

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2020 årgång 32

Fortbildningsdagarna

EHA

ESMO

ASCO

EBMT



ASH

2 LINJEN



VENCLYXTO® (venetoklax)
+ 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 obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat 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 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL ska ingå i läkemedelsförmånen.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter

OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Annonser: Maria Samuelsson maria@profilera.se

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

PO Andersson (ordförande)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vregion.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
Kallelse årsmöte	8
Valberedningen och Styrelsens förslag till nya ledamöter	8
SFH:s arbetslivsenkät	14
ST	16
"EHA25 Virtual" - en personlig betraktels	18
Svenska presentationer på EHA	20
Webbaserad leukemikurs	26
Helgenomsekvensering av akuta leukemier	30
E-learning	32
Avhandlingar	35
Aktuella artiklar	39
Kalendarium	46

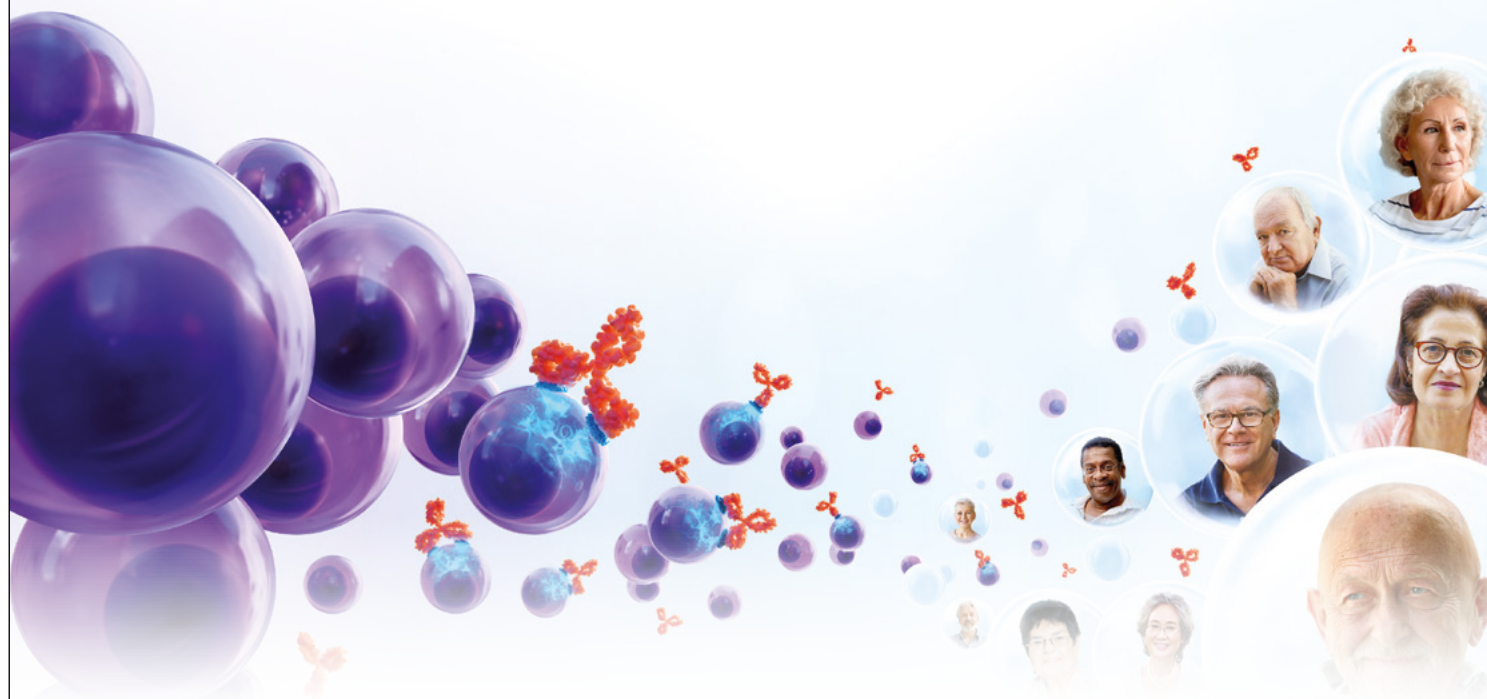




Öka möjligheterna för dina patienter

Vid behandling av återkommande och refraktärt multipelt myelom

- SARCLISA+Pd gav en signifikant förlängd median PFS till nästan 1 år (11,53 månader jämfört med 6,47 månader för enbart Pd).^{1*}
- ORR var 60,4% för SARCLISA+PD jämfört med 35,3% för enbart Pd.^{1**}



* HR 0,596 (95% KI: 0,436–0,814); p=0,001

** HR 0,687 (95% KI: 0,461–1,023); p=0,0631

Referens: 1. SARCLISA produktresumé. Senaste datum för översyn 05/2020.

SARCLISA® (isatuximab) 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx, EF ATC-kod: L01XC38. **Indikation:** Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen. **Dosering:** Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt i kombination med pomalidomid och dexametason. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För att minska infusionsrelaterade reaktioner ska patienten premedicineras före Sarclisa-infusion. Tät uppföljning av vitala tecken ska göras under hela infusionen. Neutropeni och ökad infektionskänslighet kan förekomma. För fullständig information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Sarclisa tillhandahålls av Sanofi AB, Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 05/2020

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Patients and science are at the center
of everything we do

SANOFI GENZYME 

© Sanofi AB Box 30052 104 25 STOCKHOLM

Tel: 08-634 50 00 Fax: 08-634 50 01 www.sanofi.se MAT-SE-2000097 (v1) Juni 2020

Ledare

Maria Liljeholm och Johan Theander kommer med den goda nyheten att SFH under hösten har för avsikt att belysa arbetsmiljön bland svenska hematologer och ST-läkare i hematologi. Styrelsen vill undersöka vår arbetsmiljö och vilka faktorer som påverkar den, i positiv eller negativ riktning, hur vår arbetsmiljö upplevs "till vardags" men även hur rådande pandemi kan ha kommit att påverka oss.



För att det ska bli möjligt är det nödvändigt att vi alla tar oss tid att besvara den enkät som kommer att mailas ut i oktober. Svensk onkologisk förening, SOF, har genomfört en arbetsmiljöenkät 2014 samt 2019 med cirka 250 svarande vid båda tillfällena. Med stöd av enkäten har nu SOF, tillsammans med onkologins chefsråd, initierat ett arbete där alla onkologiska enheter uppmanas arbeta med arbetsmiljöfrågor med enkätresultaten som bas. SFH och SOF kan säkert samarbeta både som föreningar och på chefsnivå om resultaten av vår enkät liknar de som SOF kommit fram till.

Styrelsen vill också påminna om den förkortade utbildningsdagen som äger rum via Zoom onsdagen den 30 september kl 13 till 16:30. Keynote speaker är Per Ljungman, Karolinska, som talar om "Covid-19 inom stamcellstransplantation och hematologi". Övrigt innehåll är medlemmarnas timme, årets avhandling samt inte minst viktigt SFH:s årsmöte. Vi hoppas förstås på ett stort deltagande.

Covidpandemin har ju medfört en lång rad inställda fysiska kongresser och andra möten. Nu senast meddelades som väntat att årets ASH möte blir rent digitalt. Uppenbara fördelar är förstås miljöaspekter, att många slipper långa resor, samt att förhoppningsvis fler kan ta del av möten pga lägre kostnad. Flera av ESH:s kurser har varit gratis, EHA reducerade sin avgift påtagligt medan ASH tyvärr fortfarande lär bli påtagligt dyrt. ASH sände ut en enkät till sina medlemmar där man tom frågade om man var villig att betala mer för ett virtuellt möte eftersom resekostnader försvinner! Lägsta avgift man kunde rösta på var 400 USD. Personligen saknar jag mycket möjligheten att diskutera resultat vid postrar med kollegor, samt övriga möten med kollegor jag samarbetar med. I detta nummer kan du ta del av kollegors olika erfarenheter av virtuella möten under Covidpandemin. Intrycken tycks överlag vara positiva. Jag tyckte det skulle vara intressant att försöka se om det finns någon vetenskaplig utvärdering av denna typ av möten kontra de traditionella konferenserna. Slutsatsen är nog att det för närvarande är lite forskning som hunnits med. Rubinger et al har i *Int Orthop* (2020;44:1461-1466) publicerat en metaanalys av studier på området och ger råd för att maximera utbytet av virtuella kongresser. Rekommendationerna i denna artikel är dock en sammanställning av icke-experimentella beskrivande studier (t.ex. fallstudier), expertkommittérapporter, yttranden och/eller erfarenhet av myndigheter och lekmän. Utvärderingar av konferenser har börjat dyka upp. *Nature* har frågat deltagare i American Physical Society's möte i april och av 485 svarande angav 82 % att de ville ta del av ett liknande möte i framtiden (*Learning to love virtual conferences in the coronavirus era*, *Nature* 582:135-136). En fördel var också att kongressen lockade 7200 deltagare jämfört med 1600-1800 tidigare år. Samtidigt konstaterar en intervjuad forskare från Kalifornien att hon saknar de fysiska konferenserna då " flera av de bästa förslagen och projekten som jag har arbetat med har uppstått via oplanerad interaktion med kollegor". Stanford Institute for Human-

Centered Artificial Intelligence anordnar regelbundna möten som i vanliga fall attraherar ett hundratal deltagare med fokus på hur AI interagerar med neurovetenskap och psykologi. Detta års virtuella möte drog 30.000 deltagare. Tekniken för virtuella möten kommer säkert att utvecklas mycket snabbt. Forskare som sysslar med miljö och hållbarhetsfrågor har anordnat en virtual reality konferens där man också tar hänsyn till "The Fun Factor". Arrangörerna frågade sig själva vad de uppskattar med konferenser. Informella samtal vid mottagningar och deltagande i sociala evenemang gav höga poäng, så de skapade en virtuell bar där människor kan dela anekdoter om det akademiska livet, till exempel deras första konferens. Vidare skapades en virtuell sightseeingtur genom Lissabon, korta pop-up frågesporter för paustider, och en kollega var värd för en yogalounge (Nature Career Column 24 Juni 2020). Förhoppningsvis kommer framtiden att erbjuda fysiska konferenser där det samtidigt finns ett bra virtuellt alternativ.

Jan Samuelsson, redaktör

jan.samuelsson@regionostergotland.se



**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: 03/2020. För fullständig produktinformation och priser hänvisas till www.fass.se

Medac, Malmöhusvägen 1, 211 18 Malmö. Tel: 0340 - 64 54 70 info@medac.se www.medac.se

medac

SE 532/042020

Några ord från ordförande



Underbart är kort. Säg det. Men även om klassikern Odysseus av James Joyce endast beskriver ett dygn i Dublin i juni 1904 så misslyckades jag även i sommar med denna tegelsten. Trots att jag gett mig tusan på att nu skulle jag klara av den. Istället läste jag en annan tungviktare, Walt Whitman, och ni måste se till att åtminstone läsa dikten "When I Heard the Learn'd Astronomer" – en kort och vacker betraktelse om att vetenskap inte är allt. Sedan blev det förstås årets Stephen King, med den oemotståndliga titeln "Blod säljer" (även om den inte alls har med hematologi att göra)!

Apropå kort. Min period som er ordförande är snart över och detta är min sista spalt. Känns förstås lite vemodigt men samtidigt är det glädjande eftersom jag vet att vår nya ordförande kommer att göra ett bättre jobb. Jag och Martin Jädersten hade när vi tillträdde för knappt två år sedan ett antal ambitiösa tankar t ex kring web-baserad utbildning, förbättring av INCA-registret med patientöversikter, ökade och jämlika förutsättningar för deltagande i kliniska studier och nationell biobankning. Vad blev det nu av dessa? Tja, efter en del don Quixote-fäktande (innan vi inser att saker som vanligt både är svårare och tar längre tid att påverka än vad man tror) så har, med stor insats av en entusiasmerande och kompetent styrelse och tillsammans med diagnosgrupperna, någon av dessa realiserats och andra verkar åtminstone gå åt rätt håll. Och eftersom jag är kvar i styrelsen som f d ordförande i ett år så kanske några av dessa hinner komma på banan ändå. Vi får väl se, håll tummarna.

Apropå Martin. Martin lämnar nu styrelsen efter 2 år som vår sekreterare. Vi och jag kunde inte haft det bättre: ordning, reda, glädje, kloka tankar, diplomatik, idériedom, och inte minst det faktum att du är en riktig doktor. Vi och jag kommer att sakna dig.

COVID-19. När jag skriver detta så har stormen bedarrat och i nuläget är det nog kanske mer en bris. Vilken förstås kan ändra sig. I Stockholm har våra hematologiska patienter nog drabbats allra värst men även andra ställen i landet har haft patienter som både drabbats och avlidit. Men framför allt var det Stockholms erfarenheter som ledde till att vi hade en hel del input till förslaget om de nationella riktlinjerna för handläggning av COVID-19-patienter som kom i början av sommaren. En del tog de till sig. De studier som nu dyker upp allt mer, t ex avseende tocilizumab, visar också att en tidig och kraftfull handläggning för de med en aggressiv bild räddar liv. Vi hematologer vill ju gärna ligga steget före och även här verkar denna inställning vara värdefull.

Stort tack för denna tid och för ert förtroende. Till sist: glöm inte bort att läsa – även om vardagen känns full. Jag tror att vi klarar den bättre då. På flera sätt.

P-O Andersson
Ordförande

Kallelse till årsmöte i Svensk Förening för Hematologi

Onsdagen den 30:e september 2020 kl 15:30, via Zoom

Join by Zoom (Meeting ID: 622 7690 1404 Passcode: 561430)

<https://ki-se.zoom.us/j/62276901404?pwd=bVNwaEJ0MHphSW0wUzhGbzBkL1ZFZz09>

Join by Skype for Business: <https://ki-se.zoom.us/skype/62276901404>

- §1 Val av ordförande och sekreterare för mötet
- §2 Val av justeringspersoner (2 st)
- §3 Styrelsens verksamhetsberättelse
- §4 Ekonomiskt bokslut
- §5 Revisionsberättelse samt fråga om styrelsens ansvarsfrihet
- §6 Val av styrelseledamöter; se valberedningens förslag nedan
- §7 Val av revisorer; se valberedningens förslag nedan
- §8 Val av valberedning; se styrelsens förslag nedan
- §9 SLS-frågan; informationspunkt inför slutomröstning om stadgeändringar
- §10 Förslag på stadgeändringar (se bil 1)
- §11 Årsavgiftens storlek
- §12 Övriga frågor
- §13 Nästa årsmöte

Välkomna!

Per-Ola Andersson (ordf) och Martin Jädersten (sekr)

Valberedningens förslag till ny styrelseledamot och revisorer samt styrelsens förslag till ny ledamot i valberedningen

- §6 *Ny Övrig ledamot (mandatperiod 3 år):* Magdalena Kättström, Örebro.
Magdalena är kliniskt verksam specialist i hematologi vid USÖ som forskar inom KLL/vaccinationer
- §7 *Revisor (omval mandattid 1 år):* Per Axelsson
Revisor (omval mandattid 1 år): Kristina Carlson
- §8 *Styrelsens förslag valberedningen:* Birgitta Lauri (omval), Gunnar Juliusson (omval), Bertil Uggla (nyval)

För SFHs valberedning

Martin Höglund

Akademiska Sjukhuset

Pga Covid 19 ersätts Fortbildningsdagarna i Lund av ett webinar arrangerat av SFH onsdagen den 30 september kl 13 till 16:30.

13:00-14:00	Keynote med prof Per Ljungman, Karolinska "Covid-19 inom stamcellstransplantation och hematologi"
14:00-14:40	Medlemmarnas timme
14:40-14:50	Paus
14:50-15:30	Årets avhandling
15:30-16:30	Årsmöte

Bilaga 1. Förslag på stadgeändringar

Förslaget på stadgeändringar nedan är i stort sett identiskt med det förslag som antogs av årsmötet i Varberg den 3 oktober 2019 med rösterna 23 röster för och 1 röst emot. Tillägget denna gång är att vi även föreslår att "justeringsman" i §13 byts ut mot det könsneutrala "justeringsperson".

Förslaget har utformats i samråd med SLSs kansli och deras jurist. Det har också justerats mot GDPR. Ytterligare smärre ändringar har gjorts, så som att byta ut "ledamot" till "medlem" i förekommande stycken eftersom det mer speglar det aktuella språkbruket. Ledamot är dock kvar i bemärkelsen "styrelseledamot". SLS ändrade stadgar träder i kraft den 1 januari 2021 förutsatt att de antas av årsmötet 2020.

