelser/100 patientår. Mediantiden från diagnos till vaskulär komplikation var 24 månader (0-71). Vid tidpunkten för händelsen fanns inga signifikanta skillnader i Hb, EVF eller TPK mellan grupperna. Det genomsnittliga antalet vita blodkroppar var $9,1 \times 10^9/L$ i komplikationsgrup-

pen jämfört med $7,1 \times 10^9/L$ bland kontroller ($p = 0,063$). En frekvent användning av cytoreduktiv terapi och/eller antitrombotika kan ha bidragit till en brist på skillnad mellan behandlade och obehandlade patienter vid ET. 81 (11 %) av PV-patienterna hade minst en vaskulär händelse efter en mediantid på 24 månader (0-89), 59 av dessa tromboemboliska och 22 hemorragiska; 2,5 respektive 0,9 händelser/100 patientår. Vid tidpunkten för vaskulär händelse var medel LPK $13,5 \times 10^9/L$ jämfört med $9,6 \times 10^9/L$ hos kontroller ($p < 0,001$). Inga signifikanta skillnader hittades i Hb, EVF eller TPK. Cytoreduktiv terapi gavs till 51 % av komplikationspatienter jämfört med 79 % av kontrollerna ($p < 0,001$). Liknande skillnader hittades i användning av anti-trombotisk profylax; 86 % jämfört med 99 % ($p = 0,007$). I multivariatanalys förblev endast cytoreduktiv terapi (OR 0,26, $p = 0,001$) och antitrombotisk terapi (OR 0,10, $p = 0,043$) signifikanta faktorer som skyddade mot trombos. Noterbart är att den uppskattade 5-åriga överlevnaden försämrades signifikant hos ET-patienter som drabbades av en vaskulär

händelse jämfört de matchade kontrollerna utan vaskulär komplikation, 65 % jämfört med 81 % ($p = 0,020$). Dessamma sågs vid PV, 60 % jämfört med 85 % hos kontrollerna ($p < 0,001$). Detta fynd visar tydligt att cytoreduktiv behandling i sig är skyddande vid PV och understryker den negativa effekten av underbehandling vid PV. Studien är precis publicerad on-line i Eur J Haematol med **Erik Ahlstrand** (Örebro) som försteförfattare.

Myelom

Sandro Bräunig

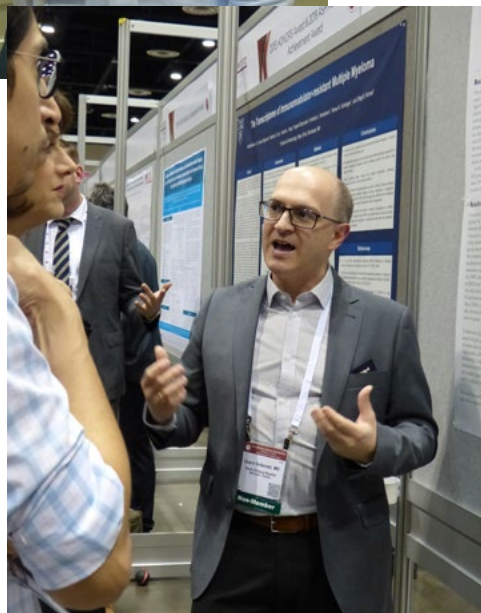
(Lund) undersöker mikromiljön i benmärgen som tros spela en viktig roll i plasmacellstillväxt, migration och överlevnad främst via cytokinsekretion och cellcellinteraktioner. Endotelceller (EC) är en viktig komponent i benmärgsmikromiljön, de reglerar trafficking och homing av hematopoietiska progenitor- och stamceller. Vid MM har ökad benmärgsangiogenes och rekrytering av endotelprogenitorer till benmärgsnischen rapporterats. Det specifika EG-bidraget till myelompatogenes är emellertid ännu inte känt. Denna studie syftade därför till att undersöka transkriptomförändringar i prospektivt isolerade benmärgs-EC från MGUS- och MM-patienter för att identifiera möjliga sjukdomsstadierelaterade förändringar. Gruppen påvisade differentiellt uttryckta gener i 8 kluster, och avslöjade två särskilt intressanta uttrycksmönster. Ett kluster (nr 4) innehöll 102 gener som var högre uttryckta bland friska kontroller med lägre expression vid MGUS och lägsta uttryck i MM-prover. Dessa gener återspeglar således nedregleringen under progression från en frisk benmärgsmikromiljö till ett reducerat uttryck vid MGUS och ytterligare nedreglering efter progress till MM. Ett annat kluster (# 6) visade det motsatta mönstret, med 105 gener som var låga eller inte uttryckta hos friska kontroller medan uttrycket var högre vid MGUS och

högst hos MM. Kluster 4 visade ett stort antal nedreglerade transmembrangener. Sex gener i major histocompatibility complex identifierades vilket kan indikera en möjlig immunmodulerande effekt vid sjukdomsprogression. Vidare identifierades inom kluster 4 ett kluster av gener involverade i celladhesion och receptorbinding. Kluster 6 visade en grupp av 6 gener från den melanomassocierade antigen (MAGE) -genfamiljen som var uppreglerade med sjukdomsprogression. MAGE-gener som tillhör cancer-testis-gruppen av germline gener har

tidigare rapporterats vid vara involverade i MM patogenes, och plasmacells MAGE-uttryck har associerats med kemoterapiresistens. Vidare innehöll kluster 6 ett stort antal extracellulära matrixgener och gener för proteiner med en extracellulär region, antydande en differentiell mikromiljökomposition vid MM-utveckling.

Ljupco Veskovski (Borås) har använt en inom hematologin relativt ny teknik sk "metabolomics", där molekyler med låg molekylvikt detekteras i kroppsvätskor eller vävnader. Tekniken har använts för diagnostik och prognos vid olika cancerformer. Eftersom metabolomet är den slutliga nedströmsprodukten av de metaboliska processerna i organismen, kan den vara mycket representativ för en sjukdoms fenotyp. I denna studie ville man undersöka den metaboliska profilen hos MM-patienter behandlade med ASCT, med det primära syftet att bestämma om möjliga skillnader kunde korreleras till kliniskt resultat. MM-patienter från två svenska regioner, Skåne och Västra Götaland, diagnostiserade

från januari 2006 till dec 2016, identifierades. Patienter med lagrat serum från diagnos i nationella myelombiobanken som genomgick ASCT som en del av den första linjens terapi ingick. Totalt inkluderades 201 patienter. Som förväntat skilde PFS efter ASCT sig väsentligt mellan ISS-grupperna. Man fann att patienter med ISS stadium III hade en signifikant annan metabolomprofil än



patienter i stadium I. Bland de mest urskiljande metaboliterna var t.ex. aminosyrorna valin, alanin, glutamin och leucin som var högre i ISS I-gruppen. Intressant nog hade stadium I-patienter en helt annan lipidprofil. De hade signifikant högre nivåer av apolipoproteiner A1 och A2, den totala kolesterolnivån och i de flesta HDL- och LDL-huvudfraktioner jämfört med stadium III-patienter. Vidare hade IgA-patienter en annan metabolomprofil jämfört med IgG-patienter, där t.ex. nivån av N-acetylerade aminosyror var högre hos IgA-patienter. Det upptäcktes ingen metabolomisk korrelation med kön, respons eller cytogenetik med hög risk. Ett visst metabolomiskt mönster kan således återspegla en mer aggressiv sjukdom och också ge potentiell information om olika värdfaktorer som är viktiga för sjukdomens gång. Tillsammans skulle dessa resultat kunna utgöra en bas för framtida metabolomstudier av MM-biologin.

TTP

Henrik von Horn (Stockholm) (Stockholm) har utvärderat om en ny semikvantitativ metod, TECHNOSCREEN, kan användas som en screeningsmetod för att förkor-

ta tiden för diagnos av TTP. Gruppen analyserade 43 oidentifierade prover med känd ADAMTS 13-aktivitet, som inkluderade 20 prover med en ADAMTS13-aktivitet < 10 %. Den nya screeningmetoden jämfördes med be-

fintlig ELISA teknik. Metoderna är baserade på inkubering av patientplasma med von Willebrand-fragment och specifika antikroppar mot klyvningsfragment. Resultaten visade god överenskomst mellan den befintliga ELISA metoden och den nya TECHNOSCREEN metoden. Känsligheten var 100 % och specificiteten 71 % om ELISA används som gyllene standard. I maj 2019 introducerades TECHNOSCREEN-metoden som en första analys i kliniken. Detta har resulterat i snabbare diagnos och har sparat tid på labora-

toriet. TECHNOSCREEN-analysen tar cirka en timme att utföra jämfört med cirka 5 timmar för ELISA. Analysen utförs fn vardagar. För att exakt kvantifiera ADAMTS13-aktivitet eller detektera närvaron av antikroppar utförs ELISA ungefär en gång i veckan.

Jan Samuelsson



Nya medlemmar

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

Ordinarie: Maria Andersson, Karolinska Universitets-sjukhuset, Sara Kinert Motala lasarett, Björn Nilsson Helsingborgs Lasarett, Anne Peters Skaraborgs sjukhus, Paula Qviberg Sös, Camilla Trinh Östersunds sjukhus, Joel Wiggh Karolinska Universitetssjukhuset.

Associerade: Erik Fromm Incyte Biosciences Nordic AB, Carina Swing Ssk Nyköpings lasarett, Emelie Widén Akimbo Medical.

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

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**[®]
ixazomib kapslar

*NINLARO + lenalidomid + dexametason vs placebo + lenalidomid + dexametason ** För patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom.

¹PFS 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:** 16 september 2019.

MDS forskning på MSKCC



För att bjuda på lite variation bland alla reserapporter från ASH kommer jag berätta om mitt forskningsutbyte under hösten på Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) i New York.

Det pågår ett stort arbete internationellt under ledningen av Elli Papaemmanuil och Elsa Bernard på MSKCC som syftar till att utveckla det nya riskbedömnings-systemet IPSS molecular för MDS i vilken gensekvenseringsanalys via New Generation Sequencing ingår. I det syftet har DNA från 3300 patienter sekvenserats genom high throughput targeted capture sequencing på MSKCC. Sverige har bidragit med flest prover och utgör ungefär en tredjedel av den totala kohorten. Proverna från svenska patienter har insamlats främst via MDS biobanken på Karolinska men också via Nationella Biobanken för MDS. Som doktorand i Eva Hellström-Lindbergs grupp på Karolinska institutet är jag ansvarig för den svenska delen av International Working Group (IWG)-projektet. Det kändes därför naturligt att planera en längre vistelse i Papaemmanuils laboratorium för att fördjupa mina kunskaper i bioinformatik och genomics samt hjälpa till att föra de relaterade forskningsprojekten framåt.

Totalt var jag två månader i gruppen på MSKCC. Elli Papaemmanuils lab består av cirka 20 medarbetare, främst bioinformatiker och ingenjörer, men också enstaka läkare som delar sin tid mellan labbet och det kliniska arbetet på MSKCC. För mig som kliniker utan bioinformatikbakgrund var steget stort för att lära mig att analysera våra upprättade databaser genom programmering. Första hälften av min vistelse gick åt att lära mig Jupyter-programmet och "R"-språket, vilket är avgörande för att kunna analysera våra data i dataprogrammet R. Genom att ta en onlinekurs och tack vare en bioinformatisk kompetens i världsklass i labbet, kunde jag få kontinuerlig hjälp vilket möjliggjorde en väldigt snabb upplärning i språken, programmen samt arbetssättet. Andra hälften av vistelsen utgjordes främst av analys av det svenska

datasetet (som är en delstudie i det större arbetet) där vi tittar närmare på det prognostiska värdet av transfusionsintensitet kombinerad med mutationsanalys hos patienter med låg-risk MDS.

