

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2021 årgång 33



Skapande fritid

Forskning i region mellansverige

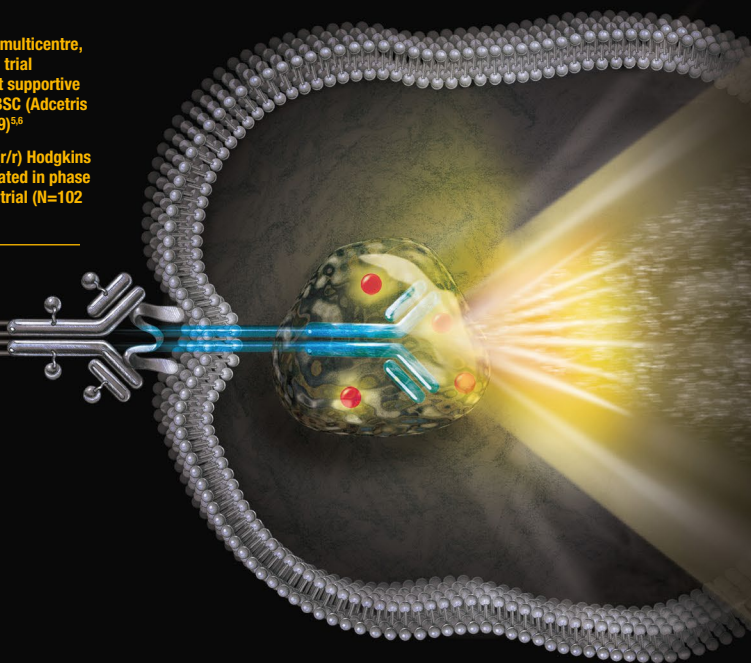
Rapport från AML-registret

Phase III, open-label, multicenter, randomized trial involving patients with previously untreated stage III and IV cHL. 664 pts assigned to get A+AVD or 670 pts to get ABVD^{3,4}

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

In relapsed or refractory (r/r) Hodgkins lymphoma (HL) demonstrated in phase 2, single-arm, open-label trial (N=102 HL pts)^{1,2}

CD30 TARGETED



FL HL A+AVD vs ABVD^{3,4}

5 years
82%

Inv PFS with A+AVD vs 75,2% ABVD.

HR=0.691, p=0.003⁴

R/R HL Post ACST Consolidation^{5,6}

5 years
59%

estimated PFS rate with Adcetris vs 41% with placebo

(Adcetris 95% CI 51-66, placebo 95% CI 33-49)

r/r HL post-ACST^{1,2}

5 years
41%

estimated OS rate (95% CI [31%, 51%])

40.5 months median OS (95% CI: (28.7,61.9), median observation time of 35.1 months)²

FL HL indikation och Echelon-1, 5-årsuppdatering⁴

- 5 year PFS per INV 82% (A+AVD) vs 75,2% (ABVD), HR=0.691, p=0.003⁴
- Perifera Neuropatier fortsätter att förbättras eller helt klaras upp över tid⁴
- A+AVD är en robust och varaktig behandling⁴

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al. Blood 2016; 128(12): 1562-1566
3. Connors J.M et al. N England J Med 2018;378

4. Straus D.J et al Poster and abstract no 2973 presented at ASH, Dec 2020, USA
5. Moscovitz CH et al. Lancet 2015;385(9980):1852-1862.
6. Moscovitz CH et al. Blood 2018;132(25):2639-2642.

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 cyklofosamid, 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 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (AVD) administrerad 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 administrerad 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 www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 14 dec 2020.