Nuvarande lydelse	Ny lydelse
§ 1. Föreningen utgör en sammanslutning för av hematologi intresserade läkare och vetenskapsmän i Sverige. Den fungerar som Svenska Läkaresällskapets sektion för hematologi och är intresseförening inom Sveriges Läkarförbund.	§ 1. Föreningen utgör en sammanslutning för av hematologi intresserade läkare och vetenskapsmän i Sverige. Den <i>är en medlemsförening</i> i Svenska Läkaresällskapet och är intresseförening inom Sveriges Läkarförbund.
§ 2. Föreningens huvuduppgifter är att befordra hematologins utveckling och praktiska tillämpning i Sverige genom anordnande av föredrag, diskussioner, kurser och kongresser samt främjande av forskning. Föreningen skall även främja specialistutbildningen i hematologi samt tillvarata ledamöternas fackliga intressen. Föreningen skall stödja och samverka med de nationella grupper som arbetar inom olika hematologiska områden och vid behov ta initiativ till bildande av nya grupper.	§ 2. Föreningens huvuduppgifter är att befordra hematologins utveckling och praktiska tillämpning i Sverige genom anordnande av föredrag, diskussioner, kurser och kongresser samt främjande av forskning. Föreningen skall även främja specialistutbildningen i hematologi samt tillvarata ledamöternas fackliga intressen. Föreningen skall stödja och samverka med de nationella grupper som arbetar inom olika hematologiska områden och vid behov ta initiativ till bildande av nya grupper. <i>Som medlemsförening i Svenska Läkaresällskapet avges utlåtande i eller handläggs ärenden som hänskjutits till föreningen. Vid handläggning av ärenden som berör andra medlemsföreningar och sektioner ska samråd med dessa ske.</i>

§ 3. Som ledamot kan antas läkare som är verksam inom hematologins område. Anmälan om ledamotskap skall göras hos styrelsen. Om anmälan av styrelsen enhälligt anbefalles är den anmälde till ledamot antagen. Förekommer inom styrelsen skilda meningar hänskjutes frågan till föreningens avgörande, varvid beslut fattas med enkel majoritet. Styrelseledamot skall och föreningsledamot bör vara medlem av Sveriges Läkarförbund och Svenska Läkarsällskapet. Som associerad medlem kan antas person med anknytning till hematologi som inte är läkare. Associerad medlem erlägger årsavgift, och äger tillträde till samtliga av föreningen anordnade aktiviteter utom årsmötet. Associerad medlem har ej rösträtt i föreningen och är ej valbar som ledamot i styrelse eller utskott.	§ 3. Som <i>medlem</i> kan antas läkare som är verksam inom hematologins område. Anmälan om <i>medlemskap</i> skall göras hos styrelsen. Om anmälan av styrelsen enhälligt anbefalles är den anmälde till <i>medlem</i> antagen. Förekommer inom styrelsen skilda meningar hänskjutes frågan till föreningens avgörande, varvid beslut fattas med enkel majoritet. Styrelseledamot skall och föreningsmedlem bör vara medlem av Sveriges Läkarförbund. <i>Medlem i föreningen är enligt § 3 Svenska Läkaresällskapets stadgar även föreningsanknuten medlem i Svenska Läkaresällskapet.</i> Som associerad medlem kan antas person med anknytning till hematologi som inte är läkare. Associerad medlem erlägger årsavgift, och äger tillträde till samtliga av föreningen anordnade aktiviteter utom årsmötet. Associerad medlem har ej rösträtt i föreningen och är ej valbar som ledamot i styrelse eller utskott.
§ 4. Till hedersledamot kan på förslag av styrelsen kallas person, som på framstående sätt befrämjat föreningens syften.	§ 4. Till heders<i>medlem</i> kan på förslag av styrelsen kallas person, som på framstående sätt befrämjat föreningens syften.
§ 5. Hedersledamot och ledamot som uppnått 65 års ålder är befriad från årsavgift.	§ 5. Heders<i>medlem</i> och <i>medlem</i> som uppnått 65 års ålder är befriad från årsavgift.
§ 6. Föreningens angelägenheter handhavs av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare samt fyra ordinarie ledamöter. Styrelsen kan inom sig utse en facklig sekreterare. Minst en ledamot skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsmässig såframt icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig.	§ 6. Föreningens angelägenheter handhas av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare samt fyra ordinarie ledamöter. <i>Styrelsen kan utse en facklig representant.</i> Minst en ledamot skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsmässig såframt icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig. <i>Uppgifter om medlemsföreningens funktionärer ska efter förrättade val omedelbart sändas till Svenska Läkaresällskapet och beslut i ärenden som berör för Svenska Läkaresällskapet gemensamma angelägenheter ska snarast sändas till Svenska Läkaresällskapets nämnd genom utdrag ur protokoll.</i>
§ 9. Sekreteraren åligger att minst en vecka före varje sammanträde och minst en månad före årsmötet tillställa föreningens ledamöter kallelse och föredragningslista, samt att föra protokoll med ledamotsförteckning.	§ 9. Sekreteraren åligger att minst en vecka före varje sammanträde och minst en månad före årsmötet tillställa föreningens <i>medlemmar</i> kallelse och föredragningslista, samt att föra protokoll med <i>medlemsförteckning</i>.
§ 13. Vid årsmötet fattas beslut i följande ärenden: 1. Val av justeringsman.	§ 13. Vid årsmötet fattas beslut i följande ärenden: 1. Val av justeringsperson.

2. Styrelsens verksamhetsberättelse. 3. Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet. 4. Val av styrelse samt två revisorer och två revisorssuppleanter. 5. Val av valberedning för kommande årsmöte. 6. Årsavgiftens storlek. 7. Tid och plats för nästa årsmöte. 8. Övriga föredragsärenden.	2. Styrelsens verksamhetsberättelse. 3. Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet. 4. Val av styrelse samt två revisorer och två revisorssuppleanter. 5. Val av valberedning för kommande årsmöte. 6. Årsavgiftens storlek. 7. Tid och plats för nästa årsmöte. 8. Övriga föredragsärenden. <i>Vid årsmötet väljs ledamot/ledamöter i Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling och suppleant(er) för denne (dessa) för en tid av två år.</i> <i>Extra årsmöte ska hållas när styrelsen eller minst tio medlemmar skriftligen begär sådant för att behandla uppgivet ärende.</i> <i>Fråga som föreningen vill föra upp på Svenska Läkaresällskapets fullmäktigemötets föredragningslista bör behandlas på ordinarie möte i föreningen och sändas till Svenska Läkaresällskapets nämnd minst två månader före Svenska Läkaresällskapets ordinarie fullmäktigemöte.</i>
Ingen tidigare paragraf.	§ 15 Medlemsregister <i>Föreningens medlemsregister innehåller namn, adress, e-post, uppgift om medlemmen är läkare, pensionär, examinerad men ej legitimerad, eller tillhör flera medlemsföreningar i Svenska Läkaresällskapet.</i> <i>Medlemsregistret ska årligen senast den 1 november lämnas till Svenska Läkaresällskapet för att medlem ska kunna få nyttja förmåner och för att föreningens medlemsavgift till Svenska Läkaresällskapet samt mandat i Svenska Läkaresällskapets fullmäktige ska kunna beräknas. Antal läkarmedlemmar i medlemsföreningen är grund för avgift och mandat. Medlemsföreningen ska rapportera in antal läkarmedlemmar i föreningen genom att lämna in medlemsregistret till Svenska Läkaresällskapet angivna datum (se § 36h Svenska Läkaresällskapets stadgar). Uppgifterna som lämnas ska avse de medlemmar i registret som fanns registrerade den 1 september samma år.</i>

Föreningen samlar in och behandlar personuppgifter för att bedriva den stadgereglade verksamheten. Föreningen behandlar personuppgifter för att administrera föreningens angelägenheter, utöva olika aktiviteter, kommunicera med medlemmar samt hantera olika ekonomiska transaktioner. Den lagliga grunden för behandlingen är avtal (dessa stadgar). Föreningen behandlar även personuppgifter om medlemmar i andra fall för att informera, föra dialog etc. med medlemmarna i övriga frågor inom ramen för föreningens ändamål.



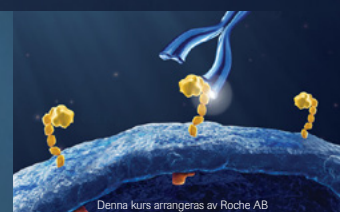
Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfunda slott | 10 – 12 mars 2021

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. Kursen ger poäng för delmål till ST utbildning.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Nr SE-00000376 juni 2020

Denna kurs arrangeras av Roche AB

Kursansvariga och föreläsare

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

Program

Onsdag 10 mars

09.30 – 10.00 Samling med kaffe och smörgås
 10.00 – 10.10 Välkomna samt praktisk information
 10.10 – 10.40 Introduktion lymfom
 10.40 – 11.40 Hur behandlas DLBCL
 11.40 – 12.10 Hur behandlas FL
 12.10 – 12.40 Hur behandlas MZL
 12.40 – 13.40 Lunch
 13.40 – 14.40 Hur behandlas MCL
 14.40 – 15.10 Hur behandlas KLL
 15.10 – 15.40 Kaffe
 15.40 – 16.40 Hur behandlas KLL
 16.40 – 17.40 Hur behandlas Hodgkinlymfom
 Middag

Torsdag 11 mars

09.00 – 10.00 Molekylär lymfopatologi
 10.00 – 10.30 Kaffe
 10.30 – 11.45 Molekylär lymfopatologi forts
 11.45 – 12.45 Basal lymfomimmunologi
 12.45 – 13.45 Lunch
 13.45 – 14.45 Epigenetik
 14.45 – 15.15 B-cellsreceptorn – genetik
 15.15 – 15.45 Kaffe
 15.45 – 17.30 BTK-hämmare
 17.30 – 18.00 PI3K-hämmare
 Middag

Fredag 12 mars

08.30 – 09.30 BCL2 hämmare. Andra målrikta behandlingar
 09.30 – 10.15 Immun-checkpointhämmare
 10.15 – 10.45 Kaffe
 10.45 – 11.30 CAR-T-celler
 11.30 – 12.00 Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna
 12.00 – 13.00 Lunch och avfärd

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

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

Lipus har granskats och godkänt denna kurs.
 Fullständig kursbeskrivning finns på
www.lipus.se Lipus-nr 20200071



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 skalnliga.

* 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 immunkomoterapi. 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 reaktivering av hepatit B, inklusive fatala händelser, 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 kontraindicerad 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 2020/04.

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.

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

Enkätundersökning om arbetsmiljö – vi hoppas på din medverkan!

Under hösten har SFH för avsikt att belysa arbetsmiljön bland svenska hematologer och ST-läkare i hematologi. Vi vill undersöka vår arbetsmiljö och vilka faktorer som påverkar den, i positiv eller negativ riktning, hur vår arbetsmiljö upplevs "till vardags" men även hur rådande pandemi kan ha kommit att påverka oss.

För att det ska bli möjligt är vår förhoppning att vi alla tar oss tid att besvara den enkät som kommer att mailas ut i oktober.

Målen med enkätundersökningen är

- att kartlägga arbetsmiljöfaktorer bland svenska hematologer och ST-läkare i hematologi.
- att med enkätsvaren som underlag ge möjlighet till fortsatt utvecklande arbetsmiljöarbete på hematologiska enheter i landet.
- att tillsammans med svensk onkologisk förening, SOF, analysera likheter och skillnader i våra respektive arbetsmiljöundersökningar och ta lärdom av varandra avseende positiva exempel på arbetsmiljöarbete.

Läkares arbetsmiljö

Läkaryrket – meningsfullt, berikande och krävande

Meningsfullhet, känslan av att göra skillnad och möjlighet att hjälpa andra är några av anledningarna att söka sig till och stanna kvar i läkaryrket. Som grupp har vi en stor yrkestolhet och är en respekterad kår i vårt samhälle. Yrket är utmanande, komplext och innebär stort ansvarstagande där etiska dilemman och överväganden hör till vardagen. Arbetet är varierat och stimulerande med patientnära och indirekt patientarbete, kvalitetsarbete och för många även forskning, utveckling och ledningsuppdrag. Samtidigt är arbetsbelastningen ofta hög och vår samtid, med snabba medicinska framsteg, ställer stora krav på ständig kompetensutveckling och även delaktighet i frågor som rör hur sjukvårdens resurser ska fördelas.

I detta berikande, utmanande och komplexa yrke gäller det att skapa arbetsmiljömässiga förutsättningar att inte bara stanna kvar utan också trivas och utvecklas under ett helt arbetsliv.

Läkaryrket i en föränderlig tid

Sjukvårdens anmälningar till arbetsmiljöverket har ökat de senaste åren. Under första halvåret av 2019 närmast dubblerades antalet anmälningar till arbetsmiljöverket jämfört med 2018¹. De flesta anmälningar handlar om

försämrade arbetsmiljö på grund av högt söktryck på landets akutmottagningar med överbeläggningar på slutenvårdsavdelningar som följd. För läkare rapporteras om långa och tuffa arbetspass med uteblivna raster och övertidsarbete. Hur antalet anmälningar påverkats av pandemin återstår att se men vi vet att arbetsmiljön förändrats för många människor under de senaste månaderna.

Statistiska centralbyrån, SCB, har jämfört läkares arbetsmiljö för perioden 1999-2003 med 2011-2013. Arbetsbelastningen har inte förändrats mellan perioderna men på flera andra punkter ses en försämring av arbetsmiljön sedan millennieskiftet. Framförallt upplevs ett minskat inflytande över den egna arbetssituationen med begränsning av möjligheten att påverka upplägget av arbetet och när olika uppgifter ska utföras. Andelen läkare som uppger värk och allmän kroppslig trötthet har också ökat. Samtidigt framkommer i SCB:s undersökning att majoriteten av läkare uppskattar sitt jobb och upplever det meningsfullt².

Läkaryrket – olika uppdrag, olika utmaningar

Då läkaryrkets innehåll på många sätt skiljer sig åt mellan olika specialiteter finns det skäl att tro

att en del arbetsmiljömässiga utmaningar också är specialitetsspecifika. Det finns begränsad kunskap kring om, och i så fall hur, positiva och negativa arbetsmiljöfaktorer skiljer sig åt mellan olika specialiteter. Mest undersökt är arbetsmiljön bland allmänläkare samt läkare som arbetar på akutmottagningar och akutvårdsavdelningar.

I läkarförbundets senaste arbetsmiljöenkät, besvarad av 2500 läkare varav 500 allmänläkare, framkommer att 2/3 av de sistnämnda under de senaste två åren övervägt att byta arbetsplats³. Hälften anger att de övervägt att helt lämna vården på grund av dålig arbetsmiljö. Skäl som anges är i huvudsak hög arbetsbelastning och brist på återhämtning. I en undersökning bland allmänläkare i Kronobergs län uppvisade 18 % symtom på utmattning. Kvinnliga läkare var överrepresenterade men det framkom ingen skillnad i ålder eller erfarenhet i yrket. De viktigaste faktorerna som påverkade graden av utmattningssymtom var den skattade arbetsmiljön, uppskattning för prestation samt kollegialt stöd⁴.

I en rapport som presenterades av Sveriges yngre läkares förening, SYLF, i samband med Almedalsveckan i juli 2019 överväger 30 % av olegitimerade läkare att lämna yrket⁵. Skälen som framförs är framförallt hög arbetsbelastning och stort ansvar i kombination med begränsad möjlighet att påverka arbetstider och arbetssituation.

Cancervård och hematologi

Rimlig arbetsbelastning med möjlighet till återhämtning med pauser under dagen samt dygns- och veckovila torde vara utmaningar i arbetsmiljön som vi alla delar, oavsett specialitet. Finns det då skäl att tro att det även kan finnas andra faktorer som är mer specialitetsspecifika och som bör belysas när det gäller cancervård i allmänhet och hematologi i synnerhet?

Inom cancervården har vi, på uppdrag av regionala cancercentrum (RCC) under några få år skapat nya arbetsformer med multidisciplinära konferenser (MDK), standardiserade vårdförlopp (SVF) och gedigna nationella vårdprogram. De förändrade arbetssätten har inneburit en tydligare vägledning i beslut med fokus på gemensamma plattformar för beslutsfattande, vilket torde underlätta för den enskilde läkaren. Samtidigt ställs stora krav i form av arbetsinsats från professionen för delaktighet i vårdprogramprocesser och konferenser. Den snabba medicinska utvecklingen med bland annat många mycket dyra läkemedel innebär också nya utmaningar och de medicinska beslutens

betydelse för fördelning och nyttjande av sjukvårdens resurser har blivit än mer tydlig.

Svensk onkologisk förening, SOF, har genomfört en arbetsmiljöenkät 2014 samt 2019 med cirka 250 svarande vid båda tillfällena⁶. I stort sett framkommer samma resultat mellan åren. Glädjande är att majoriteten, 66 %, anger att de har en mycket eller ganska bra arbetsmiljö och 75 % skulle rekommendera sin arbetsplats till en kollega. Dock är det 12 % som svarat att de ofta överväger att lämna onkologin. Möjligheten att påverka sina arbetsuppgifter har ökat mellan undersökningarna från 33 till 57 %, så även möjligheten till fortbildning. Hög arbetsbelastning med återkommande behov av att leta mottagningsrum och vårdplatser tillsammans med för lite tid för icke patientnära arbete upplevdes av många som betungande. För många MDK:er angavs också som en orsak till stress. Med stöd av enkäten har nu SOF, tillsammans med onkologins chefsråd, initierat ett arbete där alla onkologiska enheter uppmanas arbeta med arbetsmiljöfrågor med enkätresultaten som bas⁷.

Hematologin har många likheter med onkologin. Signum för cancervård de senaste åren är stora medicinska framsteg, snabba förändringar i terapirekommendationer, nya arbetssätt med MDK:er och SVF. Svåra diskussioner kring nya dyra terapier är en annan erfarenhet som vi delar. Dessutom har vårens pandemi påskyndat nya arbetssätt, inte minst inom digitalisering av såväl patientbesök som mellan sjukvårdsenheter.

Organisatorisk skiljer vi oss till viss del då hematologer är mer spridda över landets olika sjukhus medan merparten av onkologer arbetar på universitets- eller länssjukhus. Onkologer tillhör i de flesta fall onkologiska kliniker medan hematologer har sin hemvist inom medicinkliniker, cancercentrum eller utgör egna enheter. Bredden på det medicinska uppdraget för den enskilde läkaren kan således variera avsevärt. Något som har blivit extra tydligt under de senaste månadernas pandemi där vi som hematologer haft väldigt olika roller, bland annat beroende på kliniktilhörighet och jouruppdrag.

Med den kommande enkätundersökningen hoppas vi kunna belysa arbetsmiljöfaktorer bland landets hematologer.

Arbetsmiljö och kompetensförsörjning

Kompetensförsörjning utgör en av de största utmaningarna inom vården och hematologin utgör inget undantag. Vi behöver kunna locka unga

människor till vår specialitet men vi måste också skapa förutsättningar att stanna kvar i yrket. Vi hoppas att enkätundersökningen kommer bidra till att identifiera arbetsmiljöfaktorer inom hematologin av såväl positivt som negativt slag. Det kan ge oss möjlighet att lyfta och värna det som är positivt och samtidigt skapa förutsättning för strukturerat förbättringsarbete där behov finns.