Under hela min vistelse fick jag dessutom lära mig otroligt mycket om DNA/RNA-sekvenseringstekniker och det arbetssätt som krävs för att hantera stora datamängder. Parallellt med det fick jag också möjlighet att delta i MSKCC helt fantastiska utbud av föreläsningar från internationella experter inom hematologi och relaterade ämnen. Till sist hann jag även spendera lite tid med kollegan Kelly Bolton som tillsammans med Ross Levine startade upp "CHIP"-kliniken på MSKCC (CHIP; Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). Syftet med den verksamheten är att följa patienter med högrisk klonal hematopoies (Bolton et al., *Managing Clonal Hematopoiesis in Patients With Solid Tumors*, JCO 2019). De flesta av dessa patienter har eller har haft en icke-hematologisk cancer. Patientmaterial har samlats in inom ramen av MSK-IMPACT studien hos båda icke-behandlade och behandlade patienter. Studien bekräftar att CHIP förekommer oftare hos behandlade patienter, särskilt de som exponerats för strålning, platinium- och toposimeras II inhibitorer-baserad behandling med en viss doseffekt (Bolton et al., *Oncologic therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis*, BioRxiv 2019)

Min vistelse i New York har varit en otrolig lärorik och produktiv upplevelse. Jag vill därför tacka SFH och min handledare Eva Hellström-Lindberg samt Elli Papaemmanuil som har gett mig förutsättningar för att genomföra min ovärderliga vistelse på MSKCC.

Maria Creignou, ST-läkare
Karolinska universitetssjukhuset

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 dositreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 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



Etioapienresa med Svensk förening för narrativ medicin

I november 2019 arrangerade Svensk förening för narrativ medicin (SFNM) en resa till Etiopien. Valdemar Erling, hematolog på Sahlgrenska och leader för SFNM, bodde 5 år i Etiopien som barn och har varit där flera gånger efteråt. Han tog oss med på en spännande resa. Vi var 13 läkare, en biologilärare och en psykoterapeut som var med, en salig blandning av kardiologer, intensivmedicinare, onkologer, allmänläkare, psykiater och tre hematologer; Valdemar Erling, Mikael Lisak och Hege Garelius, alla tre från Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Narrativ medicin lägger fokus på att ta vara på patientens berättelse, och syftet med denna resa var att se hur medicinen fungerar i ett land med helt andra förutsättningar i Sverige, och vad vi kan lära av det.

Vi landade i Addis Ababa på kvällen, och åkte direkt till jazzklubben Findika där vi mötte ett gäng musiker och dansare som spelade modern etiopisk musik med en vitalitet som var enorm. Det var en boost in i den etiopiska kulturen.

Nästa dag började våra besök till olika sjukhus. Vi åkte i två minibussar, med Selamyihun (Selam i praktiken) som

chaufför och guide. Trafiken och infrastrukturen är ett kapitel för sig, med få och tungt trafikerade huvudvägar, en bilpark där 95 % av bilarna är Toyota i varierande åldrar och skick. Jag är övertygad om att bilar som Bilbesiktningen avlivar återuppstår på mystiska vägar i Afrika och lever åtminstone i 20 år och 50 000 mil till där. Bussar är för få och överfulla, det finns en järnvägslinje runt Addis. Taxibilar är överallt, och vi försökte dom ett par gånger med hjärtat i halsen och knäppta händer.

Vi besökte Nordic Medical Clinic som har varit igång sedan 2014, ett privat initiativ som driver ett litet privat sjukhus med betalande patienter som huvudgrupp, men

där mindre bemedlade också får vård. Allt överskott går tillbaka till sjukhusets drift. Pga osäker tillgång på vatten och el hade man grävt en egen brunn och installerat en egen generator. Det var det enda stället vi var på som hade elektroniska journaler.

På söndagen var vi på en evangelisk kristen gudstjänst, med en proppfull kyrka där man trycktes in på en kyrkbänk som redan var full. Roligt att få vara med på detta. Senare åkte vi upp på ett berg som heter Entoto, där den förste kejsarens palats låg och där man hade en stor ortodox kyrka och ett litet museum. Vi besökte också Etnografiska museet med resterna av Lucy som levde för 3,2 milj. år sedan och det gamla palatset till kejsare Haile Selassie.

Resten av veckan var vi på olika institutioner. Vi var på ALERT, ett stort leprasjukhus, nu med en stor dermatologisk verksamhet och fokus på rehabilitering. Jag fick vara med en hudläkare som vistade oss runt på en poliklinik full med patienter, en läkare hade ett skrivbord och en sjuksköterska till sin hjälp. Journalen var korta anteckningar. Patienten undersöktes, man tog på sig en handske om man skulle röra vid något. Inte alla kontor hade möjlighet för handtvätt. Men konsultationen gick lugnt, men effektivt till väga, bedömningarna verkade vara bra. Patienterna fick gratis medicin om de inte kunde betala för sig. Köerna av patienter slingrade sig utanför läkarkontoret och utanför apoteket. Ingen stress, man väntade tålmodigt på sin tur. Och nu har jag sett leprapatienter, de hade ett eget gratis behandlingsprogram för dem.



Nästa dag fick vi besöka ett akutsjukhus, där de gjorde triagebedömningar och fördelade patienterna till röd, orange, grön och blå zon. Alla patienter hade en eller två anhöriga hos sig. Jag är osäker på vilken omvårdnad patienterna fick av personalen, det såg ut som om det var anhöriga som stod för den biten. Det var fullt, med mina ögon lite kaotiskt, men med bra bedömningar och mycket av de samma mediciner som vi använder. Men jag skall sluta klaga på vår akut här efter vad jag såg där.

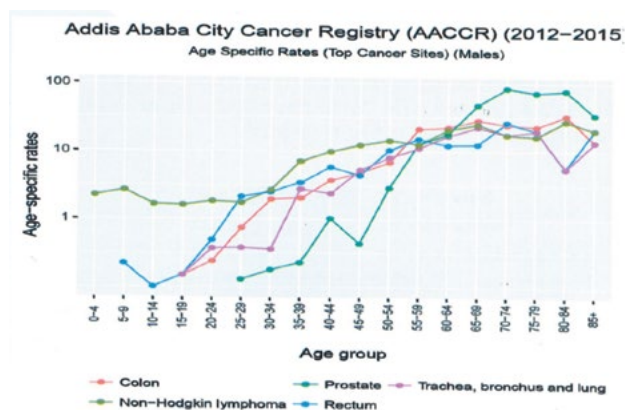
Sen var det tid för att följa med till cancerkliniken. En deltagare på resan, Alice Rosén som jobbar som onko-

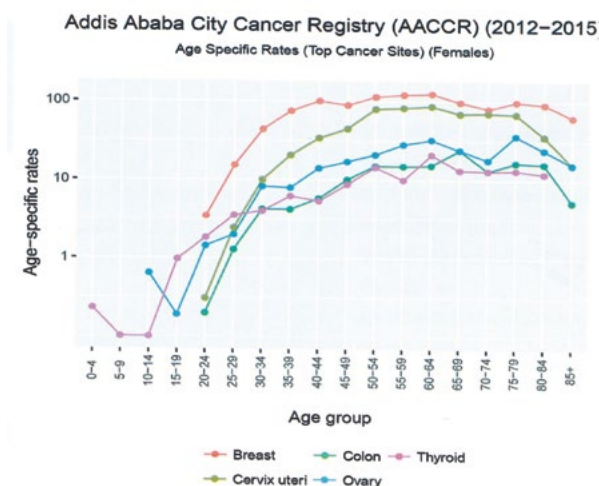
log på Södersjukhuset, har ett forskningsprojekt på livskvalitet för patienter med permanenta stomier tillsammans med en colorektalkirurg i Addis. Vi blev ledd till ett litet rum i en låg byggnad bredvid sjukhuset, där det var fullt av flyttlådor. Det visade sig att de fick leverans av stomimaterial från en sjuksköterska i Norge, och från en amerikansk kontakt. Varje måndag finns det volontärer som ger 4-5 stomipåsar till patienterna - och det skall räcka i 4 veckor... Sköterskan från Norge sa att de stomipåsar hon skickar annars skulle ha hamnat i restavfall.

Vi var också och hälsade på Hamlin Fistula Hospital, ett privat sjukhus grundad av två australiensiska doktorer som behandlade kvinnor som hade fått fistlar antingen

urovaginalt eller rectovaginalt i samband med födslar. Det stora flertal av dessa födslar slutade med dödfödslar och en skadad mor, som också blev inkontinent antingen för urin eller avföring. Många av patienterna kom från landsbygden, socialt stigmatiserade. Man hade ett program som gick ut på att operera fistlarna, men också att rehabilitera kvinnorna med fysioterapi, samtidigt som de fick gå i skola. Det verkade som ett bra fungerande sjukhus som tog vara på hela människan.

Vi åkte vidare till en onkologiklinik på det stora Black Lions Hospital. Fullt av patienter, tålmodigt väntande. Där träffade vi också Addis Ababa Cancer Registry, tre personer i ett litet kontor som registrerar alla cancerpatienter från de största sjukhusen i Addis. Imponerande vad de har fått fram, tycker jag.





1/3 av cancer uppstår hos män i Addis och 2/3 av cancer uppstår hos kvinnor i Addis.

Senare på kvällen möte vår grupp en grupp ÖNH-doktorer från Sverige som var där för att operera en vecka. Konkret och bra hjälp, men kräver ett hav av kontakter för att genomföra.

Jag frågade vår chaufför Selam en kväll vi var ute och åt på en restaurang som också var en konstutställning om hur han ville göra om en släkting blev sjuk. Han berättade att hans pappa hade gått bort två år tidigare i coloncancer, 68 år gammal. När han fick veta att pappan var svårt sjuk, tog han ledigt från jobbet, fixade en vika- kare och var med honom varje dag de senaste veckorna han levde - också hans mor och syskon. Självklart, sa han, och med stolthet i rösten. Blev han opererad frågade jag? Nej, man upptäckte det för sent. Men han var inte ensam när han dog. Han var omgiven av sina nära och kära. Selam berättade också en historie om när han hade varit i Stockholm förra sommaren för att hälsa på vänner. En dag hade hans svenska vän blivit kontaktad av en annan som undrade om han kunde åka förbi sin fars lägenhet, de var i närheten. Hon hade inte hört från honom på ett tag. När de kom fram till lägenheten var den låst och tyst, och till slut måste polisen kopplas in



för att öppna. Där fann de honom död sedan några dagar. Det var ingen tvekan om att Selam tyckte det var ett hemskt sätt att avsluta sitt liv. Och jag tänker på Selams berättelse. På en nivå handlar det om en patient som negligerar sina symtom så länge att han är inoperabel, vilket ju är sorgligt. Men Selams berättelse handlade mer om familjens kärlek till sin pappa och make, och det är kanske det viktigaste?