OHE

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

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

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB

Annonser: Maria Samuelsson, maria@profilera.se

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

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

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

PO Andersson (föregående ordförande)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vgregion.se

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

Magdalena Kättström (övrig ledamot)
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro
Tel: 019-602 10 00 (vxl)
E-post: magdalena.kattstrom(a)regionorebrolan.se

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

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	8
Kallelse årsmöte	12
Valberedningens förslag på nya styrelsemedlemmar	13
På gång i föreningen	14
Rapport från SLS fullmäktigemöte	15
Facklig reflexion om SFH:s enkät	16
Minnesord Dic Aronsson	18
Poliklinisering av intensiv kemoterapi	19
”Bloddopning” - en skapande fritid	25
ST	30
Rapport från AML registret	33
Uppdaterade vårdprogram	40
Forskning i region mellansverige	43
Svenska presentationer på EHA	49
Avhandlingar	55
Aktuella artiklar	61
Kalendarium	71



Kyprolis® (karfilzomib)

KYPROLIS® (karfilzomib) i kombination med lenalidomid och dexametason (KRd) har nu en positiv NT-rekommendation för behandling av vuxna patienter med myelom i andra linjen.¹

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Kyprolis kan användas i kombination med dexametason
- att Kyprolis kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason i **andra linjen**
- att inte använda Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i övriga linjer
- att inte använda Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason

KYPROLIS® (karfilzomib) R_x, Ej förmån, ATC: L01XG02. 10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. **Indikation:** KYPROLIS® i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. Kontraindikationer: Eftersom KYPROLIS® administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om ytterligare kontraindikationer. Amgen, april 2021.

För mer information läs produktresumé på www.fass.se

AMGEN®

Referenser: 1. [https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c8074d/1617191124429/Karfilzomib-\(Kyprolis\)-210331.pdf](https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c8074d/1617191124429/Karfilzomib-(Kyprolis)-210331.pdf) hämtad 20210401. 2. KYPROLIS® produktresumé, april 2021. www.fass.se

Amgen Sweden Gustav III:s Boulevard 54,
Box 706, 169 27 Solna, 08 695 11 00.
www.amgen.com

Ledare



Som du kunde läsa i föregående nummer har många av oss en stimulerande, men många gånger krävande arbetsmiljö, där behovet av återhämtning på fritiden är av stor betydelse. Vi har därför beslutat att starta en ny artikelserie i OHE där kreativa personer med en skapande fritid beskriver sitt intresse/fritidsaktivitet och hur det kan berika såväl fritid som arbete. När man skall starta något nytt gäller det att gå till kollegor man känner och som alltid ställer upp. Jag är därför mycket glad att både Birgitta Sander och Gunnar Birgegård blixtnabbt accepterade att lämna bidrag. Birgittas målningar har jag njutit av flera gånger på galleri, ett verkligen sant nöje för en "obotlig konstnarkare". Gunnars sångförmåga är vi många som fått ta del av i olika sammanhang. Ett oförglömligt minne är en aria vid passkontrollen i Bergamo för många år sedan när Gunnar glömt sitt pass hemma. Inspektörerna lät sig snabbt imponeras och vårt planerade möte med Tiziano Barbui kunde därför avlöpa utan problem. För kommande nummer är alla former av fritidsaktiviteter av intresse, stora som små. Vi tror att det finns en uppsjö av kreativa hematologer som får avkoppling samtidigt som man berikar sin yrkesroll. Andra former av fritidsaktiviteter som fågelskådning, att leda idrottsgrupper, vara körledare eller tränare i den lokala schackklubben är några andra uppslag. Det finns förstås fler, därför är jag tacksam om **du** hör av dig om du vill berätta om din aktivitet, eller om du vill tipsa om någon kreativ kollega som kan tillfrågas.

En kollega som verkligen förkroppsligade begreppet mångfacetterad var Dic Aronsson, Mora, som tyvärr gått ur tiden. Förutom att vara en klinisk klippa i Mora under många år hade Dic en rad fritidsaktiviteter. SFH vill framföra sitt deltagande till familjen. Läs mer i minnesordet skrivet av Dics kollegor Ulf Hållmarker, Roland Karlsson, Åke Kjellmert och Helene Kviele.