Enkäten kommer ut i oktober – tack på förhand för ditt bidrag!

Styrelsen genom
Maria Liljeholm, ordf elect
Johan Theander, sekr elect

Referenser

1. Pramsten S. Fler larm om bristande arbetsmiljö i vården. Läkartidningen. 2019 sept; hämtad från: <https://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2019/09/Fler-larm-om-bristande-arbetsmiljo-i-varden>
2. Lövrup M. Läkares arbetsmiljö har blivit sämre. Läkartidningen (internet). 2016 jan; hämtad från: <https://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2016/01/Lakares-arbetsmiljo-har-blivit-samre/>
3. Cederberg J. Många allmänläkare överväger att lämna vården. Läkartidningen (internet). 2019 dec; hämtad från: <https://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2019/12/Manga-allmanlakare-overvager-att-lamna-varden/>
4. Heyman S. Läkares arbetsvillkor en brännhet fråga. Dagens medicin (internet). 2019 aug; hämtad från: <https://www.dagensmedicin.se/artiklar/2019/08/02/lakares-villkor-en-brannhet-fraga/>
5. Gunnarsson P. Många unga läkare funderar på att lämna vården. Läkartidningen (internet). 2019 juli; hämtad från: <https://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2019/07/Manga-unga-lakare-funderar-pa-att-lamna-sjukvarden/>
6. Baben J. Ny arbetsmiljöenkät – vad har hänt sedan dess. Cancerläkaren. 2019: juni;12-14.
7. Lagerlund, M. Chefsrådet kommenterar SOF:S arbetsmiljöenkät. Cancerläkaren. 2019: okt; 37-38.

Hej alla ST-läkare i föreningen!

Hoppas att ni har haft en bra sommar med välförtjänt vila. Jag är tillbaka på jobbet sedan två veckor och trivs med att få ta hand om våra hematologiska patienter igen. Vilken spännande specialitet vi har valt!

Nu hoppas vi att hösten kan få vara lite lugn. Vi har två planerade ST kurser, dels den uppskjutna MDS-kursen från i våras och dels Cytostatika-kursen i Lund.

Till våren blir det första kursen där vi använder det nya antagningssystemet som jag informerade lite kort om i förra numret av OHE. Glöm inte att ni väldigt gärna får höra av er till mig med synpunkter och förslag kring kurser och antagning.

Cecilia Karlström, cecilia.karlstrom@sl.se
Ordförande i ST utskottet
Yngre ledamot i styrelsen

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

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



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



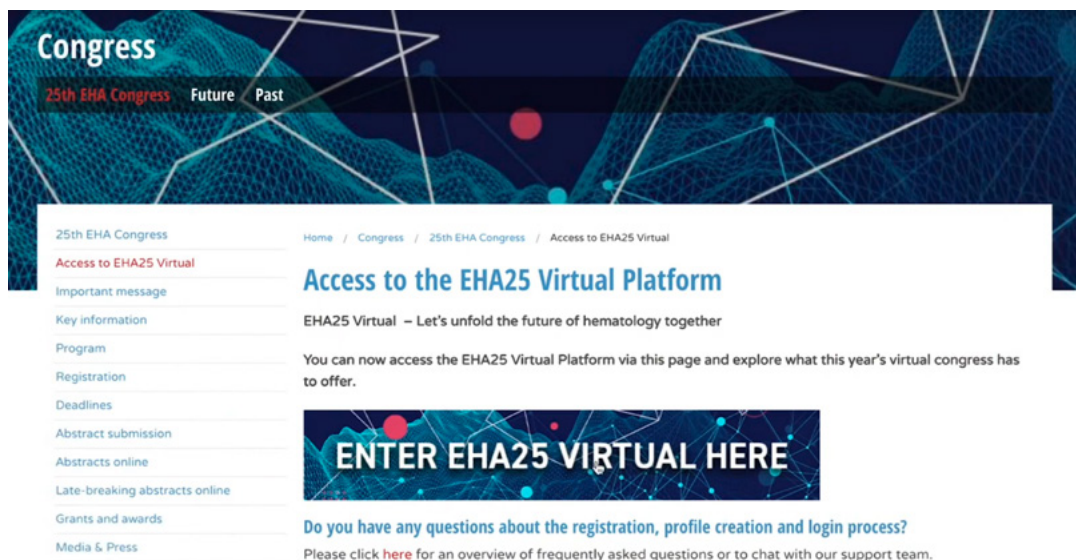
*NINLARO + lenalidomid + dexametason vs placebo + lenalidomid + dexametason ** För patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom.

#PFS hela studiepopulationen: 20,6 vs 14,7 mån (HR 0,74, P=0,01), PFS högriskpatienter: 21,4 vs 9,7 mån (HR 0,54, P=0,02)

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

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

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Låga 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.



”EHA25 Virtual”

- en personlig betraktelse

Jag minns mitt första EHA-möte mycket väl, i Amsterdam 1998. Året innan hade jag påbörjat min hematologi-ST och genom en blygsam roll i ett forskningsprojekt skulle jag nu delta med en poster på ett stort möte. Den riktiga hematologvärlden öppnade sig. Som ung doktor ville man gå på allt (nästan) – vilket gjorde att jag verkligen sprang mellan salarna. Oftast gick det bra att få plats, även om man kom mitt i de olika sessionerna. Jag lärde mig mycket och kanske var det just på detta möte som den sista biten fann sin plats: jag har valt rätt specialitet.

Sedan dess har EHA-mötet har blivit både större och mer innehållsrikt och därmed på allvar tagit upp kampen mot ASH. Att slippa jetlaggen och röran med 25-30 000 delegater har också blivit orsaker att stanna i Europa. Men även EHA har de sista åren påtagligt ökat i storlek och det är inte sällan som det är fullsatt i salarna och där står vi istället utanför och följer det hela på skärm, kanske med en lunchmacka i handen. Och ett nyväckt miljömedvetande gör att det kanske känns en smula otidsenligt att flygtransportera en mindre stad för några dagars möte. Så även om skälet till att det 25:e EHA-mötet blev virtuellt förstås är dystert, så var det ändå med stor nyfikenhet och spänd förväntan som jag såg fram mot att delta.

Jag hade planerat med att man skulle ha mötet under 3 ½ dag (inklusive företagstorsdagen), precis som det analoga mötet. Så jag hade fortsatt kalendern ren för dessa ursprungliga dagar. Och mycket riktigt, på morgonen fredagen den 12 juni släpptes alla videoinspelningar med inbjudna föreläsare, de orala presentationerna, alla

e-posters och alla företagssymposierna från torsdagen. Fast jag väntade ändå fram till öppningsceremonin och det efterföljande presidentsymposiet innan jag bänkade jag mig framför datorn på hemskrivbordet, satte på mig lurarna, och kopplade upp.

Efter en pampig inledning med en ”roller coaster”-grafik längs gracila blodkärl öppnade John Gribben mötet från en vacker trädgård, med en lätt vind i håret och med en ledig look (slips men utan kavaj). Därefter tog Kimmo Porkka över (med kavaj) och berättade kort om den vetenskapliga kommitténs arbete. Sedan följde föreläsningar av de två pristagarna, Gilles Salles (José Carreras Award) och Radek Skoda (David Grimwald Award). Föreläsningarna hölls live med PP-bilder som täckte största delen av skärmen och med en Zoom-aktig upptagning av föreläsaren i ena hörnet. Detta visade sig vara standardlayouten för mötets föreläsningar. Och eftersom kameran i våra datorer kanske inte är av högsta kvalitet så blir upptagningen en smula kornig, ljuset aningen för dunkelt eller för ljust och föreläsarna ser ofta ut som att de är omedvetna om att någon ser dom. Vilket ändå känns ganska skönt och avslappnat.

Hursomhelst, efter denna grandiosa öppning började jag sedan härja runt bland alla föreläsningar, sessioner och symposier. I början var det lite krångligt att förstå upplägget på sidan men det blev snart bekant. Med korta avbrott för några fika och en snabb middag satt jag sedan långt in på kvällen. Till en början lyssnade jag från början till slut, men sedan förstod jag ju att här kan man ju hoppa fram och komma till resultat och konklusionen

snabbt. Och det var toppen – att snabbt till saken! Fast jag måste nog ändå nämna några ord om fonden bakom föreläsarna. Precis som vid våra egna Zoom-möten varierade det nåt fantastiskt: från labbet, från hemkontoret (är det barnens teckningar?), från jobb, kontoret, ibland en dörr, ibland en orolig grafisk bild, ofta en färgglad bokhylla, ofta en vit vägg och ibland en mörk hall. Så inget tillgjort eller tillrättat.

På lördag/söndag följde sedan plenarsessionerna och late-breaking abstracts och på söndagskvällen en hel session om COVID-19 och hematologi med efterföljande paneldiskussioner. Lärorikt!

Sedan fortsatte EHA-mötet även veckan efter, dvs. sammanlagt i hela 10 dagar (11-21 juni), då med olika temadagar. Detta upptäckte jag dessvärre lite sent men där inleddes med ett "Best-of-Theme Sessions", vilket var en introduktion med en genomgång av två experter som valde ut, i deras tycke, de bästa abstracten för varje tema som drogs i korthet och sedan följde "Live Q&A Panel Discussion" för olika tema. Då kom möjligheten att höra utvalda presentatörer som diskuterade live – vilket var finfint. Och även om det ibland var svårt att välja så var det trots allt bara två parallella sessioner under dessa dagar, och som nu finns där att titta på i inspelat format. Å andra sidan var det nog svårt för många av oss att vara "ledig" under så många eftermiddagar/kvällar och dessutom två helger efter varandra (där den andra helgen förstås krockade med vår midsommarhelg...).

Hur var nu e-posterutställningen? Att på en posterutställning direkt kunna samtala med forskarna på ett informellt och avspänt sätt är ju en av höjdpunkterna vid varje EHA-möte. Ren lyx egentligen. Här var det annorlunda. Men grafiskt inte så illa, man klickade sig fram och olika delar av postern belystes, ofta med en inspelad röst från forskaren som presenterade. Fast det blir efter ett tag lite mastigt och jag klickade nog ibland lite väl fort. Men det fina är att de finns kvar och du kan leta upp dom igen och titta och lyssna. Och läsa ordentligt.

Men vad var då det mest spännande? Tja, objektivitet är svårt, men mina topp 3 kommer här:

1. Late-breaking oral session: A randomized, double blind, placebo-controlled study of venetoclax with azacytidine vs azacytidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy – VIALE-A; som presenterades av Courtney DiNardo från MD Anderson. Sammanlagt 433 randomiserade patienter (2:1 design; VA vs A) där kombinationen (V gavs som 400 mg/dag tills progress) visade en CR/CRi på 66 % vs 28 ($p < 0.001$) och en

förlängd total överlevnad: 14,7 vs 9,6 (HR 0,66; 0,52-0,85, $p < 0.001$) och där durationen om man väl uppnått CR/Cri var ca 18 månader. Studien har nu precis publicerats i NEJM och har nog potential att påverka handläggningen av våra patienter.

2. Myeloma session: Idecabtagene vicleucel (Ide-Cel; BB2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: initial KarMMa results. Jesus San-Miguel från Navarra, Spanien, redovisade resultaten från en fas II-studie med totalt 128 relapserade/refraktära myelompatienter som behandlats med CAR T-celler riktade mot B-cell maturation antigen (BCMA). Alla patienter hade tidigare fått både IMiDs, proteasomhämmare och en CD38-antikropp, dvs väldigt tungt behandlade. Totalt svar var 73 % och 33 % uppnådde CR, och median PFS var knappt 9 månader och median OS på ca 20 månader. Men det som var spännande, och analogt med det vi verkar se vid CAR T-behandling vid relapserat diffust storcelligt B-cellslymfom, är att patienter som uppnår CR har en betydligt längre median PFS, ca 20 månader, och vill man vara riktigt positiv verkar det nästan som det finns en liten plåtå efter 15-16 månader. Så kanske, kanske.

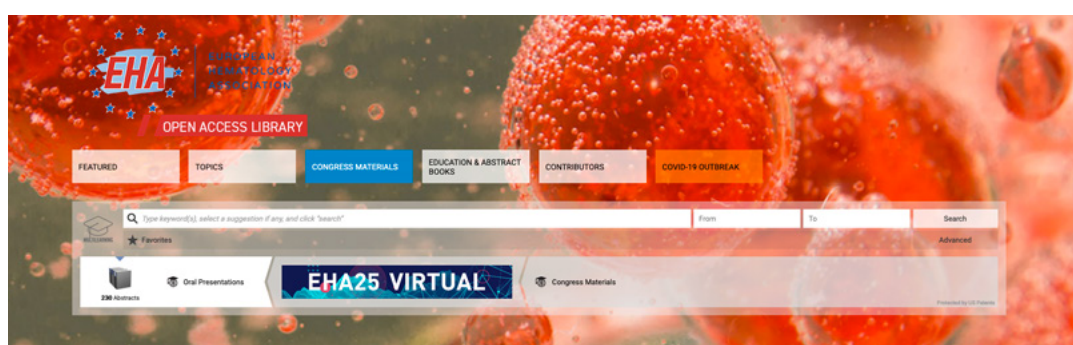
3. Presidential symposium: TBI or chemotherapy-based conditioning for children and adolescents with ALL: a prospective randomized multicenter-study "FORUM" on behalf of the AIEOP-BFM-ALL-SG, IBFM-SG, INTREALL-SG and EBMT-PD-WP. Christina Peters från Wien presenterade denna studie, där syftet var att undersöka om det går att undvara strålning i konditionering vid allo-SCT och därmed minska risken för senkomplikationer. 413 barn/ungdomar med högrisk B/T-ALL randomiserades till antingen TBI/etoposid eller till kemoterapi i form av Flu/Thio/Busulfan eller Treosulfan. Det visade sig att TBI-armen var överlägset bättre i alla jämförelser (vid 2 år): OS 91 % vs 75%, EFS 86 % vs 58 %, relaps 12 % vs 33 % och TRM 2 % vs 9 %. Så även om TBI kan vara relaterat till seneffekter, så är TBI-innehållande konditionering fortfarande den klara gyllene standarden vid allo-SCT för ALL.

Sammanfattningsvis. EHA25 Virtual är ett ambitiöst och proffsigt försök att ersätta det analoga mötet när situationen krävde detta. Men det ter sig faktiskt bäst nu i efterhand, då du kan plocka russin ur kakan, och det lite då och då, när det passar dig. Och snabbspola/hoppa när det blir lite långgrandigt. Inte alls dumt! Men jag längtar nog ändå till nästa analoga EHA-möte, som planeras äga rum i Wien den 10-13 juni 2021. Och, återigen, jag hoppas att vi ses på tåget dit!

P-O Andersson

Svenska presentationer på EHA

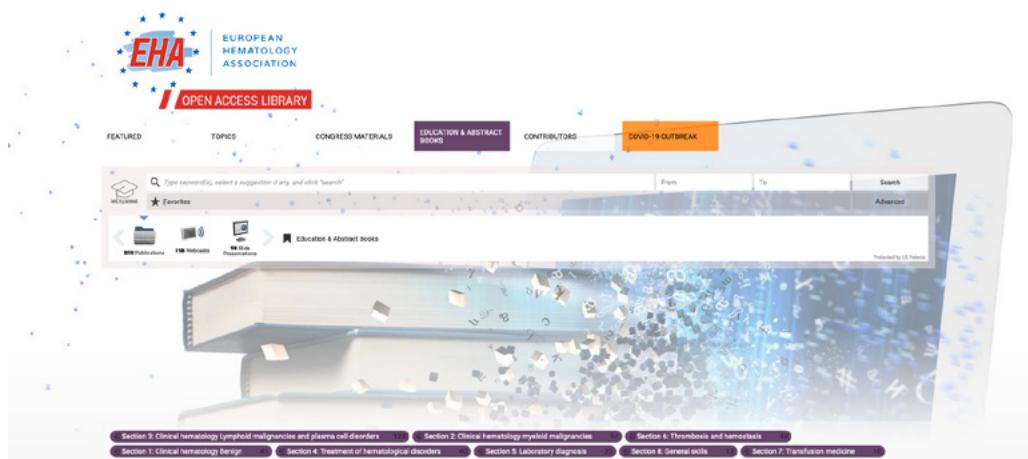
Det var som tidigare år mycket svårt att söka på EHA:s hemsida bland abstracts med "Sweden" som sökorsak. Jag har försökt att titta igenom listorna över alla muntliga presentationer och e-posterabstracts, men det finns förstås en stor risk att jag har missat några bidrag från Sverige. Ber om ursäkt ifall så är fallet.



Muntliga presentationer

Alexandra Albertsson Lindblad (Lund; S227) har utvärderat total (OS) och relativ överlevnad (RS) i förhållande till given primärbehandling i en befolkningsbaserad kohort av patienter med mantelcelllymfom (MCL), med specifikt fokus på de för närvarande rekommenderade regimerna; bendamustin, CHOP/CHOEP och intensifierad cytarabin/CHOP-induktion med högdoskemoterapi och autolog stamcellstransplantation (HD-AHCT), i kombination med rituximab (R) som i nordiska protokollet MCL2. 592 patienter identifierades som behandlats med MCL2 (n = 268), bendamustin (n = 231) eller CHOP/CHOEP (n = 93), majoriteten (n = 562) i kombination med R. Patienter som fick R-bendamustin och R-CHOP/CHOEP var jämförbara med avseende på medianålder (75,9 mot 74,6), performance status (PS 0-1: 87 % mot 82 %) och fördelning av MIPI-riskgrupper (låg/intermediär/hög/saknas: 3 % / 28 % / 55 % / 13 % mot 2 % / 22 % / 47 % / 29 %). Som förväntat var MCL2-patienter yngre (medianålder 62,6) och 94 % hade PS 0-1 vid diagnos. Dessutom klassificerades färre patienter med högrisk MIPI i den MCL2-behandlade undergruppen (26 %), jämfört med R-CHOP/CHOEP och R-bendamustin-behandlade patienter (47 % respektive 55 %). Gruppen fann en överlägsen OS och RS hos MCL2-behandlade patienter jämfört med patienter behandlade med R-bendamustin eller R-CHOP/CHOEP. Efter justering för ålder vid diagnos, kön och diagnosår kunde dock ingen skillnad observeras mellan MCL2 och R-bendamustin-behandlade patienter. Vidare antydde de justerade resultaten sämre överlevnad för patienter som fick R-CHOP/CHOEP jämfört med MCL2 och R-bendamustin.