Hematologi: Sista dagen i Addis åkte vår grupp till en skola, medan Valle, Mikael och jag åkte till Black Lions Hospital, den enda hematologikliniken i Addis. Åttonde våningen, hissen såg inte pålitlig ut, så vi gick. Där var faktiskt den hematologiska avdelningen nyrenoverad, och där var det 1- och 2-sängsrum, i motsats till 6- och 7-bäddsrums som var det vi hade sett tidigare. Valle var här och auskulterade för några år sedan. Vi träffade dr Amah Gebremeden, som var utbildad i Addis, men hade en PhD från Wien. Han föreläste på Fortbildningsdagarna i Örebro för några år sedan. Han var mycket kunnig, hade god översikt över sina patienter och sjukdomar. Och en av fyra specialister i hematologi i denna miljon-

stad. Den dominerande sjukdomen inom hematologi är KML, med 60 nya fall per år, 1600 patienter på Glivec®. De har ett gynnsamt avtal med Novartis om Glivec® till ett mycket reducerad pris. De har också tillgång till alla andra TKI på marknaden (se bild från registret). Man har gjort en studie tillsammans med

en grupp från Tyskland, och ser att KML-patienterna i Etiopien har samma genetik och samma svar på imatinib som i Tyskland.

AML är vanligare än ALL, och i ökande utsträckning utan att man vet varför.

Benign neutropeni är vanligt, så vanligt att man inte utreder det speciellt. Sicklecellanemi är ovanligt, det tror man beror på att Addis Ababa ligger så högt att malaria-myggan inte är något problem, och därför är det kanske ingen fördel att ha sicklecellanemi heller? Thalassemier är ovanliga i den etiopiska befolkningen.

Myelom behandlas med MPT i 1:a linjen, Velcade ges vid relaps. Lymfom behandlas med CHOP, och man ger Rituximab till de flesta även om man inte alltid har möjlighet till att veta om det är B-eller T-cellslymfom. Man fick i uppdrag av hälsoministern att utreda möjligheterna för autologa transplantationer, och på 3 månader hade man planerna klara med aferesmaskiner osv., men när man återigen tog kontakt med hälsoministern var denna utbytt, och den nya ministern godkände inte planerna...

Ett ord som vi hörde ofta i Etiopien var "challenge". En stor challenge var att få till en bra diagnostik. Man har apparater för immunfenotyping, men tillgången till reagenser är mycket ojämn. Man har blodgasapparater, men inte reagenser att köra undersökningar. Förbrukningsmaterial är svårt att tillhandahålla. Tillgången på blodprodukter är god, det hörde vi flera gånger under veckan. Lönen på offentliga sjukhus är dålig, och de är tvungna att extraknäcka på privata mottagningar för att få det till att gå ihop.

Reflektioner: Flera dagar möttes vi på eftermiddagen för att prata och reflektera om det vi hade upplevt, givande och bra.

Vi avslutade vistelsen i Etiopien med två dagar på en semesterställe vid Langanosjön 20 mil söder om Addis. Där var det tyst, bara syrsorna hördes på kvällen. Det var underbart att få se en del av landsbygden. Solen gick upp lite innan kl 6 på morgonen och med fågelkvitter som enda ljudet. Ett fint sätt att reflektera över något av de vi hade sett och hört.

Fakta om Etiopien:

Etiopien ligger i nordöstra Afrika, och gränsar till Eritrea, Djibouti och Somalia österut mot havet, mot Sudan och Syd-Sudan västerut och Kenya söderut. Det är ett bergsland, och huvudstaden Addis Ababa ligger 2300 meter över havet.

Befolkningen är på drygt 110 miljoner, med ca 10 miljoner i huvudstaden. Demografiskt är det en ung befolkning, med majoriteten mellan 15–30 år (Etiopiens cancerregister). Medellivslängden har gått upp från 56 till 65 de senaste åren (WHO). Dödligheten i samband med födsel är 353/100000 födselar (Unicef).

Etiopien är det landet i världen som först blev kristnat på 300-talet. Färre än hälften tillhör den etiopiskortodoxa

Svensk förening för Narrativ medicin:

Narrativ medicin lägger fokus på att ta vara på patientens berättelse. Livet är större än bara sjukdom, och även om en patient har en svår diagnos är det inte bara sjukdomen som skall behandlas, det är människan som skall ses och höras. Livet personen har levt har också betydelse

Sista kvällen blev vi hembjudna till vår guide Selam och hans fru. De bodde i ett stort hus tillsammans med deras tvillingar, hennes bror och familj, hennes mamma, en nanny, en kokerska; jag räknade minst 13 personer i hushållet. Vi fick etiopisk kaffe serverad som det ska göras, gott och trevligt.

Vad bär jag med mig hem? Jag är mycket imponerad över de läkare och annan personal vi mötte som gjorde de dom kunde utifrån tillgängliga resurser. Att vistas i Etiopien är som att röra sig i tre århundraden samtidigt, med åsnor som packdjur bredvid bussar och bilar, fallfärdiga hus bredvid moderna skyskrapor. Det var imponerande att se hur man använder begagnade saker, vackra, resliga kvinnor som går med kläder någon annan har haft tidigare, men ändå stolta. Jag tänkte mycket på vad jag kan göra, och jag tror jag får fortsätta att lämna in mina kläder till återvinning. Det bästa exemplet jag såg på hjälp var flyttlådorna med stomimaterial som annars ville blivit slängt i Norge. Förbrukningsmaterial behövs. Vi såg många studenter och unga läkare. Jag vet att man från Norges sida har skickat onkologer till Addis för att utbilda nya onkologer, det är kanske något man kan bidra med?

Vilken tur att få vara med!

Hege Garelius, överläkare
Sahlgrenska universitetssjukhuset

kyrkan, medan den evangelisk kristna kyrkan växer. Ca 1/3 är muslimer. Numera har Etiopien ingen statsreligion.

Etiopien har aldrig varat koloniserat. Kejsare Melinek II samlade Etiopien till en stat på 1800-talet, och landet styrdes av kejsare fram till 1974, när kejsare Haile Selassie störtades under en militärkupp. Perioden 1975–1991 präglades av oro och terror under kommunisten Mengistus styre, och med en civilbefolkning som drabbades av en svår hungersnöd 1984. Landet har gradvis byggts upp efter detta, och har nu en växande medelklass. Så sent som i 2017 var landet i en svår konflikt med Eritrea och med utbredd censur. De senaste åren har man lättat mycket på censuren. Premiärminister Abiy Ahmed fick Nobelpriset 2019 för sin insats i det historiska fredsavtalet mellan Etiopien och Eritrea.

för behandlingen av sjukdomen och läkningen. Narrativ medicin tar för sig de spänningar och utvecklingsfält som uppstår mellan medicinen och litteraturen, konsten, musiken. Nyligen arrangerades den 4 konferensen i Narrativ medicin på Mölndals sjukhus, Göteborg.



Fortbildningsdagarna 2020 Lund

Det har inte hänt på 22 år men nu är det dags – det är Lunds tur att visa upp sina bästa sidor för Hematologi-Sverige. Fortbildningsdagarna 2020 går av stapeln i den ståtliga AF Borgen, mitt i Lundagård, ett stenkast från Lunds Domkyrka, i centrala Lund. Så det är bara att registrera sig så fort som anmälningssportalen dyker upp på www.sfhem.se! Anmälan senast sista augusti 2020 blir billigare!

Ta gärna tåget om möjligt, Centralstationen ligger mitt i stan, på behagligt promenadavstånd från de flesta hotellen och från Lundagård.

Onsdagskvällen bjuder som vanligt på en internationell gästföreläsare inom ALL området samt lite mingelunderhållning därefter.

Precis som de senaste åren samarbetar vi med våra sjuksköterskor med delvis gemensamt, delvis parallellt program.

Torsdagen börjar tidigt – 06.00 kan de som vill och som först anmäler sig, delta i vår ”Kultur-jogg” runt centrala Lund! Lite senare kommer Haploidentiska transplantationer respektive Graft-versus-Host profylax och behandling att avhandlas, precis som CAR-T och Hemofili. Det finns möjlighet att träffa Experter inom KML, LGL och BPDCN. Nya och kommande läkemedel inom MDS hinner vi också med.

Brännande frågor kan diskuteras under en hel timme för Medlemmarna i SFH och Årsmötet hålles på vanligt sätt.

Fredagen inleds med en historia om den vackra och fascinerande Eosinofilen men innan dagen är slut kring 15.00 kommer Ni att få höra hur CMV-problem kan förebyggas och behandlas hos våra patienter, hur vi skall hantera alla våra nya DYRA läkemedel samt hur vi skall

ta hand om de sen-effekter som kemoterapi och strålning ger upphov till. Årets hematologiska avhandling, som skall ha varit försvarad mellan 1 juli 2019 och 30 juni 2020, kommer att presenteras och premieras. Som vanligt skall fyra exemplar av avhandlingen skickas tillsammans med ett följebrev senast 31 augusti 2020 till:

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

Posterwalken tänkte vi skulle bli lång – här finns möjligheter för både äldre och yngre att skicka in sina vetenskapliga bidrag till www.sfhem.se senast 30 juni 2020. Postrar som presenteras på andra möten är lika välkomna som vetenskapliga arbeten man gjort som ST-läkare. Tänk på att det delas ut tio stipendier som täcker både kongressavgift, resa och hotell!

Vi önskar också många fallbeskrivningar som kan passa in och bli presenterade under årets föreläsningssämnen dvs nya/kommande behandlingar vid MDS, CAR-T, KML, BPDCN, LGL, hemofili, seneffekter av kemoterapi/strålning samt GvHD respektive haplo-identiska transplantationer. Enda kravet är medlemskap i SFH men undantag görs för medicinstuderande. Bland inskickade bidrag utdelas fem stipendier som täcker kongressavgift, resa och hotell.

Det skall bli kul att träffas i Lund! Välkomna!

Lars Nilsson
Lokalt ansvarig

ST-läkarsidor

I OHE nr 4 2019 kunde du ta del av en kort presentation av utskottets ordförande Cecilia Karlström (Stockholm) och en dialog mellan henne och föregående ordförande Thomas Erger (Linköping). Här presenterar sig de flesta av de övriga medlemmarna i utskottet.

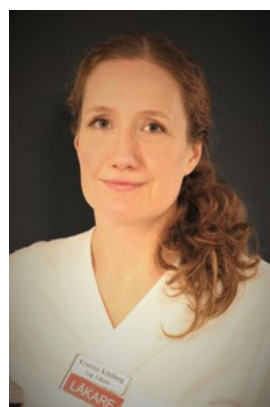
Emma Bergfelt Lennmyr; Jag är 35 år, specialist i internmedicin och ST-läkare i Hematologi på Akademiska Sjukhuset i Uppsala. Jag har varit med i ST-utskottet i flera år och mest jobbat med ST-tentan och progresstesten. Till vardags försöker jag fåfängt att skapa mig en bred hematologisk bas i det kliniska arbetet men har ALL och benmärgransplantationer som huvudintressen och hoppas kunna disputerar inom ALL under 2020. På fritiden umgås jag helst med familj och vänner, gärna utomhus eller i musikaliska sammanhang. Jag har nog ingen oanad talang men man brukar säga att jag är väldigt bra på att diska...



Jakob Bergman; Jag gör ST i Falun och beräknas vara klar specialist i hematologi om ett och ett halvt år. För närvarande gör jag min sidotjänstgöring under ett drygt halvår i Uppsala. Jag är nästan klar med mitt ST-projekt, som är en kartläggning av gravida kvinnor i Dalarna med trombocytopeni de senaste åren avseende blödningskomplikationer, med särskilt fokus på ITP-patienter. Jag är en stor friluftsentusiast som njuter av att vara ute i naturen, oavsett om det är genom vandring, skidåkning eller mountainbike.