Poliklinisering av AML behandling och neutropen feber, kan det vara något för framtiden? Svaret är förstås ett otvetydigt Ja. Professor Lars Kjeldsen och ssk Pernille Claudius Welinder på Rigshospitalet i Köpenhamn har varit ett par av pionjärerna bakom denna typ av behandling. För detta arbete nominerades de 2018 till Region Hovedstadens ledarpris. På senaste EHA rapporterades fina resultat med

en stor patientnöjdhet. I detta nummer skriver Anna Lübking, Lund, och Martin Jädersten, Stockholm, om sina erfarenheter och potentiella hinder i uppstarten av poliklinisering. I Linköping har Thomas Erger och transplantationskoordinatorer framgångsrikt polikliniserat konditioneringsbehandling och första tiden efter konditionering vid autolog transplantation av myelom och en mer omfattande verksamhet planeras. Det finns säkert fler pågående projekt i landet, om du vill ha hjälp att komma igång tag kontakt med nätverket under ledning av Anna Lübking.

Turen har kommit till region mellansverige att beskriva pågående hematologisk forskning. Gunnar Larfors har samlat ihop bidrag från en rad forskare i Uppsala och Örebro. Jag slås återigen av hematologers förmåga att skapa intressanta projekt tillsammans med grundforskare med helt nya metoder att studera gener, proteiner, celler mm. I nästa nummer är det VG regionens tur. Publicerade data i avhandlingar och artiklar finns som vanligt i detta nummer och även en del nya resultat från hela Sverige som rapporterades på EHA.

Våra ovärderliga diagnosgrupper arbetar som vanligt kontinuerligt med sin forskning och vårdprogram. Nyheter i flera uppdaterade vårdprogram och en mer detaljerad beskrivning av AML registrets senaste uppföljningar finns att läsa.

Med detta önskar jag dig trevlig läsning

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

EHA ger podcastserie om järn till stöd för hematologkonsulten

EHA kommer under hösten att presentera en serie om järn som ett "e-learning iron deficiency project". Järnomsättning och järnbrist vid en rad olika sjukdomar kommer att behandlas och serien syftar till att ge hematologer uppdaterad kunskap om järnets roll vid olika sjukdomstillstånd, där vi konsulteras av andra specialiteter. Det är också menat som ett tillfälle att ta del av de viktiga nya kunskaperna om järnomsättning och om järnbristens roll och karaktär.

De sju olika ämnesområdena omfattar anemi vid hjärtsvikt, cancer, kronisk njursjukdom, IBD, anemi hos kvinnor och perioperativt. Varje avsnitt består

av två delar: en konsultationssituation där avsnittets expert konsulteras av en annan läkare om ett patientfall som belyser det aktuella området och där deras kommunikation presenteras i en Ppt-presentation med frågor, och en 30-minuterspodcast där temats expert (hematolog som fördjupat sig på det specifika området) diskuterar ämnet med podcast-värden, som vid samtliga tillfällen är järnexperten Gunnar Birgegård.

Serien blir tillgänglig på EHA Campus med början i höst. Medlemskap i EHA krävs, kostar bara € 20 om du är under 40.

CALQUENCE® (akalabrutinib)

Nytt läkemedel vid KLL som ingår i förmånen med begränsning*

*CALQUENCE är subventionerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling.³



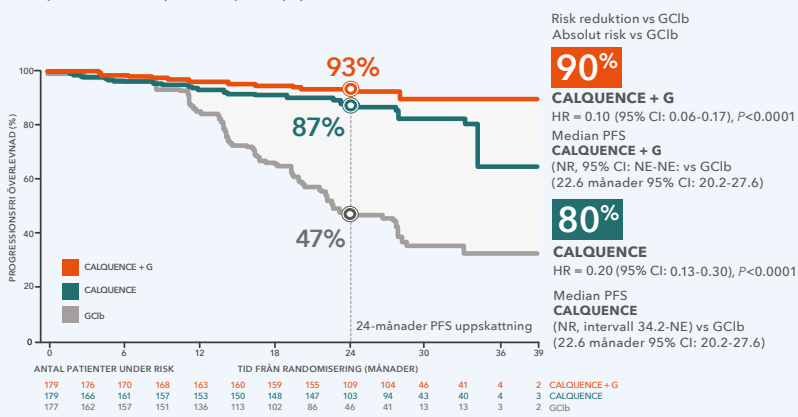
CALQUENCE®
(akalabrutinib) 100 mg kapslar