Hjalmar Flygt (Uppsala; S174) studerar planerade terapiavbrott av TKI vid kronisk fas av KML. I de uppdaterade svenska riktlinjerna för KML kan stopp av TKI nu övervägas hos patienter som behandlats med en TKI ≥ 5 år och som befunnit sig i MR 4.0 eller bättre under två år. Mellan 2007-2012 diagnostiserades 584 patienter med KML. Information om TKI-avbrott var tillgänglig för 548 individer, varav 234 hade ett rapporterat TKI-avbrott ≥ 1 månad. Orsakerna till avbrott var djupt molekyllärt svar (DMR) hos 131 (56 %), biverkningar hos 43 (18 %), genomförd allo-SCT (n=31, 13 %) och andra orsaker (n=29, 12 %). Av de 131 patienter som avbröt på grund av DMR (22 % av alla patienter från denna period) stoppade 29 % (n = 38) i en klinisk studie medan 70 % (n = 92) avbröt utanför en studie. Mediantiden från diagnos till TKI-stopp i en studie var 4,2 år (3,6-5,2) och 6,0 år (4,0-7,5) utanför studie. Sista TKI var imatinib hos 63 % respektive 49 %, nilotinib i 24 % och 29 %, och dasatinib i 13 % och 22 % för patienter i studie respektive utanför studie. Vid utvärderingstillfället hade 64 patienter (49 %) åter initierat TKI-behandling efter median 0,4 år efter att TKI hade stoppats (intervall 0,3-0,6 år). Datum för sista uppföljning var mellan mars 2018 och nov 2019, med en median uppföljningstid från stopp på 2,9 år. Med en median uppföljning 9 år från diagnos avbröts således TKI-behandling i DMR hos 24 % av 548 utvärderbara patienter. Av de som stoppade TKI utanför en studie var sannolikheten att förbli TKI-behandlingsfria vid 22 månader 61 %. Orsakerna till högre behandlingstid innan stopp och/eller mer frekvent användning av andra generationens TKI i denna grupp.



E-poster presentationer

KLL och lymfom

Ioanna Xagoraris (Stockholm; EP1321) har intresserat sig för cykliskt GMP-AMP (cGAMP) syntas (cGAS) som är en DNA-sensor i cytosolen som aktiverar medfödda immunsvaret genom produktion av second messengern cGAMP, som aktiverar adaptorproteinet STING. Det senare aktiverar sedan transkriptionsfaktorer IRF3 och NF- κ B via kinaserna TBK1 respektive IKK. IRF3 och NF- κ B inducerar i sin tur uttryck av interferoner och andra cytokiner som är kritiskt involverade i antitumörrespons. Nya rön tyder på att nivåerna av cytosoliskt DNA av antingen exogent eller endogent ursprung kan kontrolleras av SAM-domänen och HD-domän 1 (SAMHD1) –proteinet. Därför kan SAMHD1 spela en viktig roll i att reglera aktivering av immunresponsvägen cGAS-STING. Den potentiella påverkan av cGAS-STING-vägsaktivering på biologin hos neoplastiska Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS)-celler och prognos för klassisk Hodgkin-lymfom (cHL) är ännu inte känd. Studien visar att cGAS-STING-vägen är aktiv och regleras delvis av SAMHD1 och CDK-aktivitet in vitro i cHL. STING uttrycks av de neoplastiska HRS-cellerna i ungefär hälften av cHL-patienter och dess prognostiska värde analyseras för närvarande.

Ioanna har även studerat mutationer av SAMHD1-genen som har detekterats i en undergrupp av KLL, vilket resulterar i minskade SAMHD1-mRNA-nivåer, och även i en undergrupp av T-prolymfocytiska leukemier. Därför kan SAMHD1 spela en roll i onkogenesen som tumörsuppressör. Dessutom kan SAMHD1 ge resistens mot cytarabin genom hydrolys av deras aktiva trifosfatmetaboliter och höga proteinnivåer korrelerar med sämre kliniskt resultat vid AML. Studiekohorten inkluderade 154 patienter med HL (98 män, 56 kvinnor) med en medianålder 37 år (14-93), Ann Arbor stadium

I/IIA hos 56 % och B-symptom förekom hos 34 % av patienterna. Behandlingen var ABVD eller motsvarande regimer hos 76 % av patienterna. Histologisk subtyp var nodulär skleros i 91 (59 %), blandad cellularitet hos 45 (29 %), lymfocytik hos 2 %, lymfocytutarmad oklassificerbar cHL i 6 (4 %), och 9 (6 %) fall av nodulär lymfocyt-dominerande HL inkluderades också.

SAMHD1 uttrycktes positivt hos 48 av 154 patienter (31 %). SAMHD1-uttryck var inte signifikant associerat med ålder, kön, stadium, B-symptom eller histologisk typ av HL. Hos 125 patienter med fullständiga överlevnadsdata och medianuppföljning på 90 månader (7-401) korrelerade SAMHD1-uttryck signifikant med sämre FFP efter 10 år. På liknande sätt var OS vid 10 år 88 % för patienter med SAMHD1- HL jämfört med 73 % för patienter med SAMHD1+ HL ($p = 0,011$). Dessutom var sjukdomsspecifik överlevnad vid 10 år 90 % för patienter med SAMHD1- HL mot 73 % för patienter med SAMHD1+ HL ($p = 0,005$) och denna skillnad förblev signifikant både hos ABVD-behandlade och icke-ABVD-behandlade patienter. I multivariatanalys associerades SAMHD1-uttryck oberoende med sämre FFP ($p = 0,024$) tillsammans med avancerat stadium (IIB, III, IV; $p = 0,013$) och histologi ($p = 0,019$). Dessa fynd kanske i framtiden kan få terapeutiska konsekvenser eftersom SAMHD1-hämmare är tillgängliga för klinisk användning.

Georgia Kokaraki (Stockholm EP1341) undersöker regleringen av PD-L1-expression i tumörceller. PD-L1/PD-L2-genamplifiering ses ofta vid klassiskt Hodgkin-lymfom (cHL), men är ovanligt vid de flesta aggressiva B- och T-cells NHL. Detta antyder att andra mekanismer såsom transkriptions- och posttranslationell reglering är involverad i PD-L1-överuttryck. Stabilisering och aktivering av p53 kan resultera i uppreglering av PD-L1 i lymfomceller, troligen indirekt eftersom inga

bindningsställen för p53 har identifierats på PD-L1 genpromotorn. I denna studie var hypotesen att p53-inducerat miRNA-uttryck kan förmedla effekterna av p53 på PD-L1-reglering vid lymfom. Aktivisering och stabilisering av vildtyp-p53 med användning av ökande koncentrationer av Nutlin 3A resulterade i en koncentrationsberoende ökning av PD-L1-nivåer i alla tre B-cell- och T-cell-NHL-cellinjer. MiRNA Array-analys avslöjade signifikanta (> 3-faldiga) förändringar i miRNA-uttryck efter reaktivering av p53 enligt följande: 5 uppreglerade och ett nedreglerat miRNA i OCI-LY3 (DLBCL); 33 uppreglerade och 105 nedreglerade miRNA i Z-138 (MCL); och 6 uppreglerade och 4 nedreglerade miRNA i SUPM2 (ALCL). Ett antal av dessa miRNA är kända för att reglera PD-L1-uttryck via olika målgener. Funktionella studier för att demonstrera de mekanismer som ligger bakom påverkan av vissa miRNA på PD-L1-genuttryck pågår.

Agnes Mattsson (Stockholm; EP723) har genomfört en retrospektiv kohortstudie för att undersöka om riskanpassad bendamustin/rituximab (BR) är en säker och effektiv behandling hos äldre patienter, och därmed ett alternativ till klorambucilbaserad behandling.

Patienter i Stockholmsregionen som diagnostiserats med KLL mellan 2007-2016 identifierades från regionala cancerregistret. Journaler för 159 patienter som hade fått B eller BR som första eller senare linjens behandling undersöktes, och ORR, PFS och OS beräknades och säkerhet bedömdes. Medianåldern var 73 år, 52 % hade Binet C, 40 % hade CIRS ≥ 6 och 20 % ECOG 2. Ingen hade del17p. Bendamustindosen reducerades ofta med ökande ålder, dokumenterat hos 75 % av patienter ≥ 80 år. 75 % av dem hade också start av rituximab uppskjuten till cykel 2. ORR var 81 % vid förstalinjesbehandling och 63 % i senare linjer ($p < 0,05$), men lika fördelat i andra undergrupper. Det sågs få CR.

Median PFS var 39 månader hos patienter behandlade i första linjen och 17 månader i senare behandlingslinjer ($p < 0,01$); skillnaden var signifikant också för OS ($p < 0,01$). Multivariatanalys avslöjade att behandlingslinje, ECOG och cytogenetik, men inte ålder, var oberoende faktorer på PFS. OS var oberoende associerat med behandlingslinje och ålder. Biverkningar $\geq$ grad 3, inklusive infektioner och neutropeni/trombocytopeni, fördelades lika mellan åldersgrupper och behandlingslinjer. Sammanfattningsvis tolererades BR väl även hos patienter ≥ 80 år, med liknande effekt och säkerhet som hos yngre patienter, förutsatt att noggrant anpassad dosering användes.

MDS

Hege Garelius (Göteborg; EP816) har lett en studie av longitudinella förändringar i hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) hos lågrisk MDS-patienter där man jämfört personer som varken behandlades med erytropoietinstimulerande medel (ESA) eller transfusioner (RBCT), de som fick enbart ESA eller RBCT, samt de som erhöll både ESA och RBCT.

EUMDS-registret är en prospektiv, icke-interventionell longitudinell studie som inleddes 2008. Patienterna separerades i ovanstående 4 grupper vid varje kliniskt besök. Totalt inkluderades 2273 patienter med lågrisk MDS i studien. Det noterades, kanske inte förvånande, att patienter som inte behandlades med vare sig ESA eller RBCT under någon tidsperiod hade den bästa HRQoL. Icke transfuserade patienter behandlade med ESA visade initialt ökad HRQoL, följt av en stabil period och en liten nedgång. Patienter som kontinuerligt får RBCT +/- ESA uppvisar en gradvis minskning av QoL över tid. En andra analys fokuserade på patienter med tillgängligt EQ5D-index och VAS-poäng, som fick ESA men ingen RBCT vid något av de första tre besöken ($n = 718$). I denna grupp var det en klar ökning av EQ-5D VAS under det första intervallet, motsvarande en ökning av Hb-nivån. Däremot visade patienter som fick RBCT med eller utan ESA inga bevis för att förbättrad EQ-5D VAS- eller Hb-mätningar. Dessa data stödjer start av ESA-behandling innan ett regelbundet transfusionsbehov uppkommer. Uppgifterna indikerar också vikten av att registrera RBCT longitudinellt för att upprätthålla eller förbättra HRQoL hos patienter med regelbundet transfusionsbehov.

Caroline Lindholm (Stockholm; EP814) har evaluerat orsaker till att MDS patienter som initialt bedömts som kandidater för allogen transplantation senare inte lyckats nå fram till transplantation. MDS-patienter som planerats för SCT i två separata kohorter inkluderades; 1) patienter som behandlades på Karolinska universitetssjukhuset under 2000-2018 och 2) patienter registrerade i INCA mellan 2009-2018. 130 patienter inkluderades i kohort 1 och 289 i kohort 2. Andelen patienter som ej nådde SCT var 22 % i kohort 1 och 25 % i kohort 2. Mediantiden mellan beslutet att planera för SCT och beslut att avstå var i kohort 1 153 dagar (intervall 11-430). Orsakerna var progressiv/refraktär sjukdom ($n = 13$; 47 %), ingen identifierad donator ($n = 6$; 21 %), infektion ($n = 4$; 14 %) och utveckling av komorbiditet ($n = 5$; 18 %). De fem patienterna som utvecklade en ny komorbiditet hade "critical illness" polyneuropati ($n = 1$), svår trötthet ($n = 2$), depression ($n = 1$) och alkoholrelaterad sjukdom

(n = 1). Infektioner som orsak till att ej gå vidare till SCT var allvarliga djupa svampinfektioner. Riskfaktorer för att ej nå SCT i kohort 1 var TP53-mutation (HR 4,77; p = 0,01). I kohort 2 hade patienter med blastantal 0-2% en ökad risk att ej gå vidare till SCT (HR 3,32; p = 0,001). Faktorer associerade med minskad risk för misslyckande var lägre ålder (HR 0,95; p = 0,003) och högre hemoglobinnivå (≥ 100 g/L; HR 0,45, p = 0,02). Median OS var 82 månader i kohort 1 respektive 43 månader i kohort 2. Längre medianöverlevnad sågs hos transplanterade patienter (kohort 1: 105 vs 26 mån; p < 0,001, kohort 2: 83 vs 14 mån; p < 0,001). En överlevnadsfördel observerades i alla WHO2016- och IPSS-R-undergrupper förutom för IPSS-R mycket låg och låg. Denna studie understryker således behovet av en mycket noggrann övervakning under processen före SCT.

Eileen Wedge (Köpenhamn; EP1390) presenterade en nordisk MDS studie där ett stort antal svenskar medverkat (Maria Creignou, Elisabeth Ejerblad, Olle Werlenius, Johanna Ungerstedt, Lars Nilsson, Petar Antunovic, Martin Jädersten, Eva Hellström-Lindberg, Per Ljungman). Syftet var att beskriva resultatet av allo-HCT hos nordiska CMML patienter.

64 patienter med CMML som genomgick allo-HCT under perioden 2008–2015 från Danmark, Sverige och Norge inkluderades. Nittiosju procent av patienterna hade tagit av transplanterade celler. OS efter 1, 3 och 5 år var 63 % 53 % respektive 47 % med en median uppföljning på 5,4 år. Kumulativ förekomst av återfall och TRM efter 3 år var 23 % respektive 28 %. Akut GvH grad 2-4 inträffade hos 30 % av patienterna och kronisk GvH hos 59 % (41 % omfattande). 94 % av patienterna hade minst 1 mutation upptäckt genom NGS, och 67 % hade ≥ 3 mutationer. De vanligaste mutationerna var TET2 (41 %), ASXL1 (37 %), RUNX1 (31 %), SRSF2 (22 %), NRAS (18 %), EZH2 (12 %) och ZRSR2 (10 %). Patienter med en NRAS-mutation hade signifikant lägre 3-års OS på 13 % (p < 0,001 jämfört med de utan mutationen). 3-årig OS för patienter med kronisk GvH var 71 % och signifikant bättre än för patienter som inte hade utvecklat kronisk GvH, som hade en OS på 31 % (p < 0,001). CPSS, CPSS-molekylärt score och sjukdomstatus vid transplantationstillfället hade inget signifikant samband med OS. Denna studie stöder tidigare rapporter om att NRAS-mutationer har en negativ inverkan på OS. Det visar också att utvecklingen av kronisk GvH är det pris som CMML-patienter ofta betalar för att vara långtidsöverlevande efter allo-HCT. Gruppen konkluderar att det fortfarande finns mycket utrymme för förbättring av resultat efter allo-HCT för

CMML, och ett behov av validering av prognostiska score för att bättre kunna välja patienter som kommer att dra nytta av transplantation.

Myelom

Niels Abildgaard (Odense; EP1019) presenterade en nordisk studie där **Markus Hansson** (Göteborg/Lund) medverkat. Denna befolkningsbaserade retrospektiva observationsstudie använde länkade data från nationella patientregister, recept-, cancer- och dödsorsaksregister. I syfte att analysera de senaste behandlingsmönstren vid MM inkluderades patienter med diagnos från 2005–2017 (2016 för Danmark), första MM-specifika behandling från 2010–2017 (2018 för Danmark) och patienterna skulle inte ha någon annan hematologisk cancer. Patienterna stratifierades avseende autolog SCT eller ej som förstalinjesbehandling. De patienter som ej erhöll SCT indelades i bortezomibbaserad, lenalidomidbaserad, MPT eller annan behandling. Kostnadsberäkning inkluderade polikliniska besök/slutenvård (dagar) och kostnad (i euro) standardiserade per patient per månad. Patienter från Danmark (n = 2451), Sverige (n = 4494) och Finland (n = 1585) inkluderades. Andelen män var 57 % (Danmark och Sverige) och 50 % (Finland). Användning av ASCT som förstahandsbehandling var jämförbar i de tre länderna. I den icke-ASCT-behandlade populationen användes bortezomibbaserad behandling oftare än lenalidomidbaserad behandling eller MPT. Bortezomibbaserad behandling användes oftare i Danmark och Finland än i Sverige. Lenalidomidbaserad behandling användes oftare i Finland. Behandling i första linjen var längre i Danmark för både bortezomib- och lenalidomidbaserad behandling. OS från behandlingsstart och kostnad var större för bortezomib- än lenalidomidbaserad behandling i alla länder.