Kristina Kihlberg; Jag är 36 år och ST-läkare inom hematologi på Skånes universitetssjukhus i Malmö/Lund. Efter läkarutbildningen i Lund och AT i Kristianstad påbörjade jag en ST i internmedicin i Malmö som 2016 utökades till att även inkludera hematologi. I september 2019 blev jag färdig specialist i internmedicin och arbetar därefter företrädesvis på hematologen i Lund. På 25 % av min arbetstid bedriver jag forskning och är doktorand inom klinisk koagulationsmedicin. Mitt forskningsområde är hemofili B där jag tittar på olika aspekter av sjukdomen, bland annat diagnostiska svårigheter samt blödningsfrekvens i jämförelse med hemofili A. Under min forskningstid är jag stationerad på Koagulationscentrum i Malmö.



Johanna Westerberg; Jag är en vinterälskande Norrbottning som började min ST-utbildning på Sunderby Sjukhus i Luleå. För två år sedan flyttade jag och min sambo till Östergötland och nu jobbar jag på Universitetssjukhuset i Linköping och trivs väldigt bra. Min inriktning inom hematologi är mot lymfom och ALL, två spännande områden. På fritiden pysslar jag gärna i min lilla trädgård, rör mig i naturen och allra helst på havet.



Varför du som ST läkare bör bli medlem i EHA

Under specialistutbildningen kan det ju ibland vara svårt att hitta bra utbildningsmaterial inom ett område man vill fortbilda sig i. Målbeskrivningen är omfattande och SFH rekommenderar EHA:s curriculum som en konkretisering av målbeskrivningen. Även om du inte är medlem i EHA har du via EHA:s hemsida tillgång till Online Curriculum Passport, som innehåller ett självbedömningsverktyg som gör det möjligt för dig att övervaka dina framsteg i utbildningen med hjälp av de rekommenderade kompetensnivåerna bredvid varje delmål.

För medlemmar tillhandahåller EHA ett mycket stort utbud av högsta klass. EHA har lanserat The EHA campus som online erbjuder interaktiva patientfall, e-kurser, morfologikurser och mycket mer. Du kan själv skatta din kunskap i många av dessa moduler. Det tidigare EHA Learning Center finns kvar som EHA Library. Här kan du hitta kongressmaterial i form av sammandrag, pedagogiska manuskript, inspelningar av sessioner mm. Vidare finns olika expertintervjuer. Allt material har genomgått peer-review.

Du kan också ansöka om att få delta i två sorters Master Class (MC). Den mer omfattande MC erbjuder ett balanserat program med ämnen som sträcker sig från talassemi och transfusion till trombos och hemostas. Det innehåller fem studieblock under en sju-månadersperiod. Mentees förväntas lösa komplexa och utmanande fall som presenteras av internationella experter. Varje grupp består av fem till sex mentees av olika nationaliteter och en mentor som underlättar kommunikation och övervakar bidrag. Det finns även sk Bite-size MC som fokuserar på ett enda ämne i det europeiska curriculum. Deltagarna får lösa problem relaterade till ett komplicerat och utmanande patientfall. Varje grupp består av sex hematologer och en mentor. Masterklassen Bite-storlek körs under sex veckor. Som EHA medlem får du mail från EHA när det är dags att söka en ny MC.

Och det bästa av allt – det är billigt! Är du under 37 år kostar ett junior membership 20 Euro/år, för dig som är äldre än så 155 Euro/år. Självklart bör även du som är specialist vara medlem i EHA – bättre möjlighet att vidareutbilda dig vid valfri tidpunkt hittar du nog inte.

Jan Samuelsson

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 31 maj 2020



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 obehandlat 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+ kutan 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 1,8 mg/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]) administrerat 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

Avhandlingar

Erik Delsing Malmberg (Göteborg) har disputerat på avhandlingen "Next Generation Sequencing for Measurable Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia". Avhandlingen fokuserade på utveckling, validering, och undersökningar av klinisk användbarheten av next generation baserad sekvensering för MRD-analys. Strategin baserades på identifiering av leukemispecifika mutationer vid diagnos lämpliga för MRD, med användning av exom-sekvensering. Dessa mutationer kvantifierades därefter i uppföljningsprover med hjälp av en amplikonbaserad sekvenseringsmetod, sk riktad djup sekvensering.

Delarbete I identifierade leukemispecifika mutationer vid diagnos hos 17 AML patienter. Exomsekvensering av dessa celler identifierade 240 leukemi-specifika enskilda nukleotidvariationer och 22 små insertioner och deletioner. 191 av dessa mutationer kvalificerade sig som kandidater för MRD analys. Riktad djup sekvensering med en signifikansströskel på 0,027 % för enskilda nukleotidvariationer och 0,006 % för NPM1 typ A-mutation utvecklades. Vid undersökning av uppföljningsprover var målinriktad djup sekvensering mer känslig än MRD kvantifiering med flödescytometri.

Målet med delarbete II mål var att ytterligare validera denna patientanpassade analys för substitutionsmutationer. Genom att tillämpa en statistisk modell, som korrigerar för positionsspecifika fel, uppnåddes en detektionsgräns för enkla nukleotidvariationer med variant allelfrekvens (VAF) på 0,02 %. Analysen var linjär inom MRD-intervall (0,03 % till 1 %) med god precision. När metoden applicerades på sex barn med AML-fall och jämfördes med flödescytometri för MRD-analys, visade djup sekvensering konkordans och överlägsen känslighet. Hög konkordans sågs även vid fusionstranskript som RUNX1-RUNX1T1 och KMT2A-MLLT10. Sekvenseringsanalysen detekterade också mutationer i blod när VAF i benmärgen överskred 0,1 %. Införande av denna metod i patientvård möjliggör mycket känslig MRD-övervakning hos nästan alla patienter med AML.

I delarbete III evaluerades djup sekvensering för analys av alla återkommande NPM1-insertioner. MRD undersöktes pre- och post alloHCT. 29 patienter i morfologisk remission vid tidpunkten för alloHCT bedömdes. MRD-positivitet definierades som variant allelfrekvens $\geq 0,02\%$. MRD-status efter transplantation var signifikant och oberoende associerad med kliniskt resultat; 3-årigt återfallsfri överlevnad 20 % mot 85 % ($p < 0,001$),



HR 45 (95% CI 2-1260), och total överlevnad 20 % mot 89 % ($p < 0,001$), HR 49 (95% CI 2-1253).

Delarbete IV rör barn som behandlats med NOPHO-DBH AML-2012-protokollet sedan 2013 som erbjöds deltagande i en "tidig upptäckt av återfallsstudie". Blodprover insamlades prospektivt varje månad efter avslutad behandling. Vid skrivandet av avhandlingen hade nio barn med AML inkluderats. Totalt identifierades 53 leukemispecifika mutationer vid diagnos (median 4, intervall 2-12 per patient), varav 33 var närvarande vid återfall (median 2, intervall 1-9 per patient). Färre än hälften av de gener som identifierats vara muterade vid diagnos hade rapporterats i COSMIC-databasen för återkommande muterade gener. Mutationer som uppfyllde tidigare fastställda kriterier som lämpliga som MRD-markörer identifierades i 7/9 fall. En median på 2 (intervall 1-3) leukemi-specifika SNV: er kvantifierades per patient med djup sekvensering i PB-proverna före återfall. I 8/9 fall upptäcktes leukemiaspecifika mutationer i blod före hematologisk återfall och det första provet som uppvisade MRD-positivitet togs vid en median på 90 dagar (intervall 0-241 dagar) före återfall. Återfallskinetiken varierade mellan individer och AML-subtyper. För patienter som inte fick preemtiv terapi var median fördubblingstid för mutationsbördan 7 dagar (intervall 4-28 dagar) och för patienter som fick preemtiv behandling 25 dagar (14-26 dagar). Vi undersökte en potentiell definition av molekyllärt återfall som en fördubbling av VAFEC mellan två MRD-positiva prover hos en patient som tidigare testats negativ. Detta inträffade hos 6/9 patienter vid en median tid på 80 dagar (intervall 25-227 dagar) före återfall ELN rekommenderade definitionen av molekyllärt återfall, en log10-ökning mellan två positiva prover i en patient som tidigare testats negativ, inträffade endast hos 3/9 patienter.

Således kan VAFEC-fördubbling vara en bättre definition av molekyllärt återfall.

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 Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. **Kontraindikationer:** Nedsatt leverfunktion, Överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A- hämmare bör undvikas. För ingående beskrivningar se www.fass.se.

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

Senaste datum för översyn av produktresumén: 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



Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

MPN



Helna Pettersson (Uddevalla) har studerat MPN-patienter som ofta har en svår symptombörda. MPN-Symptom Assessment Form (SAF) är ett väl dokumenterat och validerat verktyg för att mäta symptombörda hos

dess patienter. MPN SAF innehåller 27 variabler. I denna studie jämfördes symptom och total livskvalitet (QoL) hos 164 patienter med nyligen diagnostiserad PV och ET. Två kontrollgrupper evaluerades också, 119 patienter med förhöjd EVF och/eller TPK där utredning ej givit bevis för MPN (icke PV/ET grupp), samt 495 friska åldersmatchade personer. MPN-SAF Total Symptom Score (TSS) och Brief Fatigue Inventory (BFI) beräknades från MPN-SAF-frågeformuläret. Kontrollgruppen hade signifikant lägre medel för alla 27 variabler (dvs mindre symptombörda) mätt med MPN-SAF, inklusive TSS, jämfört med de nyligen diagnostiserade PV/ET-patienterna, och även jämfört med icke-PV/ET-gruppen.

Överraskande nog hade icke-PV/ET-gruppen en högre symptombörda än de nyligen diagnostiserade PV- och ET-patienterna med högre poäng för samtliga variabler utom viktninskning. Detta är hittills den största uppsättningen data om hur åldersmatchade friska försökspersoner graderar sin hälsa i MPN-SAF, för möjlig referens i framtida studier. Nyligen diagnostiserade PV- och ET-patienter har alltså en signifikant försämrad QoL jämfört med den allmänna befolkningen. MPN-SAF skiljer dock inte ut MPN-patienter från patienter med förhöjda blodvärden som inte beror på MPN (Ann Hematol Oncol. 2019;6:1256)

Akut leukemi

Åsa Derolf (Stockholm) har retrospektivt analyserat det svenska leukemiregistret och funnit en relativ årlig minskning av tidig dödlighet (EM) på cirka 3% bland patienter som behandlades med remissions-syftande intention under en tidsperiod på 18 år (1997–2014). Intressant nog visade undersökning av bidragande faktorer att en temporär trend med markant bättre WHO performance status vid diagnos kunde ses hos alla patienter oavsett behandling. Detta mönster var liknande i en

oberoende kohort av AML-patienter från Oslo. Resultaten antyder att den minskande EM-frekvensen för AML i Sverige till stor del beror på förbättrade patientrelaterade faktorer i allmänhet, och PS vid diagnos i synnerhet. I multivariabla modeller upphävde korrigering för PS förbättringen av EM över tid, vilket gjorde PS till den viktigaste förklarande faktorn för att minska tidig dödlighet. Förbättringen i EM var begränsad till fall med remissionstention (n = 3549), medan det bland de palliativt be-

handlade patienterna (n = 1944) inte fanns någon förändring av EM över tid. Orsaken till förbättringen av PS över tiden är okänd och förmodligen multifaktoriell, men det är troligt att den förbättrade allmänna hälsan i befolkningen är en bidragande orsak (Decreasing early mortality in acute myeloid leukaemia in Sweden 1997-2014: improving performance status is a major contributing factor, Br J Haematol. 2020;188:187-191).