CALQUENCE (akalabrutinib) är en ny selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK) indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab. CALQUENCE som monoterapi är även indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.¹

Referenser:

1. Calquence® (akalabrutinib) SmPc, fass.se
2. Byrd J et al. N Engl J Med 2016;374:323-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
3. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention
4. Sharman JP et al, Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1278–91

I ELEVATE-TN studien utvärderades CALQUENCE säkerhet och effekt på 535 tidigare obehandlade KLL-patienter med en medianuppföljningstid på 28,3 månader (IQR 25,6-33,1)⁴



Adaptat från Sharman JP, et al med tillstånd från Elsevier.⁴

GClb= Obinutuzumab+Klorambucil, G=Obinutuzumab, NR= Not Reached

För de som behandlades med Calquence i monoterapi resp. kombinationsterapi var de vanligaste (≥ 5%) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 infektion (17,6 %/21,5%), leukopeni (14,3 %/30%), neutropeni (14,2 %/30%), anemi (7,8 %/5,8%) och trombocytopeni (0%/9 %).¹

▼ Detta läkemedel är för utökad övervakning.

Calquence (akalabrutinib) Rx, (EF) = Ingår i förmånen med begränsning: För behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02. 100 mg hårda kapslar. **Indikerade:** Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling. Behandling med Calquence ska initieras och bildades av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel. **Varningsföreskrifter och begränsande:** patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Sett patienter avseende tecken och symptom på infektion och sätt i en annan medicinsk behandling. Förvara Patienten för symptom på förmaksflimmer och fladder och ta ett EKG om medicinskt befogat.

Senast översyn av produktresumén: 2020-11-05. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tfn 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

På cykel genom året som gått!



På cykel från det lilla samhället i södra Småland mot havet vid Bjäre. Det är en varm och solig sommardag. Tankarna vandrar såsom tankar gör när de ackompanjeras av monotont trampande.

SFH-året är snart till ända. Vårt nyår infaller ju i oktober. I samband med utbildningsdagarna träffas vi, håller årsmöte, medlemmarnas timme och omformar styrelse och utskott. Det har blivit dags att summera.

Passerar Lagan och tar vägen över Tuthult. Den smala vägen slingrar sig fram och det gäller att inte tappa koncentrationen.

Hösten 2020 blev ett navigerande i ett relativt nytt pandemilandskap med nya restriktioner och förhållningsätt. För SFH innebar detta att utbildningsdagarna blev inställda. Med snabb omplanering och kraftsamling från utbildningsutskott och dåvarande styrelse möjliggjordes dock ett mindre digitalt möte med föreläsning, medlemmarnas timme och årsmöte.

Som tur var kunde vi fortfarande hålla små fysiska möten en bit in i hösten och styrelsen hann precis ha sitt årliga internat innan den andra covidvågen slog till på allvar. Det gav oss möjlighet att föra de samtal och diskussioner som underlättar för att sätta ihop en verksamhetsplan och samla energi för ett nytt SFH-år. I OHE nr 4 2020 publicerades verksamhetsplanen där vi beskrev målsättningen att under året lägga extra fokus på bland annat arbetsmiljö samt kvalitets och förbättringsarbeten. Vi konstaterade också att SFH vuxit mycket under det senaste decenniet och att nya aktiviteter och projekt kontinuerligt blivit en del av föreningens grundutbud. En önskan från styrelsen var därför att påbörja arbetet med att skapa arbetsbeskrivningar och tydlig ansvarsfördelning för föreningens verksamheter med syfte att skapa förutsättningar för hållbarhet över tid.