Hareth Nahi (Stockholm; EP914) har utforskat potentialen hos autologa NK-celler. Hos patienter med multipelt myelom som har genomgått autolog SCT undersöktes användbarheten av att infundera flera doser ex-vivo aktiverade och expanderade autologa NK-celler. En sådan strategi syftar till att öka den endogena poolen av NK-celler, minska MRD, och i slutändan förhindra progression. Studien visar att denna behandling är genomförbar utan allvarliga biverkningar. Hos de 6 patienter som studerades observerades hos alla en minskning av M-komponenten eller fördjupning av MRD. Ytterligare analyser avslöjade ett ökat antal infunderade NK-celler i patientens perifera blod efter behandling och särskilt markerad förhöjning av granzym B-nivåer i plasma efter varje på varandra följande NK-cellsinfusion. Vidare påvisades ökade nivåer av

granzym B i benmärgsaspirat fyra veckor efter den sista infusionen av NK-celler. Sammanfattningsvis visar den aktuella studien att autolog NK-cellbaserad immunterapi är genomförbar och demonstrerar klinisk tillämpbarhet med effektivitetsrespons i samband med autolog HSCT. Behandlingsstrategin öppnar upp för användning av autologa NK-celler i kliniska situationer där patienter inte är lämpliga för allogena NK-cellsbaserade behandlingar, inklusive MRD och underhållsbehandling vid MM och andra former av maligniteter.

Hareth (EP1038) presenterade också en multinationell Ib studie av subcutant daratumumab som tolereras väl med en låg frekvens infusionsrelaterade reaktioner (IRR) och liknande effekt som dar iv hos patienter med återfall av eller refraktärt multipelt myelom (RRMM). I den aktuella delen av studien utvärderades säkerheten av minskad kortikosteroidbehandling före och efter dos av dar sc. Patienterna fick antingen ett 3-veckors nedtrappningsschema med mål att patienten skulle vara kortikosteroidfri vid dag 22 av cykel 1, metylprednisolon gavs antingen po eller iv före dos (C1D1, 100 mg; C1D8, 60 mg; C1D15, 30 mg) och po efter dos (C1D1, 20 mg under 2 dagar; C1D8, 20 mg under 1 dag; C1D15, 20 mg under 1 dag), eller ett 2-veckorsschema

(kortikosteroidfritt vid C1D15), med metylprednisolon po/iv före dos (C1D1, 100 mg; C1D8, 60 mg) och po efter dos (C1D1, 20 mg under 2 dagar; C1D8, 20 mg under 1 dag). 3-veckors- och 2-veckorsgrupperna fick i median 14 (intervall 2-19 +) respektive 8 (2-16 +) doser av dar sc utan kortikosteroider. Inga IRR rapporterades i 3-veckorsgruppen. 3 patienter (20 %) i 2-veckorsgruppen upplevde IRR på C1D1 (grad 3 hypertoni, grad 2 frossa, grad 1 pyrex, orofaryngeal smärta av grad 1 och takykardi av grad 1). IRR inträffade inom 2 timmar efter den första DARA SC-administrationen; inga IRR rapporterades vid senare administrationer. Vid medianuppföljning av 6,8 månader (3-veckorsgruppen) och 2,4 månader (2-veckorsgruppen) var ORR 40 % (95 % CI, 16-68 %) respektive 27 % (95 % CI, 8-55%). Snabb nedtrappning av kortikosteroid under två veckor är alltså säkert hos patienter med RRMM som får dar sc, vilket kan ha betydelse för framtida dar sc-kombinationer som exempelvis CAR-T eller checkpointinhibitorer, där begränsning av samtidiga kortikosteroider kan vara att föredra.

Jan Samuelsson





AmBisome® liposomal

(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, May 2020.

AmBisome® liposomal (amfotericin B inkapslat i liposomer) 50 mg pulver till infusionsvätska, dispersion. 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 liposomal-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 nefrotiska 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 liposomal-inducerad hypokalemi kan

förstärka digitalistoxicitet och den muskel-förlamande 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: 05-2020



ESH 2nd How to Diagnose and Treat Acute Leukemia

Virtual Conference 30 juni – 2 juli 2020

ESH konferensen som skulle ha ägt rum i vackra Budapest vid västkanten flyttades i stället till cyberstaden. Kursorganisatorerna var hyggliga och återbetalde kursavgiften med minimala administrativa krav och deltagande i den virtuella konferensen erbjöds kostnadsfritt. Jag kunde besöka konferensens olika delar sittandes från mitt kontor med den lugna och sköna Klarälven att vila ögonen på under pauserna. Konferensplattformen var mycket lätt att navigera sig runt och tekniken under både live debatterna och inspelade föreläsningar fungerade felfritt. De nya datumen, mitt i semesterperioden, kolliderade även med pandemins topp i Värmland. Det var knappast lämpligt att begära befrielse från kliniskt arbete. I stället klämde jag in en och annan live debatt om APL-behandling vid återfall och riktade terapier vid AML mellan rondarbete och mottagningsbesök. Med undantag för 'Meet the Expert' tillfällen var nästan alla andra delar av konferensen inspelade och tillgängliga dygnet runt under en tvåveckorsperiod. Här är en liten redovisning av de delar jag hann titta på.

APL återfall efter ATO

Pierre Fenaux från Paris höll en kort och väluppbyggd föreläsning om APL-behandling vid återfall. I ATO-eran ser man att återfallsrisken vid standardrisk APL är närmast noll medan återfallsrisk för högrisk APL ligger runt 3 %. Medan de låga återfallssiffrorna är glädjande, är erfarenhet av återfallsbehandling av patienter som har exponerats för ATO mycket begränsad. I behandlingsarsenalen i detta läge kan man välja mellan CD33 antikroppen gemtuzumab-ozogamicin eller det nya potenta retinoidpreparatet Tamibaroten i fall som anses vara ATRA-resistenta. ATRA kombinerad med 6-merkaptopurin- och methotrexatunderhåll påminner om APL behandling innan ATO-eran och är också ett rimligt val tyckte Pierre Fenaux. Cirka 60 % patienter når en andra remission och till de som blir MRD-negativa rekommenderas konsolidering med autolog SCT. Till övriga patienter rekommenderas allogen SCT.

Intermediärrisk AML – transplantation eller venetoclax?

Gail Roboz från New York deltog i en hetsig och faktarik debatt om huruvida alla patienter med intermediärrisk AML bör transplanteras. Debattörerna tyckte att detta var en icke-fråga när det gällde yngre patienter med ringa komorbiditeter och både parter enades om att allogen stamcellstransplantation i denna grupp var att föredra. Däremot har antalet transplantationer som genomförs

hos patienter över 70 år såsom i Sverige ökat stadigt även i USA. Gail Roboz visade först data där man ser att 2-års sjukdomsfriöverlevnad efter allo-SCT hos patienter över 70 år ligger runt 40 %. Därefter plockade hon fram resultat från VIALE-A studien som nyligen presenterades på EHA. Resultatet av denna studie har AML-intresserade läkare väntat på länge. Över 400 äldre patienter med AML inkluderades i en randomiserad studie där ena armen behandlades med kombinationen azacytidin och venetoclax. Preliminära resultat visar att även här, ligger 2-årsöverlevnad i kombinationsarmen på cirka 40 %. Gail Roboz förutspår ivrigt att venetoclax + azacytidin kan komma att bli en mycket lovande behandlingskombination för sköra äldre utan de behandlingsrelaterade utmaningar som allo-SCT medför. Resultaten av VIALE-A studien kommer förhoppningsvis snart att publiceras så att var och en kan granska, i detalj, betydelsen av resultaten!

Nya mediciner och nya metoder

Medan ryggraden av AML-behandling fortfarande utgörs av cytarabin och daunorubicin lyftes nya behandlingsmöjligheter fram med hopp och iver av samtliga föreläsare. De omtalade IDH1 och IDH2-hämmarna är nu godkända av FDA medan första och andra generationers FLT3-hämmarna redan fått en säker plats även inom den europeiska leukemivården. Det som var nytt för mig var preparatet CPX-351, en liposomal

beredning av cytarabin och daunorubicin, som ger en t1/2 av 30 respektive 20 timmar för dessa preparat och därmed en mycket längre exponeringstid jämfört med konventionell beredning. I en studie (Lancet et al, 2018) hos äldre patienter med sekundär AML har CPX-351 visat signifikant förbättrad medianöverlevnad.

Även i den virtuella format undgick det inte ens uppmärksamhet att konferensen var en viktig plattform där de olika läkemedelsföretagen fick visa upp sig. I frånvaro av möjligheter till spontana personliga träffar, fylldes i stället mailkontot med påminnelser om ett och annan sponsrat symposium under konferensveckan. En andel av symposierna visade sig vara riktigt intressanta. I en pedagogisk föreläsning gick Jorge Sierra igenom AMLs patofysiologi, de centrala mutationer vid leukemogenes, och framförallt påminde vi om hur biologiskt heterogen sjukdomen är. Jacqueline Cloos från Nederländerna och Andrew Wei från Australien visade, genom likaväl animerade bilder som patientfall, att FLT-3 mutation – den vanligaste förekommande mutationen vid AML – är en dynamisk mutation. FLT3-mutationsstatus ändras ofta under sjukdomsförloppet hos individer och denna dynamik har både prognostisk och prediktiv betydelse. Nya behandlingsmöjligheter och riktade terapier kräver även tidig riskstratifiering och tidig identifiering av

behandlingsmål - krav som driver fram utveckling av nya diagnostiska metoder. Tysklands Konstanze Döhner nämnde nya metoden 'Nanopore teknologi' som genom hjälp av en rekombinant protein inbäddad i ett elektriskt laddat membran kan utföra snabb DNA/RNA sekvensering av DNA fragment med en svarstid på 48 timmar. Metoden utvärderas nu i klinisk verksamhet.

Det var uppmuntrande att inse att stora delar av föreläsningar som jag hann titta på innehöll data och information som jag kände igen från olika svenska möten under de senaste två åren. Det märktes att vårt nationella vårdprogram för AML hänger med i den senaste internationella utvecklingen och att Fortbildningsdagarna samt andra svenska möten såsom 'ASH-höjdpunkter' och AML-dagarna ser till att vi svenska hematologer har bra möjligheter att hålla oss uppdaterade.

Avslutningsvis vill jag tacka Svensk Förening för Hematologi som aktivt stödjer olika utbildningsformer och medel som möjliggör fortbildning av hematologer i alla stadier av karriären. Det ända som saknades från denna online konferensplattform var möjligen en utsikt över den mäktiga Donau.

Janaki Brolin, Karlstad

I Uppsala hade pandemins topp passerat när denna virtuella kurs gick av stapeln och med några kortare kliniska inlägg försökte jag ta del av de föreläsningar som sändes.

Tisdagen inleddes med fallbaserade föreläsningar på ämnet "Ph-like ALL diagnosis" samt två kortare sessioner som behandlade vilken genpanel man bör ta vid ALL respektive AML-diagnos. Det var inga stora nyheter jämfört med våra nationella vårdprogram och rutiner, men man betonade vikten av att spara material både vid diagnos och relaps för möjligheten att genomföra analyser vid uppföljning och eventuella framtida recidiv, då kunskap på genetiksiden växer i rask takt.

Philadelphia (Ph) -liknande ALL

Sabina Chiaretti från Rom höll en intressant föreläsning på denna subtyp av ALL, som behöver definieras mer tydligt både kliniskt och genetiskt. Några kliniska kännetecken är förekomst av hyperleukocytos och dåligt svar på intensiv kemoterapi, det vill säga "högriskmarkörer". Subtypen tycks också vara vanligare hos män jämfört kvinnor.

Den genetiska bakgrunden är heterogen, sammanfattningsvis är det ofta gener som ABL, JAK/STAT och andra kinaser som är påverkade. De två vanligast förekommande förändringarna i åldersgrupperna 21-39 år samt 40-86 år, är CRLF2-R/JAK-mutation alternativt JAK-wildtype. JAK2 är också ofta involverad och där föreslås ruxolitinib ha effekt. För flera andra kinaser

föreslås behandling med dasatinib eller imatinib. Sabina Chiaretti underströk dock att behovet av en tydlig subgruppsdefinition med diagnoskriterier är nödvändig.

Sarah Tasian, Philadelphia, fortsatte på temat "Targeted therapy for Ph+ like ALL", och listade där de idag tillgängliga TKI som lämpar sig vid olika mutationer. En hel del hade redan nämnts på föregående föreläsning, men Tasian hade en mycket interaktiv föreläsning med frågor och svarsalternativ som följde varje fallpresentation där man fick tänka till som åhörare.

Immunterapi vid ALL

Behandling med BiTE-antikroppen blinatumomab (CD3+, CD19+) diskuterades förstås, Anita Rijneveld från

Rotterdam gjorde på tjugominuter en grundlig och bra genomgång. Indikation för blinatumomab i Europa idag är RR Ph- B-ALL. Vidare underströks vikten med debulking om tumörbörda/blaster >50 %. Gällande biverkningar är dessa inte att förringa; man bör ha stor respekt för CRS (Cytokine Release Syndrome) och anti-IL6-antikroppen tocilizumab skall finnas tillgänglig när blinatumomab ges.

Inotuzumab ozogamici (CD22+) nämndes mycket kort som alternativ till blinatumomab utifrån olika kliniska situationer. Direkt jämförande studier mellan dessa två preparat saknas dock.

Slutligen lyftes den intressanta frågan: behövs allogent SCT om blinatumomab givits till patient som innan blinatumomab var MRD+ och efter behandling är MRD-? Det korta svaret blev att det utifrån dagens kunskapsläge rekommenderas fortsatt konsolidering med SCT till vuxna, då det ännu inte finns säkra data som säger det motsatta.

På temat immunoterapi och ALL talade även Françoise Méchinaud från Paris, om CAR-T (CD22, CD19), som i huvudsak används som "bridge-to-transplant". För vuxna patienter i Europa är användningsområdet begränsat då indikationen är ålder <25 år, och Méchinaud underströk att det för vuxna behövs fler studier gällande säkerhet då potent biverkningsprofil även ses här.

Allogent benmärgstransplantation

Onsdag förmiddag ägnades åt transplantation inklusive GvHD och VOD. Jean-Hughes Dalle från Paris gick igenom grundläggande diagnoskriterier för akut och kronisk GvHD. Efter det följde genomgång gällande "Standard of care" vad gäller GvHD profylax som vi är väl bekanta med sedan 1980-talet: tacrolimus eller ciklosporin i kombination med metotrexat. Första linjens behandling av akut GvHD är fortsatt steroider. Nyhet på senare år vid steroidrefraktär akut GvHD är

JAK1/2 hämmaren ruxolitinib. Verkningsmekanismen föreslås vara medierad via hämning av dendritiska celler, vilket i förlängningen medför minskad frisättning av inflammatoriska cytokiner. Som ytterligare behandlingsalternativ vid steroidrefraktär akut GvHD nämndes mycket kort mesenchymala stamceller och ECP (Extra Corporal Photopheresis).

En nyhet gällande behandling av kronisk GvHD är att BTK-hämmaren ibrutinib nu är godkänd av FDA i USA för vuxna med kronisk GvHD. 2017 visade Miklos et al i Blood ORR på 67 % som kvarstod i 1 år samtidigt som steroider kunde reduceras. Det pågår en studie (INTEGRATE) där man jämför BTK-hämmare+steroider mot placebo + steroider.

Sammanfattningsvis innehöll denna session inte många nyheter, men gav en basal genomgång kring diagnostik, profylax och behandling av akut respektive kronisk GvHD.

Det var lite överklagt att en hel kurs sitta framför en skärm, några gånger "laggade" datorn men överlag fungerade tekniken förvånansvärt bra. Sessionen "Meet the Expert" var dock svår att få till virtuell, då spontana frågor och diskussioner nästan helt uteblev, i alla fall i den session jag lyssnade på, men spännande försök ändå.

Jag vill också ta tillfället i akt och rikta ett stort tack till Svensk Förening för Hematologi för detta utbildningsstipendium och anordnande av specialistexamen (som uppmuntrade till inläsning/ utbildning!). Jag vill också passa på att tacka för alla ST-kurser jag gått genom åren, där vi ST-läkare fått lära oss grunderna inom hematologin samtidigt som vi fått möjligheten att träffas från landets alla hörn- det har varit oerhört värdefullt! Jag hoppas därmed, även om virtuella kurser bevisat sin plats, att vi inte helt överger "reella" möten efter denna pandemi.

Karin Larsson, Uppsala

Nya medlemmar

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

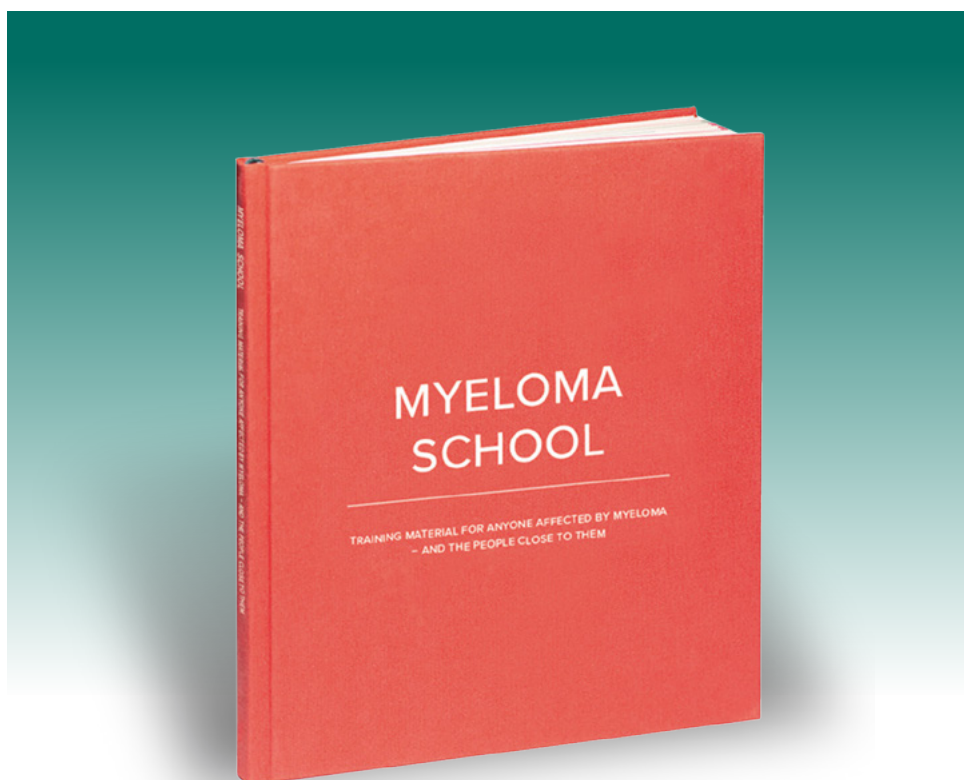
Ordinarie: Linn Deleskog, Karolinska Sjukhuset, Vincent Luong, Karolinska Universitetssjukhuset, Bénédicte Piauger, Universitetssjukhuset i Linköping.
Associerade: Ulrika Axelsson, Sanofi Genzyme, Rickard Bönström, NordicInfu Care AB, Erik Fromm, Incyte,

Camilla Herstedt, Celgene AB, Annika Lindström, Pfizer Innovations AB, Maria Pihl, Astra Zeneca.
Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se

Liten myelomskola – Nu på engelska!