Gunnar Juliusson (Lund) har undersökt förändringar i epidemiologi, behandling och resultat vid AML under 20 år utan nya läkemedel med hjälp av det svenska AML-registret (n = 7708, varav 6994 hade AML exkluderande APL). Patienter var diagnostiserade 1997-2016, med en median upp-

följning på 8,1 år. Sammantaget förbättrades överlevnaden över tid (log-rank $p < 0,00018$), men förbättringen begränsades till åldersgruppen 50 till 75 år ($p < 0,00001$), medan ingen förbättring sågs hos yngre ($p = 0,67$) eller äldre patienter ($p = 0,50$). Dessutom förbättrades överlevnaden starkt hos män

i medelåldern ($p < 0,00001$), men inte hos kvinnor ($p = 0,69$). Manliga AML-patienter har nu samma överlevnad som kvinnliga patienter (Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period, Blood. 2019;134:1558-1561).

Gunnar m.fl svenskar har också medverkat i ett internationellt samarbete där samband mellan karyotyp och resultat hos intensivt behandlade patienter med NPM1mut/FLT3-ITDneg/låg AML som prospektivt registrerats i databaser från nio internationella studiegrupper eller behandlingscentra. Bakgrunden var att nukleofosmin 1 (NPM1)-mutationer är förknippade med en gynnsam prognos för AML när en intern tandemduplikation (ITD) i den fms-relaterade tyrosinkinase 3-genen (FLT3) är frånvarande (FLT3-ITDneg) eller närvarande med en lågt alleliskt förhållande (FLT3-ITDlåg). I ELN riktlinjerna 2017 antas detta vara sant oavsett

övriga cytogenetiska avvikelser. Bland 2 426 patienter med NPM1mut/FLT3-ITDneg/låg AML hade 2000 (82,4 %) en normal och 426 (17,6 %) en onormal karyotyp, inklusive 329 patienter (13,6%) med intermediärrisk och 83 patienter (3,4%) med högrisk kromosomavvikelser. Hos patienter med AML NPM1mut/FLT3-ITDneg/låg var ogynnsam cytogenetik förknippad med lägre frekvens CR (88 %, 86 % och 66 % för normal, intermediär respektive högrisk karyotyp; $p < 0,001$). Vidare noterades sämre 5-årig OS (52 %, 45 % och 20 %; $p < 0,001$) och RFS (40,6%, 36,0%, och 18,1%; $p < 0,001$) och en högre 5-årig kumulativ förekomst av

återfall (44 %, 44 % och 52 %; $p = 0,0012$). Dessa associationer kvarstod i multivariabla regressionsanalyser justerade för kända kliniska/patologiska riskfaktorer ($p < 0,001$ för alla endpoints). När cytogenetik med negativ risk finns delar således patienter med NPM1-mut samma ogynnsamma prognos som patienter med vild typ NPM1 och bör klassificeras och behandlas i enlighet därmed (Angenendt et al. Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts. J Clin Oncol. 2019;10;37:2632-2642).

Aplastisk anemi

Krista Vaht (Göteborg) har nyligen genomfört en landsomfattande kohortstudie av alla patienter med AA i Sverige diagnostiserade från 2000 till 2011 och presenterar i detta arbete resultat för SCT-patienter. Totalt genomgick 68 patienter SCT och hos 63 % av dem hade immunosuppressiv behandling misslyckats. Med en median uppföljning på 109 månader (35-192) var 5-årig OS för alla patienter 87 %, medan GVH-fri/relapsfri överlevnad (GRFS) efter 5 år var 69 %. Det sågs ingen

överlevnadseffekt beträffande givartyp eller stamcellskälla. Patienter i åldern ≥ 40 år hade en högre transplantationsrelaterad mortalitet (29 mot 8 %; $p = 0,023$), vilket medförde en lägre 5-årig OS (71 mot 92 %; $p = 0,022$), och en trend mot lägre GRFS (53 mot 74 %; $p = 0,069$). SCT för patienter ≥ 40 år är således fortsatt problematiskt och kliniska prövningar som behandlar detta problem är motiverade (High Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse/Rejection-Free Survival

and Similar Outcome of Related and Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia: A Nationwide Swedish Cohort Study, Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:1970-1974).

Infektion

Per Ljungman (Stockholm) har medverkat i en randomiserad, dubbelblind fas 2-studie som utvärderade RSV-fusionsinhibitorn presatovir till HCT-mottagare med övre luftvägsinfektion orsakad av RSV (URTI). Patienter randomiserades, stratifierades avseende lymfopeni ($<200 / \mu\text{l}$) och användning av ribavirin, till att få oralt presatovir 200 mg eller placebo på dag 1, 5, 9, 13 och 17 och följdes till dag 28. Kombinerad primär endpoint var tidsviktad genomsnittlig förändring i viral belastning av RSV i näsan mellan dag 1 och 9, och andel pa-

tienter som utvecklar komplikationer i nedre luftvägar fram till dag 28. Från januari 2015 till juni 2017 randomiserades 189 patienter (96 presatovir, 93 placebo). Presatovir vs placebo-behandling påverkade inte signifikant (förutbestämd $\alpha = 0,01$) tidsviktad genomsnittlig minskning av RSV-viral belastning från dag 1 till 9 (behandlingskillnad: $-0,33 \log_{10}$ kopior/ml; $p = 0,040$) eller progression till LRTC (11,2 mot 19,5 %; OR 0,50, 95 % CI 0,22 -1,18; $p = 0,11$). I post hoc-analys bland patienter med lymfopeni minskade presatovir vs placebo-be-

handling LRTC-utvecklingen dag 28, 2/15 (13,3 %) vs 9/14 (64,3 %, $p = 0,008$). Presatovir hade en gynnsam säkerhetsprofil men uppnådde inte koprimära endpoints, men utvidgade analyser antyder en antiviral effekt bland patienter med lymfopeni (Chemaly RF et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of presatovir for the treatment of respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic-cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2019 Dec 3, Epub ahead of print).

Sigrun Einarsdottir (Göteborg) fokuserar på immunitet hos vuxna patienter efter behandling av hematologiska maligniteter. I denna studie bedömdes serologinivåer mot polio, difteri och stelkramp hos vuxna patienter efter konventionell behandling för leukemi och lymfom.

Hundrafyra patienter, 61 år (19-86) år, inkluderades vid en median på 18 (4-77) månader efter kemoterapi för akut leukemi ($n = 24$) eller lymfom ($n = 80$). Sera före behandling var tillgängliga i 73 fall för en jämförelse före och efter behandling. Friska, ålders- och könsmatchade kontroller fanns tillgängliga för 47 patienter. Avseende tetanus fanns

signifikant fler icke-immuna patienter efter behandling (24 %), jämfört med tidigare (12 %, $p = 0,02$). Antikropps nivåerna efter behandlingen var signifikant lägre än nivåerna före behandlingen ($p = 0,02$). När det gäller difteri sågs en trend ($p = 0,06$) mot fler icke-immuna patienter efter behandling (21 %) jämfört med tidigare (27 %). Antikropps nivåerna efter behandlingen var lägre än nivåerna före behandlingen ($p = 0,03$) och lägre än hos kontroller ($p = 0,01$). För polio noterades ingen signifikant skillnad i antalet icke-immuna patienter före vs efter kemoterapi för varken PV1 eller PV3. Skyddande immunitet mot serotyp 1 och 3 bibehölls hos 90 respektive

97 %. Efter standardkemoterapi mot leukemi och lymfom hade alltså en betydande del av patienterna nedsatt humoral immunitet mot difteri och stelkramp. Gruppen konkluderar att man inte vet om re-immunisering med en enstaka boosterdos av difteri eller stelkramp kan orsaka skydd, eller om ett tredosschema behövs. Vidare är det inte känt när en re-immunisering bör påbörjas. Reimmunisering mot stelkramp och difteri kan dock övervägas hos patienter som behandlas för lymfom eller akut leukemi (Humoral immunity to tetanus, diphtheria and polio in adults after treatment for hematological malignancies, Vaccine. 2019 Nov 28, Epub ahead of print).

ITP och koagulation

Sara Aspberg (Stockholm) har vidareutvecklat det faktum att cancer

kan öka risken både för ischemisk stroke och för blödning. Mindre är

dock känt om risken för ischemisk stroke och blödning bland cancer-

patienter med förmaksflimmer (FF), vilket komplicerar förebyggande av ischemisk stroke hos dessa patienter. Den aktuella stora studien ger information om samband mellan cancer och risken för ischemisk stroke samt stora blödningar hos AF-patienter utan antikoagulantabehandling. Kohorten bestod av 294.989 FF-patienter inklusive 71882 med tidigare cancerdiagnos.

Efter justeringar var varken cancerdiagnos totalt sett, nyligen diagnoserad cancer eller någon undergrupp av cancer förknippade med ökad risk för ischemisk stroke. Flera cancerformer var dock associerade med risk för större blödningar, inklusive risk för intrakraniell blödning hos patienter med prostatacancer och risk för gastrointestinal blödning för patienter med kolorektal och

bukspottkörtelcancer, justerade riskförhållanden med 95 % konfidensintervall 1.31 (1.06-1.62), 1,74 (1,53-1,97) respektive 2,86 (1,80-4,55). Resultaten kan ha konsekvenser för förebyggande av ischemisk stroke hos dessa patienter (Risk of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation and Cancer, J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Dec 27, Epub ahead of print).

Charlotta Ekstrand (Stockholm) har undersökt effekterna av kliniska egenskaper för initiering av ITP-behandling och mönster för ITP-behandling som ges i Sverige. Vuxna som diagnostiserats med primär ITP-incident mellan åren 2009 och 2016 inkluderades. Bland 858 patienter med kronisk ITP från 71 sjukhus identifierades 585 (68 %)

med en första ITP-behandling. För 537 (92 %) var kortikosteroider det första valet. Median TPK vid behandlingsstart var $12 \times 10^9/l$ (interkvartilintervall 5-27). Variabler som förutspådde behandlingsstart var TPK < 20 och behandling med antihypertensiva läkemedel. Bland patienter med diabetes var kortikosteroider mindre vanligt. Allvarlig blödning in-

träffade hos 75 (13 %) av patienterna. Andralinjens behandlingen var mångsidig. Under de senare åren verkade splenektomi inträffa senare under behandlingen (Patient characteristics when starting treatment and patterns of treatment in adults with chronic immune thrombocytopenia, Blood Coagul Fibrinolysis. 2019;30:350-356).