Trampar mig fram längst den långa rakan mot Hishult, svänger av vid ICA och tar sats upp mot Hallandsåsen. Vägen lutar brant uppför och är bitvis krävande. Den vackra bokskogen underlättar trots allt och det gäller att inte glömma bort att njuta av det som ger energi, även när vägen känns tung.

Det blev en tung avslutning på 2020 och en krävande start på 2021. Först en andra och sedan en tredje covidvåg som ju kom att påverka oss alla, både på jobbet och privat. För föreningen har det förstås inneburit att alla möten hållits digitalt och vi har verkligen fokuserat på att inte ställa in utan ställa om. Alla föreningens årligen återkommande aktiviteter såsom ST- kurser, best of ASH och diagnosgruppsmöte har kunnat genomföras. Tack alla ni som gjort detta möjligt.

Tack också till alla er som bidrog med era svar i arbetsmiljöenkäten. I OHE nr 2 2021 kunde vi läsa resultaten och glädjas åt att 96% av de svarande rekommenderar arbete som hematolog och 83% rekommenderar den egna arbetsplatsen. Där framgår också att kollegialt stöd och nationella nätverk är två av de stora styrkorna inom vår

specialitet och bidrar till att vi mår bättre på jobbet. I pandemitid har det visat sig extra tydligt. Diagnosgrupper och chefsråd har träffats oftare än "pre-covid". Det är en stor styrka att vi har detta nationella arbetssätt som skapar förutsättningar för samsyn och jämlik vård över landet.

Under året har nya frågeställningar och arbetsuppgifter kommit till. För föreningsarbetet har det exempelvis inneburit arbete med att via FHM försöka lyfta hematologiska patientgruppers behov av tidig vaccination samt att skapa nätverk för hantering och information kring covidvaccinbiverkningar.

Mycket tid har också ägnats åt att försöka se in i framtiden och gissa vilka restriktioner som kan tänkas gälla i oktober.

Upp på åsens topp. Vägen slingrar sig nedför i en lång härlig utförsbacke, ut på rakan som leder mot havet. Det rullar lättare, men det är en bit kvar.

Under våren, när smittan äntligen började vända neråt och antalet vaccinerade steg dag för dag, blev vardagen lite lättare. För styrelsen innebar det att vi kunde fokusera mer på att slutföra de kvarstående delarna av verksamhetsplanen. Arbetsbeskrivning för ST-kurserna färdigställdes och arbetet med ett utbildningsverktyg kunde gå in i slutfas.

Under sommaren har antalet människor i behov av sjukhusvård på grund av covidinfection fortsatt sjunka och vi hoppas att denna trend håller i sig. Samtidigt växer behovet av annan vård. I RCCs senaste rapport om uppskjuten cancervård ses en minskning av antalet anmälda cancerfall i Sverige med drygt 9 % 2020 jämfört med 2019. För enskilda diagnoser ses en minskning med 10-20 % inom de stora tumörgrupperna prostata, cervix, lunga, colon och bröst. Exakt hur och i vilken omfattning människor med blodcancer och blodsjukdom drabbats av uppskjuten, försenad eller förändrad vård vet vi inte. Påverkan av uppskjuten forskning och utveckling gör dessutom konsekvenserna ännu mer svåröverblickbara och riskerar att ge genklang långt in i framtiden. Det är viktigt att vi bär med oss dessa frågeställningar och perspektiv in i hösten.

Så syns havet. Dags för vila och tankarna på hösten får vänta ett tag. Det har varit en omväxlande cykeltur och ett annorlunda år. Pandemi till trots, det gemensamma styrelsearbetet har gett energi, även under de mörkaste vinterdagarna. Som en bokskog i uppförsbacke!

Jag hoppas att ni alla haft en fin sommar med tid för återhämtning – på cykel eller på annat sätt – och att vi får möjlighet att ses till hösten!