Liten myelomskola är ett utbildningsmaterial som tagits fram av Amgen i samarbete med sjukvården och Blodcancerförbundet.

Boken beskriver och förklarar allt från sjukdomens bakgrund och symtom till diagnostik och behandling, men också hur myelom påverkar livet för de drabbade och deras anhöriga.



Boken finns nu översatt till engelska, så att fler patienter och anhöriga ska kunna tillgodogöra sig informationen.

Boken beställer du via
medinfonb@amgen.com

Helgenomsekvensering för patienter med akut leukemi

Genomic Medicine Sweden och Illumina har startat en ny studie för att utvärdera helgenom- och RNA-sekvensering som den primära diagnostiska metoden för patienter i Sverige med akut leukemi. Studien kommer att utvärdera sekvenseringsmetodernas potential att ersätta befintliga diagnostiska metoder för att förenkla det diagnostiska flödet och kunna erbjuda bättre uppföljning av patienter.

Genomic Medicine Sweden och Illumina annonserade 28/5 en ny samarbetsstudie för att utvärdera om helgenom- och RNA-sekvensering tillsammans kan ersätta dagens rutindiagnostik för patienter med akut leukemi i Sverige. Den nationella studien kommer att ledas av Richard Rosenquist Brandell, ordförande för Genomic Medicine Sweden, professor vid Karolinska Institutet och överläkare i klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset (richard.rosenquist@ki.se).

Helgenom- och RNA-sekvensering har potential att förenkla och förbättra det diagnostiska flödet för patienter med akut leukemi. I studien kommer helgenom- och RNA-sekvensering att utföras parallellt med befintliga kliniska diagnostiska analyser för att utvärdera om sekvenseringsmetoden hittar alla kliniskt relevanta avvikelser. Sekvensering av hela arvsmassan medför också att mer detaljerad information erhålls från varje patient. Detta kommer leda till bättre möjligheter att följa patienten över tid för att bevaka svar på behandling och risk för återfall.

Studien kommer att inkludera cirka 450 patienter, vilket motsvarar antalet vuxna och barn som diagnosticeras med akut leukemi i Sverige varje år. Alla patienter som diagnosticeras med akut leukemi med dagens rutindiagnostik under tiden som studien pågår kommer att tillfrågas om att delta i studien.

”Utöver den direkta nyttan för patienter att få diagnos och uppföljning av sjukdom så kommer studien, som täcker in patienter från hela Sverige, att generera ovärderliga data som ger oss möjlighet att bättre förstå biologin och sjukdomsförloppet vid leukemier. Vår förhoppning är att



kombinationen av helgenom- och RNA-sekvensering också kan identifiera nya genetiska avvikelser i den icke-kodande delen av genomet”, säger Richard.

Genomic Medicine Sweden är ett nationellt initiativ som arbetar för att införa bred gensekvensering i rutinsjukvården. Detta görs genom sju regionala center, så kallade Genomic Medicine Centers, som har upprättats i anslutning till alla svenska universitetssjukhus. Du kan läsa mer om Genomic Medicine Sweden på <https://genomicmedicine.se/>

Illumina kommer att tillhandahålla material för projektet, bidra till hälsoekonomiska och utfallsanalyser, samt bistå med skräddarsydd expertis inom sekvenseringsdata och vara rådgivande för systeminfrastruktur.

BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé Februari 2020.

Bosulif® (bosutinib), L01XE14, filmdragerad tablett, 100mg, 400mg, 500mg Rx, F. **Indikationer:** Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. **Kontraindikationer:** Nedsatt leverfunktion, Överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnostiserad 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: 2020-02.**

▼ 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.



Bosulif®
bosutinib tabletter

Breakthroughs that
change patients' lives



E-learning

Digitala möten, konferenser och utbildningar har blivit på modet, framtvingat av coronapandemin. Vi förutsåg trenden och har sedan en tid tillbaka erbjudit webbaserad utbildning via vår hemsida sfhem.se!

Styrelsen har de senaste två åren haft ett antal fokusområden som vi jobbat extra mycket med. Ett av dem har varit fortbildning för specialister. Under ST råder krav på kurser från Socialstyrelsen för att uppfylla målbeskrivningen i hematologi och därmed kunna ta ut specialistexamen. Som specialist är det mer eller mindre upp till individen själv att upprätthålla och bredda sin kompetens. Det finns naturligtvis många intressanta konferenser och möten att delta i, men hur arbetsgivaren bereder möjlighet tidsmässigt och ekonomiskt att delta i dessa kan variera. Landet är avlångt och resvägen kan för vissa bli lång, vilket tyvärr gör deltagande i ett kortare möte knappt mödan värd. Arbetar man på en stor klinik bjuder sig också internutbildning mer naturligt än om man arbetar på ett mindre sjukhus.

Jag hoppas ni noterat att en ny flik, "E-learning" dykt upp på hemsidan. Där kan ni hitta sammandrag från stora möten där framförallt Region Skåne har gjort ett fantastiskt jobb med "Best of ASH" nu ett par år. Vårt mål är att fortsätta med detta och att något liknande från EHA ska dyka upp på hemsidan som ett årligt inslag. Stockholm har ambitionen att göra "Best of EHA 2021" vilket vi är tacksamma för! Förra året filmades regiondagarna från Uppsala-Örebro sjukvårdsregion så att vi alla kunde ta del av dessa högkvalitativa föreläsningar via hemsidan. Det vore trevligt om stafettpippen kunde gå runt i landet, Norra regionen hoppas kunna leverera något från höstens planerade

regiondagar. Styrelsen är medveten om att agendan på regiondagar ser olika ut med mer eller mindre interna inslag och att omfattningen av publicerbart innehåll därför kan variera. Alla ovan nämnda inslag läggs upp på vår YouTube kanal "Svensk förening för hematologi" och länkas till via hemsidan. De har varit mycket välbesökta, många har en bra bit över 200 visningar vilket vi tolkar som att ni medlemmar gillar konceptet.

Enormt arbete läggs ner på våra fina vårdprogram, både de som går under RCC samt övriga, och de utgör ett stort stöd i vår kliniska vardag. Under samma flik där ni hittar vårdprogrammen finns ett antal filmsnuttar från författarna där uppdaterade och nya vårdprogram presenteras. Tanken är att lyfta fram förändringar som gjorts i vårdprogrammen med motivering till varför och gärna informera om vad som ligger i pipeline framöver.

Värdet av att fysiskt ses ska naturligtvis inte underskattas, diskussioner kommer igång lättare och dessutom bereds möjlighet att knyta värdefulla kontakter mellan kollegor. Men att sända digitalt öppnar upp för att fler kan delta och det finns även en viktig miljöaspekt med minskat resande. Fysiska och digitala möten kompletterar varandra och jag hoppas att vi ser mer att detta även framöver!

Katarina Nordfjäll
Styrelseledamot, Sfh



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 enepisod 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

Revlimid® (lenalidomid) i kombination med rituximab (R²) är en kemo-fri behandling som signifikant förbättrar progressionsfri överlevnad (PFS) med >2 år hos patienter med recidiverande/refraktärt indolent follikulärt lymfom (FL) jämfört med behandling med enbart rituximab.¹

NY INDIKATION

REVLIMID + R² RITUXIMAB = R²

Patienter med FL uppvisade efter 12 cyklers behandling med R² ett medianvärde för PFS på 39,4 månader jämfört med 13,8 månader för patienter som enbart fick rituximab.^{1*}

- Kombinationen av lenalidomid och rituximab (R²) ökar antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) och direkt tumörapoptos i FL celler²
- R² ger högre andel responser (80,3% vs 55,4%) jämfört med enbart rituximab och den totala överlevnaden efter 2 år** är 94,8% vs 85,8%^{1,2}
- Den totala biverkningsfrekvensen var likartad för yngre och äldre patienter som behandlades med R² och jämfört med enbart rituximab var incidens av neutropeni grad 3 eller 4 högre^{1,2}
- Fast behandlingstid om 12 cykler¹

Indikation: Revlimid® i kombination med rituximab (CD20-antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).²

Förkortningar: FL, recidiverande/refraktärt follikulärt lymfom; R², Revlimid® i kombination med rituximab.

Referenser: 1. Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199; 2. Revlimid® (lenalidomid) produktresumé 2019-12-18
www.fass.se

R²
**REVLIMID/
RITUXIMAB**

*Medianvärde för uppföljningstid: 28,3 månader (HR: 0,40, p-värde: <0,0001).

**Studien var inte designad för att upptäcka skillnader i total överlevnad.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg, 25 mg

ATC kod: L04AX04. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** **Multipelt myelom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.

Myelodysplastiskt syndrom: Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.

Follikulärt lymfom: Revlimid i kombination med rituximab (CD20 antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a). **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om

inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Ges lenalidomid i kombination med andra läkemedel måste motsvarande produktresumé konsulteras innan behandling sätts in. Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism. Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med

talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Nya primära maligniteter (SPM) vid follikulärt lymfom: Icke-melanom hudcancer är en identifierad risk som omfattar skivepitelcancer i huden samt basalcellskarcinom. Patienterna ska övervakas avseende utveckling av SPM. Såväl den potentiella nyttan med lenalidomid och risken för SPM ska beaktas när behandling med lenalidomid övervägs. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombinationsbehandling. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelfunktionen kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla

infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar hos patienter som behandlats med lenalidomid som monoterapi återfinns pneumoni, neutropen infektion, neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni och lymfopeni. För samtliga biverkningar, inklusive biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-12-18. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene | **Bristol Myers Squibb**
Company

Avhandlingar



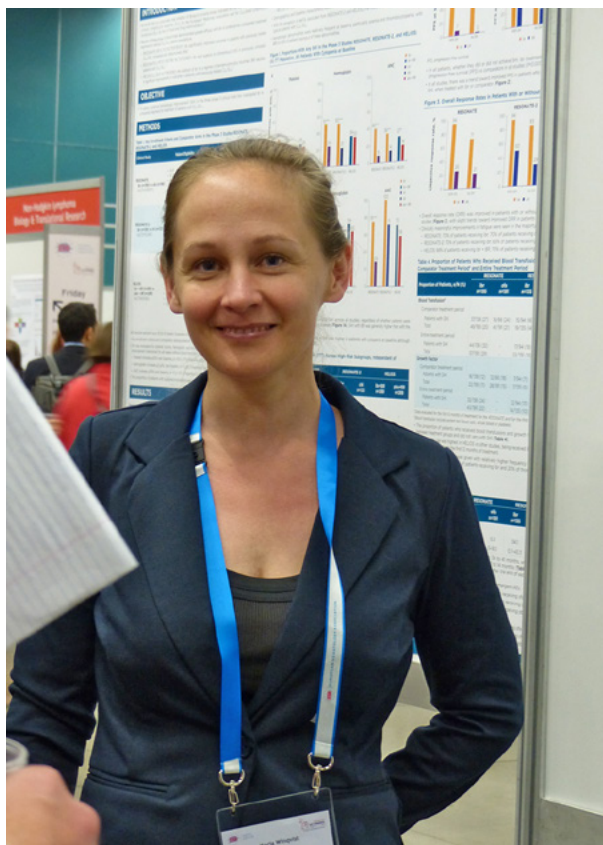
Franziska Olm (Lund) har disputerat på avhandlingen "Label-free processing of stem cell preparations by acoustophoresis". Mycken forskning görs för att förstå och utnyttja egenskaperna hos stamceller och deras avkommor för klinisk applikation och transplantation. En rutinemässigt användbar, värdefull och icke-invasiv källa för forskning och kliniska tillämpningar är helblod. Emellertid är cellbearbetning inklusive isolering eller borttagande av vissa komponenter önskvärd för många applikationer inom diagnostik, forskning och transplantation. Denna avhandling syftade till att utveckla och utvärdera användningen av en mikrofluiditetsteknik, kallad akustofores, för bearbetning av humana blod- och benmärgsceller. Akustofores utnyttjar fenomenet att celler kan manipuleras i ett ultraljuds stående vågfält i mikrofluidapparater. I det akustiska vågfältet upplever cellerna en inducerad rörelse baserat på deras akustofysiska egenskaper, antingen till kanalcentrum (trycknod) eller mot kanalväggarna (tryck antinod). Dessa egenskaper inkluderar storlek, densitet och komprimerbarhet också i förhållande till

lösningsmediet. Detta kan användas som biofysiska biomarkörer vid akustiska separationer.

I de två första delarbetena visades att neuroblastom-tumörceller (cellinje och neuroblastom-patient-härledda xenograftceller) kan isoleras från perifert blod och progenitorcellprodukter utan användning av märkta antikroppar, vilket är en fördel med akustofores jämfört med andra metoder. Den kliniska relevansen för bearbetning av stamcellstransplanterat validerades dessutom genom akustoforetisk "purgning" av transplantationskontaminerande tumörceller som kan vara tillämpligt för diagnostiska, prognostiska såväl som potentiellt terapeutiska ändamål, med bevarad hög cellviabilitet och cellfunktion. Dessutom kan benmärgsstromaceller (BM-MSK) separeras akustiskt baserat på specifika egenskaper hos primära BM-MSK:er såväl som odlade MSK:er.

I delarbete III har "proof-of-principle" bevis tillhandahållits för akustisk separation av funktionellt olika undergrupper av odlade MSK:er, vilket tillhandahåller ett första steg mot bättre karakteriserade och möjligen förbättrade cellprodukter för cellterapi i framtiden. Det visats vidare i delarbete IV att primära stromaceller kan anrikas från BM-beredningar baserat på deras distinkta biofysiska egenskaper. För kliniskt relevant cellbearbetning krävs ett stabilt system med relevant genomströmning. Följaktligen presenteras och valideras i delarbete V en ny chiphallarkonstruktion med en förbättrad luftkylningsenhet, vilket ger förbättrad värmefördelning tillsammans med stabil multiplex separering av "beads" och leukocytsubpopulationer. Detta realiserades vid ökad provöverföring av 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ respektive 300 $\mu\text{L}/\text{min}$. För att underlätta utvecklingen av akustofluida cellseparationsapplikationer är det avgörande att erhålla egenskaper hos de cellpopulationer som är av intresse för att förutsäga separerbarhet tillsammans med optimala experimentella förhållanden. Därför presenterar studien en metod för att statistiskt uppskatta cellkomprimerbarhet baserad på akustoforetiska separationsdata.

Sammantaget medför den aktuella avhandlingen värdefulla framsteg mot validering och implementering av akustisk blod- samt stamcellsbehandling i kliniskt relevanta situationer för celltransplantation, diagnostik och regenerativ medicin.



Maria Winqvist (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Targeted Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia". Syftet med denna avhandling var att utforska målinriktad terapi till patienter med avancerad KLL.

I det första delarbetet undersöktes säkerhet och effekt av lenalidomid i kombination med alemtuzumab i en fas I-II-studie. Rationalen var att lenalidomid har sina huvudsakliga effekter i lymfkörtlar och alemtuzumab i benmärgen. Vidare utvärderades kapaciteten för lågdos lenalidomid i syfte att bibehålla immunfunktioner hos KLL-patienter i avancerad fas under alemtuzumab-behandling. Kombinationen visade en acceptabel säkerhetsprofil liksom klinisk effekt med en total svarsfrekvens (ORR) på 58 %. Median svarstid var 12 månader. Lenalidomid hade ett smalt terapeutiskt dosintervall, 2,5 mg/dag var inte effektivt och den maximala tolererade dosen var 5 mg/dag. Lågdos lenalidomid ökade frekvensen av prolifererande CD8 + T-celler, men hade ingen effekt på checkpoint markören PD-1 på T-celler. Efter kombinationsbehandling ökade granzym B + T-celler. Sammanfattningsvis inducerade lågdos lenalidomid och alemtuzumab stora förändringar i T-celler, inkluderande ökad proliferativ aktivitet och cytotoxisk potential.

I det andra delarbetet studerades säkerhet och effekt av ibrutinib i kombination med alemtuzumab i en fas

I-studie. Rationalen var återigen att ibrutinib har sina huvudsakliga effekter i lymfkörtlar och alemtuzumab i benmärgen. Vidare skiljer sig toxicitetsprofilerna. Behandlingskombinationen var effektiv; 7 av 8 patienter svarade på behandlingen och 7 uppnådde MRD negativ sjukdom. Inom två veckor ledde ibrutinib till minskad proliferation av KLL-celler och T-celler. Efter 4 veckors ibrutinibbehandling var PD-1-uttrycket oförändrat på T-celler. På grund av en hög frekvens av opportunistiska infektioner avslutades studien i förväg och gruppen rekommenderar därför inte kombinationen av ibrutinib och alemtuzumab.

I det tredje delarbetet evaluerades ibrutinib använt i rutinsjukvård. Nittifem konsekutiva patienter behandlade i ett compassionate use program analyserades. Vid en median uppföljning av 10 månader var ORR 84 %, den progressionsfria överlevnaden (PFS) var 77 % och den totala överlevnaden (OS) var 83 %. PFS och OS var signifikant sämre hos patienter med TP53-avvikelse. Förmaksflimmer inträffade hos 8 % och Richter-transformation (RT) inträffade hos 7 % av patienterna. Hälften av patienterna skulle inte ha uppfyllt inklusionskriterierna för den pivotala studien av ibrutinib. Detta visar patienternas representativitet i verkliga livet. Den observerade effekten och toxiciteten av ibrutinib i studien var liknande den i pivotalstudien.