Lymfom

Maysaa Abdulla (Uppsala) har haft ett mål att utvärdera överensstämmelsen i "cell of origin" COO-tilldelning vid DLBCL mellan Lymph2Cx genuttrycksprofilerings (GEP) -analysen och den immunohistokemi (IHC)-baserade algoritmen. Både GEP och IHC utfördes retrospektiv i material från 359 homogent behandlade svenska och danska patienter. Den totala överensstämmelsen mellan GEP och IHC-algoritmen var 72 %; GEP klassificerade 85 % av fallen

klassificerade som GCB av IHC, som GCB, medan 58 % klassificerade som icke-GCB av IHC, kategoriserades som ABC av GEP. Det fanns signifikanta överlevnadsskillnader (total överlevnad och progressionsfri överlevnad) om fall klassificerades av GEP, medan om fall kategoriserades av IHC skilde sig bara progressionsfri överlevnad signifikant. Patienter klassificerade som icke-GCB/ABC både av IHC och GEP hade den värsta prognosen, vilket också var signifi-

kant i multivariata analyser. Dubbeluttryck av MYC och BCL2 var vanligare i ABC-fall och förknippades med ett dystert resultat. Sammanfattningsvis ger bestämning av COO både med IHC och GEP den starkaste prognostiska informationen vid DLBCL (Cell-of-origin determined by both gene expression profiling and immunohistochemistry is the strongest predictor of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2020;95:57-67).

Maysaa har också bestämt den prognostiska betydelsen av nodalt abdominellt engagemang i förhållande till tumörcellmarkörer och

kliniska egenskaper hos 249 DLBCL-patienter i en retrospektiv studie. CT avslöjade patologiskt förstörade buklymfkörtlar hos 156 patienter,

medan det hos 93 patienter inte fanns några patologiskt förstörade lymfkörtlar i buken. I 81 fall bekräftades diagnosen DLBCL genom

histopatologisk biopsi erhållen från buklymfkörteln. Patienter med buk-sjukdom hade underlägsen lymfom-specifik överlevnad ($p = 0,04$) och presenterade med högre åldersjusterad IPI ($p < 0,001$) och LD ($p < 0,001$), oftare avancerat stadium

($p < 0,001$), bulky sjukdom ($p < 0,001$), B-symtom ($p < 0,001$) och dubbelt uttryck av MYC och BCL2 ($p = 0,02$) jämfört med patienter utan nodalt buk engagemang, men mindre ofta extranodalt engagemang ($p < 0,02$). Det värsta utfallet obser-

verades hos de där histopatologisk biopsi verifierade diagnos (Prognostic impact of abdominal lymph node involvement in diffuse large B-cell lymphoma, Eur J Haematol. 2019 Nov 30, Epub ahead of print).

Mastocytos

Hans Hägglund (Stockholm) har medverkat i ett internationellt projekt syftande till att förbättra prognostisering för patienter med mastocytos. Data analyserades från European Competence Network on Mastocytosis innehållande 1639 patienter (17–90 år). Ett internationellt "Prognostic Scoring System in Mastocytosis" (IPSM) validerades med data från 462 patienter (17–79 år) från det spanska nätverket "Red Vicola de Mastocytosis". Det prognostiska värdet av WHO-klassifikationen bekräftades ($p < 0,00101$). För patienter med indolent mastocytos ($n = 1380$) identifierades ålder ≥ 60 år och en koncentration

av alkaliskt fosfatas ≥ 100 U/L som ytterligare oberoende prognostiska variabler för total överlevnad. Prognosscoret indelade patienter med indolent mastocytos i tre grupper: låg (inga riskfaktorer), intermediär 1 (en riskfaktor) och intermediär 2 (två riskfaktorer). Total överlevnad och progressionsfri överlevnad skilde sig signifikant mellan dessa grupper ($p < 0,0001$). Hos patienter med avancerad mastocytos ($n = 259$) fann man följande prognostiska variabler; ≥ 60 år, tryptas ≥ 125 ng/ml, LPK $\geq 16 \times 10^9$ /L, Hb ≤ 110 g/L, TPK $\leq 100 \times 10^9$ /L, och hudengagemang. Baserat på dessa variabler fastställdes ett separat score för

avancerad mastocytos med fyra riskkategorier, med signifikant olika resultat för total överlevnad och progressionsfri överlevnad ($p < 0,0001$). Det prognostiska värdet av båda score bekräftades i valideringskohorten. IPSM score för patienter med icke-avancerad och avancerad mastocytos kan således användas för att förutsäga överlevnadsresultat och vägleda behandlingsbeslut. Det prediktiva värdet för IPSM måste emellertid bekräftas i kommande studier (Sperr WR et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study, Lancet Haematol. 2019; S2352-3026(19)30166-8).

Myelom

Markus Hansson (Lund) har medverkat i ett möte där en grupp experter diskuterat riktlinjer för diagnos och behandling, undersökt aktuell klinisk praxis och övervägt

hur nya kliniska provningsdata kan integreras i hanteringen av multipelt myelom i framtiden. Deras tankar finns publicerat via EHA (Mateos MV et al. Insights on Multiple Myeloma

Treatment Strategies, Hemasphere. 2018 Dec 27;3(1):e163, eCollection 2019 Feb).

Maroulia Pertesi (Lund) är författare av en översiktsartikel om genetiska faktorer vid MM. Redan familjestudier som gick tillbaka till 1920-talet har funnit bevis för familjär aggregering. Nyligen har stu-

dier som syftar till att förklara detta fenomen börjat ge direkta bevis för en genetisk predisposition till MM. Genomassociationsstudier har identifierat vanliga riskalleler vid 24 oberoende loci. Sekvensstudier av

familjefall och släktingar har börjat identifiera lovande kandidatgener där varianter med starka effekter på MM-risk kan finnas. Slutligen börjar funktionella studier ge insikt i hur identifierade riskalleler främ-

jar utvecklingen av MM. I artikeln granskas de senaste resultaten inom MM-predispositionsfältet och bely-

ses öppna frågor och framtida riktningar (Genetic predisposition for multiple myeloma, Leukemia. 2020

Jan 8, Epub ahead of print).

Göran Wälinder (Stockholm) har beskrivit överlevnad hos patienter med oligo- och icke-sekretoriskt multipelt myelom. Dessa benämndes icke-mätbart MM och jämfördes med sekretoriskt MM. Av 4325 patienter med symtomatiskt MM i det svenska myelomregistret under 2008–2016 hade 389 patienter (9 %) icke-mätbart MM. Av dessa hade

253 patienter (6 %) oligo-sekretoriskt och 136 (3 %) icke-sekretoriskt MM. Medianöverlevnad för sekretoriskt MM var 42,8 månader, för icke-mätbart MM 40,2 månader; för oligo-sekretoriskt MM 38,6 månader och icke-sekretoriskt MM 44,6 månader. Skillnaden i total överlevnad var inte signifikant för dessa grupper jämfört med sekretoriskt MM. I

gruppen icke-sekretoriskt MM var stamcellstransplantation (95 % autolog) signifikant för bättre överlevnad i multivariatanalys (HR 0,048, $p = 0,0015$, Outcome and characteristics of non-measurable myeloma: A cohort study with population-based data from the Swedish Myeloma Registry, Eur J Haematol. 2019 Nov 16 Epub ahead of print)

MPN

Malin Hulcrantz (New York) har bedömt MPN-förekomst i Sverige mellan 2000 och 2014. Totalt rapporterades 6281 MPN-fall till det svenska cancerregistret och det svenska blodcancerregistret. Den åldersstandardiserade incidensen av alla MPN var 4,45/100000 person-år. Åldersstandardiserad incidens för PV var 1,48, för ET 1,60, och för

PMF 0,52/ 100000 personår. Förekomsten av MPN var som väntat betydligt högre hos äldre jämfört med yngre. Förekomsten ökade under studieperioden, sannolikt att pga bättre rapportering och ökande åldern hos den allmänna befolkningen. Den rapporterade MPN-incidensen i studien, som låg i det högre intervallet för tidigare publicerade

studier, är troligen mer exakt jämfört med tidigare rapporter på grund av det befolkningsbaserade underlaget och höga täckningsgrader i de svenska cancer- och blodcancerregisterna (Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden, J Intern Med. 2020 Jan 11, Epub ahead of print).

Malin har också lett en studie vars syfte var att bedöma risken för vasculära händelser i förhållande till hemoglobinkoncentrationen hos individer utan polycythemia vera. Gruppen inkluderade 1538019 svenska och danska blodgivare mellan 1987 och 2012. Riskförhållanden (HR) för arteriell och venös trombos uppskattades med Cox-regression. Dessutom skapades personstratifierade modeller där varje givare bara jämfördes med sig själv. Risken för hjärtinfarkt och ischemisk stroke ökade med högre

hemoglobinkoncentration hos både män och kvinnor. HR för hjärtinfarkt och ischemisk stroke hos män med hemoglobinkoncentration ≥ 175 g/L var 3,52 (95% konfidensintervall [CI], 2,85-4,36) och 2,36 (95% CI, 1,63-3,43), jämfört med en referensgrupp. Motsvarande HR för kvinnor med hemoglobinkoncentration ≥ 160 g/L var 3,22 (2,12-4,89) och 2,35 (1,37-4,02) för hjärtinfarkt respektive ischemisk stroke. Risken för venös trombos var högst hos män med subnormal hemoglobinkoncentration (<130 g/L), HR 1,69 (95%

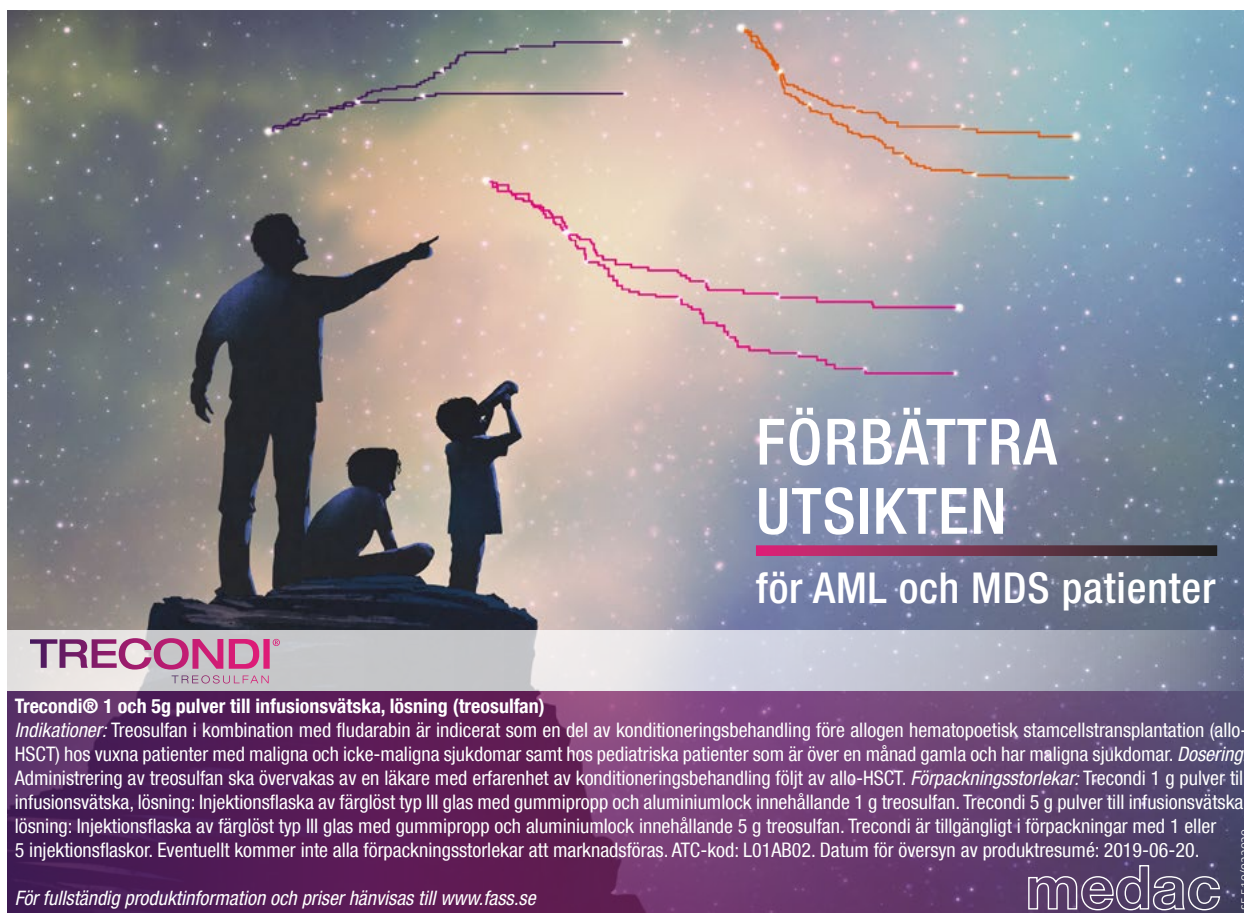
CI, 1,40-2,04). I den personstratifierade modellen minskade sambandet mellan förhöjd hemoglobinkoncentration och risken för hjärtinfarkt men förblev betydande. Även om associationen således försvagades när varje person tjänade som sin egen kontroll kan en hög hemoglobinkoncentration fungera som en kardiovaskulär riskmarkör (Hemoglobin concentration and risk of arterial and venous thrombosis in 1.5 million Swedish and Danish blood donors, Thromb Res. 2019;186:86-92).