Maria Liljeholm
Ordförande



XOSPATA™
gilteritinib 40mg
tabletter

Kan du hjälpa honom att få mer tid?

NOV BOARDING

INKLUDERAT I
HÖGKOSTNADS-
SKYDDET MED
BEGRÄNSNING²

MONOTERAPI FÖR BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER SOM HAR
RECIDIVERANDE ELLER REFRAKTÄR AML MED EN FLT3-MUTATION

**XOSPATA™ GER FÖRLÄNGD
ÖVERLEVAD¹**

Median-OS för XOSPATA 9,3 månader vs 5,6 månader för kemoterapi¹
Riskkvot=0,637 (95% KI: 0,490–0,830); ensidigt p-värde=0,0004

Subventioneras endast vid förskrivning enligt godkänd indikation²

AML – akut myeloisk leukemi; OS – total överlevnad (overall survival)

1. XOSPATA produktresumé 2020-12.

2. TLV's hemsida: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-02-26-xospata-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>, tillgänglig 26-02-2021.



Om du önskar att få elektronisk information och inbjudningar gällande Astellas terapiområde eller produkter ge ditt samtycke genom att scanna QR-koden och registrera din personliga information.

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

XOSPATA™
gilteritinib 40mg
tabletter

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

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

Indikationer: XOSPATA är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har reciderande eller refraktär akut myeloisk leukemi (AML) med en FLT3-mutation (se avsnitt 4.2 och 5.1 i produktresumén). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. **Varningar och försiktighet:** **Differentieringssyndrom:** Gilteritinib har förknippats med differentieringssyndrom (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom innefattar feber, dyspné, pleura-utgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb vikt-ökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion. Om differentieringssyndrom misstänks ska kortikosteroidbehandling sättas in tillsammans med hemodynamisk övervakning tills symtomen går över. Om allvarliga tecken och/eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter insättning av kortikosteroider ska XOSPATA avbrytas tills tecknen och symtomen inte längre är allvarliga (se avsnitt 4.2 och 4.8 i produktresumén). Kortikosteroider kan trappas ned efter att symtomen gått över och ska administreras i minst 3 dagar. Symtom på differentieringssyndrom kan komma tillbaka om kortikosteroidbehandlingen avbryts för tidigt. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats för patienter som får XOSPATA (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni och förändrad mentaltillstånd. Om PRES misstänks ska det bekräftas med avbildning av hjärnan, helst med magnetisk resonanstomografi (MRI). Det rekommenderas att sätta ut XOSPATA för patienter som utvecklar PRES (se avsnitt 4.2 och 4.8 i produktresumén). **Förlängt QT-intervall:** Gilteritinib har förknippats med förlängd ventrikulär repolarisation (QT-intervall) (se avsnitt 4.8 och 5.1 i produktresumén). QT-förlängning kan observeras under de första tre månaderna av behandling med gilteritinib. Därför ska ett elektrokardiogram (EKG) tas före insättning av behandling, på dag 8 och 15 i cykel 1, och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. Försiktighet bör iaktas hos patienter med relevant hjärtanamnes. Hypokalemi eller hypomagnesemi kan öka risken för QT-förlängning. Hypokalemi eller hypomagnesemi ska därför åtgärdas före och under XOSPATA-behandling. XOSPATA ska avbrytas för patienter med QTcF > 500 ms (se avsnitt 4.2 i produktresumén). Beslut att återinsätta behandling med gilteritinib efter en händelse av QT-förlängning ska baseras på ett noggrant övervägande av fördelar och risker. Om XOSPATA återinsätts med en lägre dos ska EKG tas efter 15 dagars behandling och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. I kliniska studier hade 12 patienter QTcF > 500 ms. För tre patienter avbröts och återinsattes behandlingen utan återfall i QT-förlängning. **Pankreatit:** Pankreatit har rapporterats. Patienter som utvecklar tecken och symtom som tyder på pankreatit ska utvärderas och övervakas. XOSPATA ska avbrytas och kan återupptas med en lägre dos när tecknen och symtomen på pankreatit gått över (se avsnitt 4.2 i produktresumén). **Interaktioner:** Samtidig administrering av CYP3A/P-gp-inducerare kan leda till minskad exponering av gilteritinib och följaktligen en risk för utebliven effekt. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och starka CYP3A4/P-gp-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av gilteritinib och läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och/eller bröstcancerresistent protein (BCRP) (inklusive, men inte begränsat till, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och klaritromycin) eftersom de kan öka exponeringen av gilteritinib. Andra läkemedel som inte är starka hämmare av CYP3A-, P-gp- och/eller BCRP-aktivitet bör övervägas. I situationer där tillfredsställande behandlingsalternativ inte finns ska patienten övervakas noga beträffande toxicitet under administrering av gilteritinib (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Gilteritinib kan minska effekten av läkemedel som riktar in sig på 5HT2B-receptor eller icke-specifika sigmareceptorer. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och dessa produkter undvikas såvida det inte anses nödvändigt för patientens vård (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Embryofetal toxicitet och preventivmetod:** Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.6 och 5.3 i produktresumén). Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom sju dagar innan behandlingen med XOSPATA inleds samt att använda effektiv preventivmetod under behandlingen med XOSPATA och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska också använda en preventivbarriärmetod. Män med en fertil kvinnlig partner ska uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen XOSPATA. **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** Säkerheten för XOSPATA utvärderades för 319 patienter med reciderande eller refraktär AML som fått minst en dos på 120 mg gilteritinib. De vanligaste biverkningarna för gilteritinib var förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (82,1 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (80,6 %), förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (68,7 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blodet (53,9 %), diarré (35,1 %), trötthet (30,4 %), illamående (29,8 %), förstoppning (28,2 %), hosta (28,2 %), perifert ödem (24,1 %), dyspné (24,1 %), yrsel (20,4 %), hypotoni (17,2 %), smärta i extremiteter (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) och myalgi (12,5 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna var akut njurskada (6,6 %), diarré (4,7 %), förhöjt ALAT (4,1 %), dyspné (3,4 %), förhöjt ASAT (3,1 %) och hypotoni (2,8 %). Andra kliniskt signifikanta allvarliga biverkningar innefattade differentieringssyndrom (2,2 %), QT-förlängning på EKG (0,9 %) och posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %). **Tabell över biverkningar:** Biverkningar som observerades under kliniska studier anges nedan efter frekvenskategori. Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100), sällsynta (≥1/1 000), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningar

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

* Frekvensen baseras på centrala laboratorievärden.

Beskrivning av utvalda biverkningar: **Differentieringssyndrom:** Av 319 patienter som behandlades med XOSPATA i de kliniska studierna upplevde 11 (3 %) differentieringssyndrom. Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom hos patienter som behandlades med XOSPATA innefattade feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion. Vissa fall hade samtidig akut febril neutrofil dermatos. Differentieringssyndrom uppträdde så tidigt som en dag och upp till 82 dagar efter insättning av XOSPATA och har observerats med eller utan samtidig leukocytos. Av de 11 patienterna som upplevde differentieringssyndrom tillfrisknade 9 (82 %) efter behandling eller efter uppehåll av XOSPATA. Rekommendationer vid misstänkt differentieringssyndrom finns i avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén. **PRES:** Av de 319 patienterna som behandlades med XOSPATA i de kliniska studierna upplevde 0,6 % posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni. Symtomen försvann efter utsättning av behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén). **QT-förlängning:** Av de 317 patienterna som behandlades med gilteritinib 120 mg och med ett QTC-värde efter baslinjen i kliniska studier upplevde 4 patienter (1 %) QTcF > 500 ms. För alla doser hade 12 patienter (2,3 %) med reciderande/refraktär AML ett maximalt QTcF-intervall efter baslinjen på > 500 ms (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1 i produktresumén). **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Överdoser:** Det finns inget känt specifikt motgift mot XOSPATA. I händelse av en överdos ska behandlingen med XOSPATA avbrytas. Patienten måste noga övervakas beträffande tecken eller symtom på biverkningar. Lämplig symtomatisk och understödjande behandling ska sättas in med beaktande av den långa halveringstiden som beräknas till 113 timmar. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast vid förskrivning i enlighet med godkänd indikation: som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har reciderande eller refraktär AML med en FLT3-mutation. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumén daterad 2020-12. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Kallelse till årsmöte i Svensk Förening för Hematologi