Det fjärde delarbetet var en långsiktig uppföljning av patienterna i compassionate use programmet för ibrutinib. Efter 30 månaders uppföljning var ORR oförändrad på 84 %, PFS var 52 % och OS var 63 %. 50 procent av patienterna kvarstod på behandling. Till skillnad från delarbete 3 hade TP53-avvikelse ingen negativ överlevnadseffekt. I multivariatanalys var OS signifikant associerat med baslinjekomorbiditeter, medan PFS associerades med baslinjekomorbiditeter och antal tidigare behandlingar. Femtioen procent av patienterna hade infektion av grad 3-4 och 13 % hade opportunistiska infektioner av grad 3-5. Femton procent utvecklade förmaksflimmer. RT diagnosticerades hos 13 %. Tjugosex procent av patienterna behövde dosreduktion eller tillfälliga behandlingsavbrott, vilket inte hade någon signifikant inverkan på resultatet. Fyra av 6 patienter som uppvisade progressiv sjukdom under ibrutinibterapi testades för mutation av Brutons tyrosinkinase. Alla hade den vanligaste mutationen vilket ledde till ibrutinib-resistens. Sammanfattningsvis var ibrutinib effektivt och tolererades väl för långvarig användning. Den observerade effekten av ibrutinib var något sämre än i pivotala studier. De observerade frekvenserna av behandlingsstopp och dosreduktion var större än i kliniska studier.

HIS DOCTOR'S CHOICE TODAY, MIGHT CHANGE HIS CHANCES IN TWO YEARS.

Primary Endpoint

74%

ORR AT
2 YEARS*1

50.5%

OF PATIENTS ALIVE AT
2 YEARS*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.

*In the mITT population (N=101); 95% CI: 65%, 82% — 95% CI: 40.4, 59.7.
ORR=objective response rate; mITT=modified intention-to-treat; CI=confidence interval.

YESCARTA[®]
(axicabtagene ciloleucel) Dispersion
for infusion

Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Yescarta[®] (Axikabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R_x EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatale reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. 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 slutorgan dysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningsyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra

neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatale, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrum-antibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reakivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 06/2020 Baserad på produktresumé: 06/2020.

Reference:

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, June 2020.

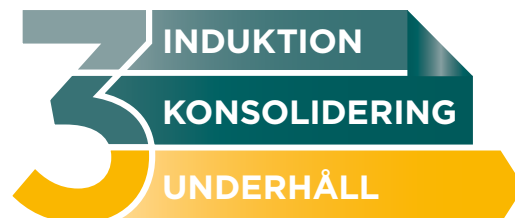
KLINIKER KVALIFICERADE FÖR YESCARTA:

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Skånes universitetssjukhus, Lund

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 mastcellslukemi (MCL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare. **Dosering:** Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen i samband med föda med cirka 12 timmars intervall. • Vid AML: Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen. Rydapt doseras dag 8–21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera. • Vid ASM, SM-AHN och MCL: Rekommenderad startdos av Rydapt är 100 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni och infektioner: Pågående, allvarlig infektion ska vara under kontroll innan behandling med Rydapt som monoterapi inleds. Hjärt dysfunktion: För patienter i riskzonen för hjärt dysfunktion ska Rydapt användas med försiktighet och patienterna ska övervakas noga. Lungtoxicitet: Patienter ska övervakas avseende lungsymtom som kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller pneumonit. Kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Embryofetal toxicitet och amning: Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandling med Rydapt och använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör lägga till en barriärpreventivmetod. På grund av risken för allvarliga biverkningar av Rydapt hos spädbarn som ammas ska kvinnan avstå från amning under behandling med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. **Interaktioner:** Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av midostaurin och läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare.

För mer information 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

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Huthayfa Mujahed (Stockholm) har intresserat sig för CTCF, en nyckelregulator för genuttryck genom organisering av kromatinstrukturen. Det är fortfarande oklart hur CTCF-bindning störs vid leukemi eller cancer i allmänhet. Gruppen studerade CTCF-bindning med ChIP-Seq i celler från patienter med AML och i normal benmärg (NBM) tillsammans med genuttryck, DNA-metylering och exponering för azacytidin. CTCF-bindning var ökad vid AML jämfört med NBM. Avvikande CTCF-bindning berikades för motiv för viktiga myeloida transkriptionsfaktorer såsom CEBPA, PU.1 och RUNX1. AML med TET2-mutationer

kännetecknades av en särskilt stark förstärkt CTCF-bindning, mycket berikad för förstärkning av promotorregioner medan AML i allmänhet berikades för förändringar hos enhancers. Det fanns en stark negativ korrelation mellan CTCF-bindning och DNA-metylering. Förvärv av CTCF-bindning var associerad med ökat genuttryck, men det genomiska läget (promotor kontra distala regioner) och anrikning av motiv (för repressiva kontra aktiverande cofaktorer) var avgörande för genuttrycksmönstret. Knock-down av CTCF i K562-celler orsakade förlust av CTCF-bindning och transkriptionell repression av gener med förändrad CTCF-bindning i AML,

liksom förlust av RUNX1-bindning vid RUNX1/CTCF-bindningsställen. Dessutom orsakade CTCF knock-down ökad differentiering. Exponering för azacytidin orsakade stora förändringar i CTCF-bindning i AML-patientceller, delvis genom att återställa ett CTCF-bindningsmönster som liknar NBM. Slutsatsen är att AML visar en avvikande ökning av CTCF-bindning som riktar sig mot viktiga gener för AML-utveckling och påverkar genuttryck (AML Displays Increased CTCF Occupancy Associated to Aberrant Gene Expression and Transcription Factor Binding, Blood. 2020 Mar 31 Epub ahead of print).

KML

Surijani Deb (West Bengal, India & Linköping) presenterar den första undersökningen där man sida vid sida jämfört effekterna av för närvarande använda TKI på trombocyt-funktion och trombingeneration vid kliniskt relevanta koncentrationer. Flödescytometri användes för att studera ett antal viktiga trombocyt-aktiveringsvariabler (fibrinogenreceptoraktivering, alfa-granule och lysosomal exocytos, exponering av prokoagulant membran och mitokondriell permeabilitetsförändring).

Dessutom mättes trombingeneration i närvaro av TKI för att bedöma effekterna på global hemostas. Resultaten visar att dasatinib generellt hämmade trombocytfunktionen, medan bosutinib, nilotinib och ponatinib visade mindre konsekventa effekter. Förutom dessa allmänna trender för varje TKI sågs en stor grad av interindividuell variation i effekterna av de olika TKI. Interindividuell variation observerades också när blod från KML-patienter studerades ex vivo med helblodtrombocyttaggometri, fri oscillationsreo-

metri (FOR) och flödescytometri. Baserat på svar utvecklades en TKI-känslighetskarta. Gruppen föreslår att en sådan potentiellt kan bli ett värdefullt verktyg för att hjälpa till att fatta beslut om valet av lämpliga TKI för en KML-patient med anamnes av blödning eller atherotrombotisk sjukdom (Varying Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors on Platelet function-A Need for Individualized CML Treatment to Minimize the Risk for Hemostatic and Thrombotic Complications? Cancer Med 2020;9:313-323).

Niclas Björn (Linköping) undersöker hur benmärg behandlad med cytostatika påverkas på en transkriptionell nivå vilket i sin tur påverkar utvecklingen av myelosuppression. I denna studie behandlades humana hematopoietiska stam- och progenitorceller (HSPC) skördade från en patient med KML med gemcitabin/karboplatin. Därefter utfördes scRNA-sekvensering för att särskilja transkriptionella effekter inducerade av gemcitabin och karboplatin. Genuttryck beräknades och utvärderades jämfört med obehandlade

celler. Cellcykelanalys visade att behandlingarna effektivt minskar cellproliferation, indikerat av andelen celler i G2M-fasen som sjunker från 35 % i obehandlade celler till 14,3 % i behandlade celler. Clustering och t-SNE visade att celler i proverna och mellan behandlade och obehandlade prover påverkades olika. Anrikningsanalys av differentiellt uttryckta gener visade att behandlingarna påverkar både KEGG-vägar och genontologier relaterade till myeloid cellproliferation/differentiering, immunsvaret, cancer och cellcykeln.

Föreliggande studie visar på genomförbarheten att använda scRNA-seq och kemoterapibehandlade HSPC för att hitta gener, vägar och biologiska processer som påverkas inom och mellan behandlade och obehandlade celler. Kanske kan encelltoxicitetsstudier komma att användas för personligt utformad medicinering någon gång i framtiden? (Single-Cell RNA Sequencing of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Treated With Gemcitabine and Carboplatin, Genes (Basel) 2020 May 14;11(5):E549.

KLL och Lymfom

Mats Jerkeman (Lund) har deltagit i en multinationell prospektiv utvärdering av sambanden mellan en hälsosam livsstil och risker för Hodgkin-lymfom (HL) och icke-Hodgkin-lymfom (NHL). Inom den "europeiska prospektiva undersökningen av cancer och nutrition" (EPIC), diagnostiserades 2999 incidenta lymfomfall (132 HL och 2746 NHL) bland 453808 deltagare efter 15 års (median) uppföljning. Det sk hälsosamma livsstilsindexet (HLI) värderar kombinerad information om rökning, alkoholin-

tag, kost, fysisk aktivitet och BMI, där höga värden på HLI uttrycker ett hälsosamt beteende. Cox portionella riskmodeller användes för att uppskatta lymfomriskförhållanden (HR) och 95 % konfidensintervall (CI). Känslighetsanalyser genomfördes genom att i sin tur utesluta varje livsstilsfaktor från HLI-poängen. HLI var omvänt associerat med HL med HR för en ökning av 1-standardavvikelse (SD) i poängen lika med 0,78 (95 % CI: 0,66, 0,94). Känslighetsanalyser visade att associationen främst drivs av rökning och mar-

ginellt av diet. NHL-risken var inte associerad med HLI, med HR: er för en 1-SD-ökning lika med 0,99 (0,95, 1,03), utan bevis för heterogenitet i association över NHL-subtyper. Dessa resultat tyder på en begränsad roll av livsstilsfaktorer i etiologin för lymfomundertyper (Naudin S et al. Healthy lifestyle and the risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study, Int J Cancer. 2020 Mar 16, Epub ahead of print).

Amelie Kinch (Uppsala) undersöker post-transplantations lymfoproliferativ sjukdom (PTLD), För refraktär och relapsande PTLD behövs nya terapier, ex CD30-antikropp. Det finns begränsad kunskap om CD30-uttryck i olika subtyper av PTLD och dess korrelation till klinikopatologiska egenskaper. Därför studerades uttrycket av CD30 i PTLD efter solid organtransplantation och korrelerade CD30-uttryck till PTLD-subtyp,

Epstein-Barr-virus (EBV)-status, intratumorala regulatoriska T-celler (Tregs), kliniska data och behandlingsresultat. 50 fall av PTLD inkluderades från en landsomfattande studie. Tumörbiopsier utvärderades på nytt, CD30-uttryck på tumörceller analyserades genom immunohistokemi med Ber-H2. 31 fall färgades med 236 A/E7 för detektering av FoxP3, en Treg-biomarkör. Fallen bestod av 6 % polymorf, 88 % mo-

nomorf och 6 % Hodgkin-lymfomliknande PTLD, 53 % av fallen var EBV+. Totalt sett var 70 % (35/50) CD30+ (≥ 1 % CD30+ tumörceller) och 30 % (15/50) var CD30-. Alla polymorfa PTLD (n = 3) och Hodgkin-lymfom (n = 3), 88 % (14/16) av icke-germinalcentertyp DLBCL och 75 % (9/12) av T-cell PTLD var CD30+, medan alla germinalcentertyp av DLBCL (n = 5) och Burkitt typ PTLD (n = 2) var CD30-. CD30+

PTLD tenderade att oftare vara EBV+ ($p = 0,07$), och inträffade tidigare post transplantation (2,1 mot 8,2 år, $p = 0,01$) än CD30- PTLD. Typ av transplantation och lokalisering av

tumören skilde sig inte mellan grupperna förutom att CNS-engagemang var vanligare i CD30- PTLD ($p = 0,02$). CD30 status var inte associerad med närvaro av intratumoral

Tregs eller total överlevnad (CD30 expression and survival in posttransplant lymphoproliferative disorders, Acta Oncol. 2020;59:673-680).

Mattias Mattsson (Uppsala), **Karin Ekström Smedby** och **Richard Rosenquist** (Stockholm) har medverkat i en internationell studie av patienter med KLL som diagnostiseras med tidig sjukdom och hanteras med aktiv övervakning. Det individuella förloppet för personer med tidigt stadium av KLL är heterogent och sannolikhet för att behöva behandling förutsägs knappast vid diagnos. Gruppen siktade på att utveckla ett internationellt prognostiskt poängsystem för att förutsäga tid till första behandling (TTFT) hos KLL-patienter med tidig, asymptomatisk sjukdom (IPS-E). Individuella patientdata från 11 internationella kohorter av patienter

med tidigt stadium av KLL ($n = 4933$) analyserades för att bygga och validera den prognostiska modellen. Tre variabler korrelerade konsekvent och oberoende med TTFT: omuterade IGHV-gener, absolut lymfocytantal $> 15 \times 10^9/l$ och närvaro av förstörade lymfkörtlar. IPS-E var summan av variablerna (en poäng vardera) och separerade låg risk (poäng 0), intermediär risk (poäng 1) och patienter med hög risk (poäng 2-3) där grupperna visade en distinkt TTFT. Modellen validerades i 9 kohorter som grupperades enligt Binet-index och 1 kohort baserad på Rai-index. C-indexet var 0,74 i träningsserien och 0,70 i aggregat av validerings-

serierna. Genom metaanalys av tränings- och valideringskohorterna var den 5-åriga kumulativa risken för behandlingsstart 8,4 %, 28,4 % och 61,2 % bland patienter med låg, intermediär och hög risk. IPS-E är således en enkel och robust prognostisk modell som förutsäger sannolikheten för behandlingskrav hos patienter med tidigt stadium av KLL. IPS-E kan vara användbart i klinisk praxis och vid utformningen av kliniska prövningar av tidig intervention (Condoluci A et al. International Prognostic Score for Asymptomatic Early-stage Chronic Lymphocytic Leukemia, Blood. 2020 Apr 8, Epub ahead of print).

Mattias, Richard och **Larry Mansouri** (Stockholm) har deltagit i ett arbete där man sekvensbestämt prover från 314 konsekutiva, nyligen diagnostiserade patienter med KLL för att undersöka den kliniska effekten av 56 återkommande muterade gener utvärderade genom NGS. Mutationer identifierades hos 70 % av patienterna med anrikning bland IGHV-omuterade fall. Med 6,5 års uppföljning visade 15 muterade

gener som undersökts vid diagnostillfället signifikant påverkan på tiden till första behandling (TTFT). Förekomst av driver mutationer var associerat med kortare TTFT och dålig överlevnad. För överlevnad från diagnos stratifierade antalet signalvägar som förändrats av dessa mutationer patienter bättre än antalet driver mutationer. Dessutom påvisades en gradvis påverkan på TTFT med ökande antal förändrade signalvä-

gar oberoende av KLL-IPI-risk. En 25-gens, signalvägsbaserad, biomarkör som utvärderar återkommande mutationer förfinar således prognostisering vid KLL, särskilt för KLL-IPI-patienter med låg och intermediär risk (Brieghel C et al, The Number of Signaling Pathways Altered by Driver Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Impacts Disease Outcome, Clin Cancer Res. 2020;26:1507-1515).

Lesley-Ann Sutton (Stockholm) är försteförfattare av en studie från ERIC gruppen där 6 centra har utvärderat tre ampikonbaserade NGS-analyser av 11 gener som är åter-

kommande muterade vid KLL. Varje analys bedömdes av två centra med användning av 48 förkarakteriserade KLL prover; biblioteken sekvenserades på Illumina MiSeq-instrumen-

tet och bioinformatiska analyser centraliserades. Efter filtrering för varianter som var närvarande i det parade normala provet och avlägsnande av PCR/sekvenseringsartiklar

uppnådde panelerna 96,2 % (Multiplicom), 97,7 % (TruSeq) och 90 % (HaloPlex) konkordans vid en VAF > 0,5 %. Reproducerbarheten bedömdes genom att titta på variationen mellan laboratorierna i detektering av mutationer och 107/115 mutationer detekterades av alla 6 centra (93 % konkordans), medan

de återstående 8/115 varianterna (7 %) upptäcktes av ett enda centrum och 6/8 av dessa varianter avsåg mindre subklonala mutationer (VAF < 5 %). Genom att använda en högkänslighetsanalys innehållande unika molekylära identifierare kunde man bekräfta närvaron av flera mindre subklonala mutationer, vilket således

kan vara nödvändig för att säkerställa en konsekvent och noggrann detektion av lågfrekvensvarianter. (Comparative analysis of targeted next-generation sequencing panels for the detection of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: an ERIC multi-center study, Haematologica. 2020 Apr 9, Epub ahead of print).