Transfusionsmedicin

Lars Thurn (Stockholm) har evaluerat fenomenet att blödningar postpartum ledande till blodtransfusioner ökar i många högresursländer. För närvarande får upp till 3 % av alla kvinnor blodtransfusion postpartum. De flesta blodtransfusioner är säkra och i många fall livräddande, men det finns fortfarande en betydande oro för biverkningar. Graviditet är associerat med högre nivåer av leukocytantikroppar och har en modulerande effekt på immunsystemet. Studiens mål var att undersöka om blodtransfusioner postpartum åtföljs av en ökad

risk för transfusionsreaktioner (TR) jämfört med transfusioner som ges till icke-gravida kvinnor. Alla kvinnor som föddes i Stockholms län mellan 1990 och 2011 inkluderades. Uppgifter från Svenska Födelseregistret länkades till Stockholms transfusionsdatabas och inkluderade information om administrerade blodkomponenter och om en TR inträffade. Bakgrundskontroller var icke-gravida kvinnor som fick blodtransfusioner under studieperioden. Studiekohorten bestod av 517854 kvinnor. Av dessa fick 12183 (2,4 %) en blodtransfusion. Det kunde iden-

tifieras 96 TR postpartum, vilket gav en prevalens av 79 per 10000 jämfört med 40 per 10000 bland icke-gravida kvinnor (OR 2,0; 95% konfidensintervall, 1,6-2,5). Preeklampsi var den enskilt viktigaste riskfaktorn för TR (OR 2,1; 95% konfidensintervall, 1,7-2,6). Resultaten tyder på att graviditet är förknippat med en ökad risk för TR varför försiktighet bör vidtas när kvinnor med preeklampsi övervägs för blodtransfusion postpartum (Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. Blood Adv 2019;3:2298-2306).



**FÖRBÄTTRA
UTSIKTEN**
för AML och MDS patienter

TRECONDI®
TREOSULFAN

Trecondi® 1 och 5g pulver till infusionsvätska, lösning (treosulfan)
Indikationer: Treosulfan i kombination med fludarabin är indicerat som en del av konditioneringsbehandling före allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) hos vuxna patienter med maligna och icke-maligna sjukdomar samt hos pediatrika patienter som är över en månad gamla och har maligna sjukdomar. *Dosering:* Administrering av treosulfan ska övervakas av en läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling följt av allo-HSCT. *Förpackningsstorlekar:* Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning: Injektionsflaska av färglöst typ III glas med gummipropp och aluminiumlock innehållande 1 g treosulfan. Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning: Injektionsflaska av färglöst typ III glas med gummipropp och aluminiumlock innehållande 5 g treosulfan. Trecondi är tillgängligt i förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras, ATC-kod: L01AB02. Datum för översyn av produktresumé: 2019-06-20.

För fullständig produktinformation och priser hänvisas till www.fass.se

medac

SE 5.10/02/2020

***IMNOVID® (pomalidomid)
som kombinationsbehandling***

PVD ÄR NU GODKÄNT¹



-
- OPTIMISMM studie där 100% av populationen var exponerad för Revlimid visade att patienter som fått enbart en tidigare behandlingslinje hade 20,7 månader i median PFS vid behandling med PVD att jämföra med 11,6 månader för den grupp som fick enbart bortezomib och dexametason
 - Innovid i kombination med bortezomid och dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim, inkluderande lenalidomid

Vart tog alla avhandlingar vägen?

SFH har sedan många år ambitionen att sprida uppgifter om aktuella avhandlingar inom det hematologiska området till alla våra medlemmar. För att kunna göra detta behöver vi få information från handledare eller doktorand. Hösten 2019 har vi bara fått reda på 2 avhandlingar och för våren 2020 har inget rapporterats. SFH tycker detta

är olyckligt och vill återigen be aktiva forskargrupper att meddela tid och plats för disputation i god tid så att vi kan lägga ut information på hemsidan, och efter disputation även lägga upp avhandlingen.

Maila jan.samuelsson@regionostergotland.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning



Imnovid® (pomalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel. Övriga immunsuppressiva medel. Behandlingen måste inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom. **Indikation:** Innovid i kombination med bortezomib och dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim, inkluderande lenalidomid. Innovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människor och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Komplettt blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid antingen i kombination med bortezomib och dexametason eller i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas nog. Tumorlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumorlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas nog och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter nog före och under behandling med användning av sedvanlig cancerscreening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symtom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem. Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats, att beakta vid bilkörning och andra situationer där yrsel och förvirring kan vara ett problem. Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumonit har observerats. Noggrann utvärdering av patienter med akut eller oförklarligt försämring av lungsymtom ska ske för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Avbryt behandlingen under utredning av dessa symtom. Leverstörningar har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månadernas behandling och därefter när det är kliniskt indicerat. Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infekterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Försiktighet ska iaktas och patienter ska övervakas nog för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. För information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé. **Interaktioner:** Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid, ska pomalidomiddosen sänkas med 50 %. **Biverkningar:** Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade pyrexia, nedre luftvägsinfektion, lungemboli, influensa och akut njurskada. Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomid i kombination med dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni och VTE-biverkningar. Se produktesumén för fler biverkningar. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 14 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktesumén uppdaterad: 2019-05-13. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista. Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene | Bristol-Myers Squibb Company

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

1. IMNOVID SmPC 2019
PM-SE-POM-0036 02/2020

Vilken var dödsorsaken hos vampyroffer?



En betydande mängd forskning har utförts i syfte att förklara vampyrmytens ursprung genom att fokusera på möjliga symptom hos vampyren; emellertid har offren väckt mycket liten uppmärksamhet. Den aktuella studien från 4 danska forskare från Odense hade som mål att klargöra om myten om vampyroffer följer sjukdomsförloppet av akut leukemi. Två av författarna anges i disclosures att de älskar vampyrhistorier, så de har varit rejält motiverade.

Gruppen studerade tre klassiska vampyrromaner publicerade 1819-1897, med fokus på 8 offer och deras symptom. Romanerna valdes utifrån deras ikoniska status i klassisk vampyrlitteratur, som definierade vampyrge-nren, och offrens symptom under många år. Så vitt författarna vet är detta det första försöket att fokusera på patienten och söka en naturlig dödsorsak snarare än att granska den mytologiska vampyrvaelsen för patologi. Man förväntade sig inte hitta några beskrivningar av biokemi i romanerna och försökte därför inte skilja mellan subtyper av leukemi.

Symtomen och sjukdomsförloppet efter vampyrattacker som beskrivs i dessa romaner jämfördes sedan med symptom som vanligen ses vid obehandlad akut leukemi och andra samtida sjukdomar. Den tidigaste romanen (1819) gav inte en tillräcklig beskrivning av några symptom i detalj; emellertid gav de senare romanerna (1872 och 1897) båda detaljerade beskrivningar av symptom och sjukdomsförloppet. De studerade patienterna var fiktiva vilket kan förklara variationen i symptom; de delar dock gemensamma drag. Listan över symptom är kumulativ över tid, med essentiella observationer av blekhet och dödligt resultat bevarade i alla tre romanerna. Ytterligare symptom som också ses vid leukemi beskrivs; allmän sjukdomskänsla anorexi, trötthet, dyspné, feber och viktninskning. Författarna utesluter också på ett noggrant sätt andra samtida differentialdiagnoser som tuberkulos, difteri och pellagra

Ett fall, en ung kvinna som heter Lucy Westenra, beskrivet av Bram Stoker i Dracula från 1897, speglar ett läroboksexempel av en akut leukemipatient trots att boken skrevs före tiden då diagnosen gemensamt erkändes

av läkarkåren. Lucy har tidigare lidit av anemi, men plågas nu av en annan sjukdom. Hennes kliniska problem börjar med sjukdomskänsla, blekhet, upprepade infektioner och ökande trötthet. Hon utvecklar två bestående röda märken på halsen och försämras snabbt med huvudvärk och förvirring och blir till och med vild. Lucy beskrivs som "blodfri" av tre personer, varav två är läkare, och hon ges därför fyra blodtransfusioner med efterföljande omedelbar förbättring. Många av symtomen förbättras upprepade gånger, bara för att komma tillbaka efter några dagar. Lucy avlider efter 42 dagars sjukdom.

Det är mycket troligt att offren i Dracula inspirerades av verkliga patienter, eftersom Bram Stokers bror, Sir William Thornley Stoker, var en berömd hjärnkirurg vid den tidpunkt då romanen skrevs. Bram Stoker hade tillgång till patienternas medicinska historia och diskuterade den medicinska delen av romanen med sin bror. Därför hade Bram Stoker förmodligen också tillgång till information om patienter, som kan ha blivit en inspiration för Lucy's sjukdom. Detta kan också förklara de detaljerade beskrivningarna av cerebrala affektioner. Speciellt ALL kan ju ge upphov till cerebral infiltration och neurologiska symptom, vilket kunde ha lett patienterna till Sir William Thornley Stokers vård eller uppmärksamhet.

Slutsatsen av denna mycket intressanta och underhållande artikel blir att offren i de gotiska vampyrromanerna från 1800-talet mycket troligt kan vara inspirerade av patienter med akuta leukemi (Tranekeær S et al. Malignant but not maleficent: acute leukaemia as a possible explanation of disease and death in vampire victims, Ir J Med Sci. 2019 Nov 12, Epub ahead of print).