Lilian Vasaitis (Uppsala) har gått igenom lymfomsubtyper, kliniska egenskaper och könsskillnader hos patienter med primärt Sjögrens syndrom (pSS) och lymfom i en populationsbaserad studie. Patienter med Sjögrens syndrom och lymfomdiagnoser identifierades genom koppling av det svenska patientregistret 1964-2007 med Cancerregistret 1990-2007. Kliniska data samlades in från medicinska journaler och lymfomvävnader undersöktes på nytt. Distributionen av lymfomsubtyp jämfördes med det svenska lymfomregistret. Man identifierade 105

pSS-patienter med lymfom. DLBCL (32 %) och marginalzonlymfom (MZL inklusive MALT-lymfom, 31 %) var de vanligaste typerna. Andelen DLBCL var inte ökad jämfört med den allmänna populationen (32 %, $p = 1$), i motsats till MZL (allmänna populationen 5 %, $p < 0,0001$). Jämfört med DLBCL diagnostiserades MALT-lymfom vid en yngre ålder (55 vs 67 år, $p = 0,0001$), och tidigare efter patientrapporterad sicca-debut (7 vs 18 år, $p = 0,0001$) och pSS-diagnos (2 vs 9 år, $p = 0,0005$). 16 av pSS-lymfomfallen var män (15 %), dubbelt så stor som andelen i all-

männa pSS-populationer. Jämfört med kvinnor hade män en kortare medeltid från pSS-diagnos till lymfomdiagnos (1 mot 8 år, $p = 0,0003$) och hade ofta lymfom i spottkörtlarna (56 % mot 29 %, $p = 0,04$). Studien stöder ökad medvetenhet om tecken på lymfom hos män under de första åren efter diagnosen pSS (Population-based study of patients with primary Sjögren's syndrome and lymphoma: lymphoma subtypes, clinical characteristics, and gender differences, Scand J Rheumatol. 2020 Mar 10, Epub ahead of print).

Koagulation

Martin Jansson (Umeå) har studerat direkta orala antikoagulantia (DOAC) i ett försök att undersöka om effektivitet och säkerhet skiljer sig åt mellan apixaban, rivaroxaban och dabigatran hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF). Patienter med nyinitierad DOAC-behandling identifierades från det svenska antikoagulationskvalitetsregistret, från 1 januari 2013 till 31 december 2015. Patienters baslinjekarakteristika och resultat hämtades från validerade svenska kvalitetsregister och nationella patientregister. Kohorter matchades och jämfördes

direkt. Totalt 25 843 NVAF-patienter inkluderades. Patienter som behandlades med standarddos apixaban eller dabigatran hade lägre risk för större blödningar än patienter som behandlades med rivaroxaban, HR 0,69 (95 % CI 0,54-0,88) och HR 0,64 (95 % CI 0,48-0,87). Beträffande reducerad dos hade patienter som behandlades med apixaban lägre risk för större blödningar än de som behandlades med dabigatran eller rivaroxaban, HR 0,62 (95 % CI 0,44-0,88) och HR 0,45 (95 % CI 0,33-0,61). I reducerad dos hade patienter som behandlades med dabigatran den lägsta dödligheten av alla

orsaker. Inga skillnader i effektivitet hittades. I denna stora "real-world" NVAF-kohort visar således direkta jämförelser en gynnsam blödningsriskprofil för dabigatran och apixaban i standarddos och för apixaban i reducerad dos. Denna studie bekräftar tidigare indirekta DOAC-jämförelser. Författarna konkluderar att ytterligare studier behövs (Direct comparisons of effectiveness and safety of treatment with Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban in atrial fibrillation, Thromb Res. 2020;185:135-141).

Mastocytos

Hans Hägglund (Stockholm) är medförfattare till två stora internationella mastocytosstudier. Systemisk mastocytos (SM) är ofta associerad med eosinofili. För att undersöka dess prevalens och kliniska effekter i alla WHO-klassificerade baserade underkategorier, analyserades 2350 mastocytospatienter med hjälp av databasen för European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Nittio procent av patienterna hade normala eosinofilantal, 6,8 % mild eosinofili ($0,5-1,5 \times 10^9/l$) och 3,1 % hypereosinofili (HE; $> 1,5 \times 10^9/l$). Eosinofili/HE sågs

huvudsakligen hos patienter med avancerad SM (17 %/19 %) och registrerades endast sällan hos patienter med indolent och smouldering SM (5 %/1 %), och vissa patienter med kutan mastocytos. Antalet eosinofiler korrelerade med organomegali, dysmyelopoies och WHO-klassifikationen, men inte med mediatorrelaterade symptom eller allergi. Eosinofili vid diagnos hade en stark prognostisk effekt ($p < 0,0001$) på total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS), med 10-årig OS på 19 % för patienter med HE, 70 % för personer med mild eo-

sinofili, och 88 % för patienter med normalt eosinofilantal. Hos 89 % av patienterna med uppföljningsdata ($n = 1430$, censurerade i början av cytoreduktiv terapi) förblev eosinofiler stabila. Hos de med förändrade eosinofilantal (ökning/minskning eller blandat mönster) var OS och PFS sämre jämfört med patienter med stabila eosinofiltal (Kluin-Nelemans HC et al, Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry, Leukemia. 2020;34:1090-1101).

Den andra studien handlar om indolent systemisk mastocytos (ISM) där flera riskfaktorer för progression av sjukdomen identifierats. Tidigare studier, utförda med begränsat patientantal, har också visat att det kliniska förloppet vid ISM är stabilt och jämförbart med den hos kutan mastocytos (CM). Syftet med detta projekt var att jämföra prognosen för patienter med ISM med den hos patienter med CM. Man använde ett dataset med 1993 patienter från

ECNM. Gruppen fann att OS är sämre vid ISM jämfört med CM. Hos patienter med typiskt ISM, benmärgsmastocytos (BMM) och smouldering SM (SSM) har dessutom progress noterats hos 4,1 % (4,9 % vid typisk ISM, 1,7 % vid BMM och 9,4 % vid SSM). Progress till avancerad SM observerades hos 2,9 % av dessa patienter. Däremot konverterades sex patienter med CM (1,7 %) till ISM och ingen definitiv progression till avancerad SM noterades.

Inga signifikanta skillnader i OS och EFS hittades vid jämförelse av ISM, BMM och SSM. Högre risk för både progression och död var signifikant associerad med manligt kön, sämre prestationsstatus och organomegali (Trizuljak J et al, Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification, Allergy. 2020 Feb 28, Epub ahead of print).

MDS

Martin Jädersten och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har med internationella kollegor evaluerat interstitiell deletion av den långa armen på kromosom 5 (del 5q), den vanligaste strukturella

genvarianten vid MDS. Lenalidomid (LEN) är rekommenderad behandling för patienter med del (5q) MDS, men hälften av patienter med ett initialt svar blir resistenta inom två år. TP53-mutationer upptäcks hos

~ 20 % av LEN-resistenta patienter. Här visar gruppen att patienter som blir resistenta mot LEN uppvisar återkommande varianter av TP53 eller RUNX1. LEN uppreglerar RUNX1-protein och funktion på

ett CRBN- och TP53-beroende sätt i del (5q) celler, och mutation eller nedreglering av RUNX1 gjorde celler resistenta mot LEN. LEN inducerade megakaryocytisk differentiering av del (5q) celler följt av celldöd som var beroende av kalpainaktivering och CSNK1A1 degradering. Vidare identifierades GATA2 som en LEN-responsiv gen som krävs för LEN-inducerad megakaryocytdifferenti-

ering. Megakaryocytiska genpromotoranalyser antydde att LEN-inducerad nedbrytning av IKZF1 möjliggör för ett RUNX1-GATA2-komplex att driva megakaryocytisk differentiering. Överuttryck av GATA2 återställde LEN-känslighet i samband med RUNX1- eller TP53-mutationer genom att förbättra LEN-inducerad megakaryocytisk differentiering. Screening för mutationer som block-

erar LEN-inducerad megakaryocytisk differentiering bör kunna identifiera patienter som är resistenta mot LEN. (Martinez-Høyer S et al. Loss of lenalidomide-induced megakaryocytic differentiation leads to therapy resistance in del(5q) myelodysplastic syndrome, Nat Cell Biol. 2020 Apr 6, Epub ahead of print).

MPN

Jenny Dahlström (Stockholm) har intresserat sig för den aktiverande mutationen av JAK2V617F som driver utvecklingen av MPN. Flera JAK2-hämmare såsom ruxolitinib och gandotinib (LY2784544) studeras för närvarande i kliniska prövningar. JAK2-hämmare är dock icke-botande och murina experiment visar att JAK2-hämmare inte utrotar MPN-stamceller och det är för närvarande oklart hur de undviker celldöd. Gruppen har bestämt effekten av den specifika JAK2V617F-hämmaren LY2784544 på leukemiska stamceller (CD34 +; LSC) genom användning av den JAK2V617F-bärande erytroleukemicellinjen HEL.

LY2784544-behandlingen orsakade en övergående hämning av proliferation och apoptos av HEL-celler, men en återhämtning skedde inom en vecka. Därefter inducerade den kontinuerliga exponeringen av LY2784544 ackumuleringen av CD34 + LSC, och CD34 + -celler ökade från 2 % till > 90 % vid vecka 9, vilket åtföljdes av ökade klonogena potentialer. LY2784544 kunde stimulera CD34-uttryck även i CD34-HEL-celler, vilket indikerade cellulär dedifferentiering. Ett signifikant förstärkt uttryck av stamcellsfaktorn KLF4 observerades i LY2784544-behandlade HEL-celler. Hämning av KLF4-expression dämpade

LY2784544-medierad ackumulering av CD34 + LSC. Dessutom uttrade telomerasinhibitorn GRN163L effekten av LY2784544. JAK2-hämmare orsakar således anrikning av LSC:er och botar inte MPN som monoterapi. Samtidig inriktning mot JAK2V617F och KLF4 eller telomeras kan vara en ny strategi för MPN-terapi, som borde kunna ha betydelse både biologiskt och kliniskt (JAK2 inhibition in JAK2V617F-bearing leukemia cells enriches CD34+ leukemic stem cells that are abolished by the telomerase inhibitor GRN163L, Biochem Biophys Res Commun. 2020 Apr 22, Epub ahead of print).

Myelom

Gabriel Afram (Stockholm) beskriver en kohort av 156 patienter som fått daratumumab som singelbehandling. 82 (53 %) patienter var trippelrefraktära, 54 (35 %) patienter var enkel- eller dubbelrefraktära och 20 (12 %) patienter var icke-refraktära. Efter daratumumab-behandling var PFS i dessa grupper 7 %, 11 % och 53 % ($p < 0,001$) och OS var 34 %, 73 % och 58 %

($p < 0,001$) efter 36 månader. Dåligt ECOG score, tre linjer med tidigare behandling och trippelrefraktäritet var alla förknippade med sämre PFS och OS i multivariatanalys inklusive ECOG, högrisk kromosomavvikelser, refraktäritet, antal behandlingslinjer och eGFR. Daratumumab kan vara ett attraktivt behandlingsalternativ hos patienter med dålig prestanda och ökad svaghet, men dessa observatio-

ner antyder att patienter med ECOG 2 och 3-status kräver ytterligare stödande och eller palliativa terapier för att kompensera för en potentiellt effektiv men omfattande behandling (Impact of performance status on overall survival in patients relapsed and/or refractory Multiple Myeloma: real-life outcomes of Daratumumab treatment, Eur J Haematol. 2020 Apr 12, Epub ahead of print).

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

Ett behandlings- alternativ för tidigare obehandlade patienter med AML undantaget APL^{1,2}

Ref. 1: Mylotarg Produktresumé Oktober 2019. 2: Castaigne S et al. Lancet 2012; 379(9825): 1508-1516.

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

Indikationer: MYLOTARG är avsett för kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) och cytarabin (AraC) för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, de novo CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML), undantaget akut promyelocyt leukemi (APL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Levertoxicitet, inklusive livshotande och ibland dödlig leversvikt och venocklusiv sjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS) samt tumörlyssyndrom har rapporterats, liksom neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni med risk för infektioner och blödningar. Infusionsrelaterade reaktioner har observerats. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering och administreringssätt:** MYLOTARG är avsett för intravenös användning. Den färdigberedda och utspädda lösningen ska administreras intravenöst under en 2 timmarsperiod under noggrann klinisk övervakning. För mer information om dosering, uppgift om förpackning och priser samt övrig information se www.fass.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: 2019-10.**

▼ 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.



Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

Breakthroughs that
change patients' lives

Hematologiskt Kalendarium

Fortbildningsdagarna i Lund oktober 2020 tyvärr inställda pga Covid-19 pandemin.

Datum	Möte/Kongress	Plats
2020		
5-8/12	ASH – virtuellt möte	
2021		
14-17/3	EBMT	Madrid
5-8/5	Int conference MDS	Toronto
4-8/6	ASCO	Chicago
10-13/6	EHA	Wien
17-21/7	ISTH	Philadelphia
8-11/9	Int myeloma workshop	Wien
17-20/9	iwCLL	Krakow
6-7/10	SFH Fortbildningsdagar	Lund
3-7/12	ASH	?

Studiegruppsmöten

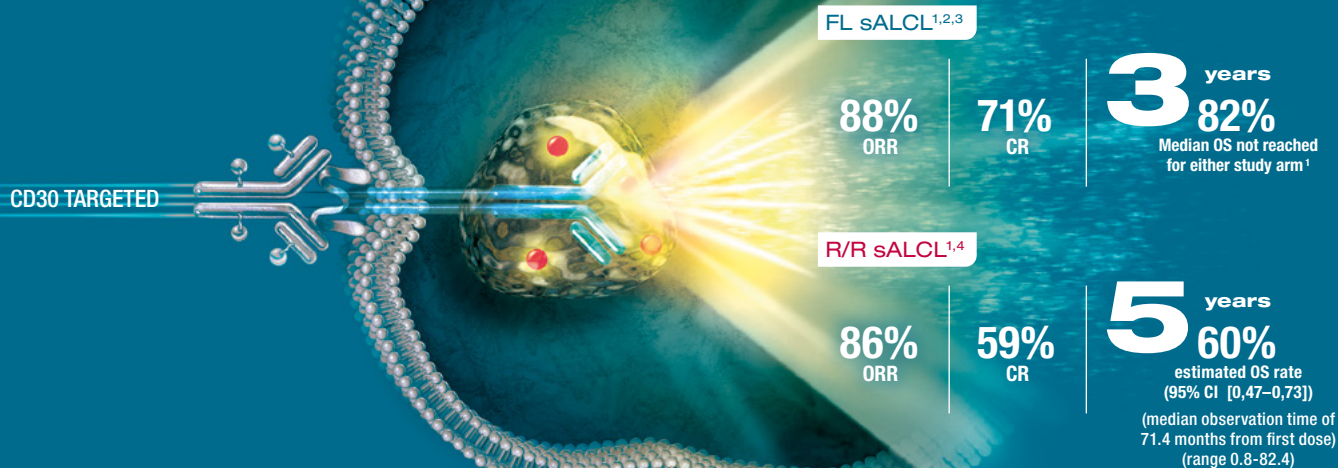
2020		
17/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
28/10	Nordiska och svenska KML grupperna	Arlanda
4-5/11	Nordiska lymfomgruppen	Köpenhamn
5/11	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
12/11	Svenska MPN gruppen	
	Nya Karolinska	
2021		
21-22/1	Svenska AML gruppen	Sigtuna
20-21/5	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn

ST-kurser

2020		2021 (prel. kurs och vecka)
28-30/9	Cytostatika, Lund	Myeloisk patologi v. 4
2-4/11	MDS, Rosersbergs slott	AML v. 17
		Högmaligna lymfom v. 40

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

Echelon-2 is a double blind, double dummy, randomized, placebo controlled, active comparator phase 3 study. 452 patients enrolled and 225 were randomly assigned to both arms Adcetris + CHP vs CHOP^{1,2}



Ny indikation sALCL

Adcetris i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednisolon (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)¹

- Adcetris + CHP visar en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med CHOP. PFS vid 3 år var 65,5% vs 50,2%, motsvarande en 41% absolut minskning i risken för ett PFS event någon gång under studien** (HR=0.59 [95 % KI: 0,42; 0,84]; p=0.0031)^{1,5}
- Adcetris + CHP reducerar risken för död med 46% vs CHOP HR=0,54 (P=0,0096)¹
- Adcetris + CHP uppvisade en säkerhetsprofil som var jämförbar med CHOP²

Referenser:

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

2. Horwitz S. et al. Lancet.2019;393(10168):229–240

3. Horwitz S. et al. Lancet.2019;393(10168):229–240. Supplementary appendix.

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

5. Vu K, Wei Yun A. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13:135–141

** According to BIRC (Blinded Independent Review Committee).

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 avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) 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 när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

ADCETRIS i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt sALCL.

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T celllymfom (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 för HL, reciderande sALCL och CTCL 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 (AVD) administrerat som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen för tidigare obehandlad sALCL, i kombination med kemoterapi (CHP), är 1,8 mg/kg administrerat som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka under 6 till 8 cykler. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. TLV subvention med begränsning: Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 12 maj 2020.

REDUCES TREATMENT TIME TO 3–5 MINUTES¹

Say goodbye to long infusions.
Say hello to DARZALEX[®]
(daratumumab) SC.



From the first dose, DARZALEX[®] SC
is a 3–5 min injection.¹



Referens: 1. Darzalex[®] (daratumumab) SPC 2020/06

 **DARZALEX[®] SC**
daratumumab subcutaneous

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

DARZALEX[®] (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt. **Beredningsform och styrka:** 5 ml injektionsflaska innehållande 100 mg samt 20 ml injektionsflaska innehållande 400 mg daratumumab för beredning av intravenös infusionslösning samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering. **Indikationer:** DARZALEX[®] är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, samt i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom vilka är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX[®] är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.

DARZALEX[®] är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. **Varningar och försiktighet:** DARZALEX[®] kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering i form av intravenös alternativt oralt kortikosteroid, oralt antipyretikum samt oralt eller intravenöst antihistamin, ges till alla patienter cirka 1 timme före varje administrering av DARZALEX[®]. DARZALEX[®] binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). DARZALEX[®]-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte. DARZALEX[®] kan ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner varför man bör ta hänsyn till detta. **Pris:** DARZALEX[®] ingår ej i läkemedelsförmånen, dock rekommenderat av NT-rådet i monoterapi, i kombination med bortezomib och dexametason samt i kombination med talidomid, bortezomib och dexametason. Datum för senaste godkända produktresumé: 06/2020. För pris och fullständig produktresumé kontakta Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden eller se www.fass.se.