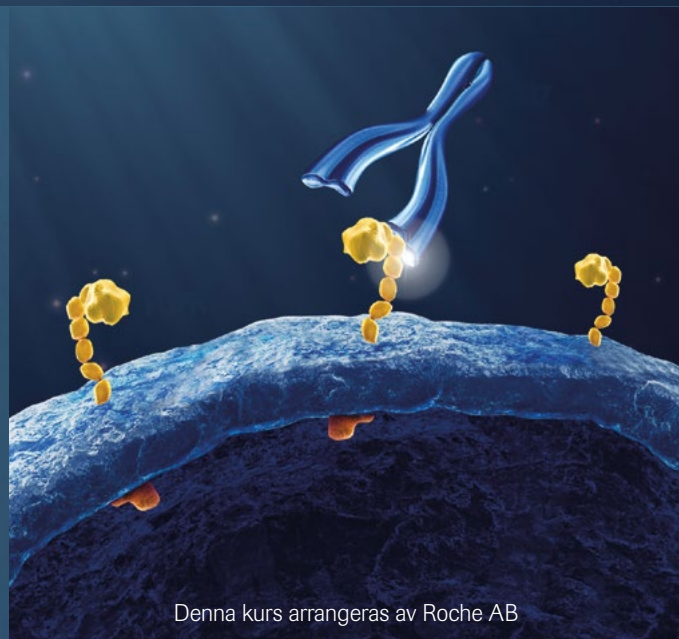
Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda 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

SE/HAEM/0619/0023a

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm

Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås

Richard Rosenquist
Brandell, Stockholm

Program

Torsdag 12 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30	Molekylär lymfompatologi
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

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

NY
behandling
för R/R AML

XOSPATA™ (gilteritinib)

– monoterapi för behandling
av vuxna patienter som har
recidiverande eller refraktär
akut myeloisk leukemi (AML)
med en FLT3-mutation¹

**Median-OS för XOSPATA 9,3 månader
vs 5,6 månader för kemoterapi^{1*}**

*Riskkvot=0,637 (95% KI: 0,490–0,830); ensidigt p-värde=0,0004

**25,5% nådde HSCT i XOSPATA-armen
vs 15,3% i kemoterapiarmen²**

OS – total överlevnad (overall survival); HSCT – hematopoetisk stamcellstransplantation

Referenser: 1. XOSPATA SPC 10.2019. 2. AE Perl, G Martinelli, JE Cortes et al. N Engl J Med 2019;381:1728–40.

XOSPATA™ (gilteritinib) 40 mg filmdragerade tabletter antineoplastiska medel, proteinkinashämmare (L01XE54).

▼ 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.

Indikationer: XOSPATA är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär akut myeloid leukemi (AML) med en FLT3-mutation (se avsnitt 4.2 och 5.1 i produktresumén). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. **Varningar och försiktighet: Differentieringssyndrom:** Gilteritinib har förknippats med differentieringssyndrom (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom innefattar feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion. Om differentieringssyndrom misstänks ska kortikosteroidbehandling sättas in tillsammans med hemodynamisk övervakning tills symtomen går över. Om allvarliga tecken och/eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter insättning av kortikosteroider ska XOSPATA avbrytas tills tecknen och symtomen inte längre är allvarliga (se avsnitt 4.2 och 4.8 i produktresumén). Kortikosteroider kan trappas ned efter att symtomen gått över och ska administreras i minst 3 dagar. Symtom på differentieringssyndrom kan komma tillbaka om kortikosteroidbehandlingen avbryts för tidigt. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats för patienter som får XOSPATA (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni och förändrat mentalt tillstånd. Om PRES misstänks ska det bekräftas med avbildning av hjärnan, helst med magnetisk resonanstomografi (MRI). Det rekommenderas att sätta ut XOSPATA för patienter som utvecklar PRES (se avsnitt 4.2 och 4.8 i produktresumén). **Förlängd QT-intervall:** Gilteritinib har förknippats med förlängd ventrikulär repolarisation (QT-intervall) (se avsnitt 4.8 och 5.1 i produktresumén). QT-förlängning kan observeras under de första två månaderna av behandling med gilteritinib. Därför ska ett elektrokardiogram (EKG) tas före insättning av behandling, på dag 8 och 15 i cykel 1, och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. Försiktighet bör iaktas hos patienter med relevant hjärtanamnes. Hypokalemi eller hypomagnesemi kan öka risken för QT-förlängning. Hypokalemi eller hypomagnesemi ska därför åtgärdas före och under XOSPATA-behandling. XOSPATA ska avbrytas för patienter med QTcF > 500 ms (se avsnitt 4.2 i produktresumén). Beslut att återinsätta behandling med gilteritinib efter en händelse av QT-förlängning ska baseras på ett noggrant övervägande av fördelar och risker. Om XOSPATA återinsätts med en lägre dos ska EKG tas efter 15 dagars behandling och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. I kliniska studier hade 12 patienter QTcF > 500 ms. För tre patienter avbröts och återinsattes behandlingen utan återfall i QT-förlängning. **Pankreatit:** Pankreatit har rapporterats. Patienter som utvecklar tecken och symtom som tyder på pankreatit ska utvärderas och övervakas. XOSPATA ska avbrytas och kan återupptas med en lägre dos när tecknen och symtomen på pankreatit gått över (se avsnitt 4.2 i produktresumén). **Interaktioner:** Samtidig administrering av CYP3A/P-gp-inducerare kan leda till minskad exponering av gilteritinib och följaktligen en risk för utebliven effekt. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och starka CYP3A4/P-gp-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av gilteritinib och läkemedel som är starka hämmare av CYP3A och/eller P-gp (inklusive, men inte begränsat till, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och klaritromycin) eftersom de kan öka exponeringen av gilteritinib. Andra läkemedel som inte är starka hämmare av CYP3A- och/eller P-gp-aktivitet bör övervägas. I situationer där tillfredsställande behandlingsalternativ inte finns ska patienten övervakas noga beträffande toxicitet under administrering av gilteritinib (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Gilteritinib kan minska effekten av läkemedel som riktar in sig på 5HT_{2B}-receptor eller icke-specifika sigmareceptorer. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och dessa produkter undvikas såvida det inte anses nödvändigt för patientens vård (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Embryofetal toxicitet och preventivmetod:** Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.6 och 5.3 i produktresumén). Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom sju dagar innan behandlingen med XOSPATA inleds samt att använda effektiv preventivmetod under behandling med XOSPATA och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska också använda en preventiv barriärmetod. Män med en fertil kvinnlig partner ska uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen XOSPATA. **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** Säkerheten för XOSPATA utvärderades för 319 patienter med recidiverande eller refraktär AML som fått minst en dos på 120 mg gilteritinib. De vanligaste biverkningarna för gilteritinib var förhöjt kreatinfosfokinas i blodet (53,9 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (82,1 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (80,6 %), förhöjt alkaliskt fosfatase i blodet (68,7 %), diarré (35,1 %), trötthet (30,4 %), illamående (29,8 %), förstoppning (28,2 %), hosta (28,2 %), perifert ödem (24,1 %), dyspné (24,1 %), yrsel (20,4 %), hypotoni (17,2 %), smärta i extremiteter (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) och myalgi (12,5 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna var diarré (4,7 %), förhöjt ALAT (4,1 %), dyspné (3,4 %), förhöjt ASAT (3,1 %) och hypotoni (2,8 %). Andra kliniskt signifikanta allvarliga biverkningar innefattade differentieringssyndrom (2,2 %), QT-förlängning på EKG (0,9 %) och posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %). **Tabell över biverkningar:** Biverkningar som observerades under kliniska studier anges nedan efter frekvenskategori. Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som observerats i kliniska studier

Biverkning	Alla grader %	Grad ≥3 %	Frekvenskategori
Immunsystemet			
Anafylaktisk reaktion	1,3	1,3	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	20,4	0,3	Mycket vanliga
Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom	0,6	0,6	Mindre vanliga
Hjärtat			
QT-förlängning på EKG	8,8	2,5	Vanliga
Perikardiell utgjutning	4,1	0,9	Vanliga
Perikardit	1,6	0	Vanliga
Hjärtsvikt	1,3	1,3	Vanliga
Blodkärlet			
Hypotoni	17,2	7,2	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Hosta	28,2	0,3	Mycket vanliga
Dyspné	24,1	4,4	Mycket vanliga
Differentieringssyndrom	3,4	2,2	Vanliga
Magtarmkanalen			
Diarré	35,1	4,1	Mycket vanliga
Illamående	29,8	1,9	Mycket vanliga
Förstoppning	28,2	0,6	Mycket vanliga
Lever och gallvägar			
Förhöjt alaninaminotransferas*	82,1	12,9	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas*	80,6	10,3	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	53,9	6,3	Mycket vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatase i blodet*	68,7	1,6	Mycket vanliga
Smärta i extremiteter	14,7	0,6	Mycket vanliga
Artralgi	12,5	1,3	Mycket vanliga
Myalgi	12,5	0,3	Mycket vanliga
Muskuloskeletal smärta	4,1	0,3	Vanliga
Njurar och urinvägar			
Akut njurskada	6,6	2,2	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet	30,4	3,1	Mycket vanliga
Perifert ödem	24,1	0,3	Mycket vanliga
Asteni	13,8	2,5	Mycket vanliga
Allmän sjukdomskänsla	4,4	0	Vanliga

* Frekvensen baseras på centrala laboratorievärden.

Beskrivning av utvalda biverkningar: Differentieringssyndrom: Av 319 patienter som behandlades med XOSPATA i de kliniska studierna upplevde 11 (3 %) differentieringssyndrom. Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom hos patienter som behandlades med XOSPATA innefattade feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion. Vissa fall hade samtidig akut febril neutrofil dermatos. Differentieringssyndrom uppträdde så tidigt som två dagar och upp till 75 dagar efter insättning av XOSPATA och har observerats med eller utan samtidig leukocytos. Av de 11 patienterna som upplevde differentieringssyndrom tillfrisknade 9 (82 %) efter behandling eller efter uppehåll av XOSPATA. Rekommendationer vid misstänkt differentieringssyndrom finns i avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén. **PRES:** Av de 319 patienterna som behandlades med XOSPATA i de kliniska studierna upplevde 0,6 % posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni. Symtomen försvann efter utsättning av behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén). **QT-förlängning:** Av de 317 patienterna som behandlades med gilteritinib 120 mg och med ett QTC-värde efter baslinjen i kliniska studier upplevde 4 patienter (1 %) QTcF > 500 ms. För alla doser hade 12 patienter (2,3 %) med recidiverande/refraktär AML ett maximalt QTcF-intervall efter baslinjen på > 500 ms (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1 i produktresumén). **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Överdoserings:** Det finns inget känt specifikt motgift mot XOSPATA. I händelse av en överdos måste patienten noga övervakas beträffande tecken eller symtom på biverkningar. Lämplig symtomatisk och understödjande behandling ska sättas in med beaktande av den långa halveringstiden som beräknas till 113 timmar. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras ej. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumén daterad 2019-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
22-25/3	EBMT	Madrid
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	Frankfurt
11-15/7	ISTH	Milano
1-2/10	Fortbildningsdagar	Lund
5-8/12	ASH	San Diego

Studiegruppsmöten

21/4	Svenska MPN gruppen	Eugeniahemmet/Sthlm
22/4	Svenska och nordiska KML grupperna	Arlanda
23-24/4	Nordiska KLL gruppen	Oslo
7/5	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
14-15/5	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn
17/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm

SK-kurser

2020

Cytostatika 28-30/9 Lund

2021 (prel. kurs och vecka)

Myeloisk patologi v. 4

AML v. 17

Högmaligna lymfom v. 40

2022 (prel. kurs och vecka)

Palliation v. 4

Benign hematologi v. 17

Transplantation v. 40

2023 (prel. kurs och vecka)

Cytostatika v. 4

KML/ALL v. 17

MPN v. 40

2024 (prel. kurs och vecka)

Lymfatisk patologi v. 4

KLL/lågmaligna lymfom v. 17

Benign hematologi v. 40

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