Torsdagen den 7:e oktober 2021 kl 16:30

- §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 nästa sida
- §7 Val av revisorer; se valberedningens förslag nästa sida
- §8 Val av valberedning; se styrelsens förslag nästa sida
- §9 Val av ledamöter till Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling
- §10 Förslag på stadgeändring se nästa sida
- §11 Årsavgiftens storlek
- §12 Övriga frågor
- §13 Nästa årsmöte

Välkomna!

Maria Liljeholm (ordf) och Johan Theander (sekr)



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

- §6 Ordförande elect: Franz Rommel, Linköping (mandatperiod 1+2+1*år)
Sekreterare elect: Emma Lennmyr, Uppsala (mandatperiod 1+2år)
Kassör elekt: Thomas Silfverberg, Falun (mandatperiod 1+3år)
- §7 Revisor (omval mandattid 1 år): Per Axelsson
Revisor (omval mandattid 1 år): Kristina Carlson
- §8 Styrelsens förslag valberedningen: Gunnar Juliusson (omval), Birgitta Lauri (omval), Bertil Ugglå (omval)

Förslag på stadgeändring

I november i år fastställde SLS de stadgeändringar som beslutades på SFHs årsmöte 2020. Då nämnden granskade våra stadgeändringar noterades att SFH saknar en beskrivning av det inbördes arrangemanget då föreningen och SLS har ett gemensamt personuppgiftsansvar som uppstår då SFH skickar sitt medlemsregister till SLS. Därför behöver § 16 läggas till.

§ 16 Inbördes arrangemang mellan föreningen och SLS.

Svensk förening för hematologi (SFH) och SLS har ett samarbete för att skapa nytta både för föreningen och för medlemmarna i föreningarna. Det föreligger därför ett gemensamt personuppgiftsansvar mellan föreningen och SLS rörande föreningens medlemmar.

De olika rollerna i det gemensamma ansvaret ser ut så här:
SLS behandlar personuppgifter för sina egna ändamål enligt vad som framgår av SLS stadgar.
SFH behandlar personuppgifter för sina

egna ändamål enligt vad som framgår av stadgarna (§ 15).

Det gemensamma området där personuppgifter behandlas gemensamt är då SFH lämnar in sitt medlemsregister till SLS för följande ändamål;

- beräkning av avgift till SLS (se § 15 andra stycket),
- beräkning av mandat i SLS fullmäktige (se § 15 andra stycket),
- när SLS gör kontroll av medlemskap vid ansökan om forskningsanslag och deltagande i aktiviteter
- när SLS i övrigt informerar om SLS aktiviteter och verksamhet så att föreningsmedlem kan utnyttja dessa.

Föreningen får inte radera personuppgifter förrän skyldigheter gentemot SLS fullgjorts.

SLS genom sitt kansli är kontaktpunkt för registrerad som vill utöva sina rättigheter både för SLS egna behandling och för den gemensamma behandlingen som beskrivs ovan. SFH är kontaktpunkt för sin egen behandling (se webbsida för kontaktuppgifter).

På gång i föreningsarbetet - en ögonblicksbild!

Fortbildningsdagar

I början av sommaren presenterade regeringen en plan för anpassning av åtgärder mot spridning av covid-19. Utifrån denna prognos beslutade vi tillsammans med fortbildningsutskottet att öppna anmälan till ett fysiskt möte i Lund i oktober.

Som ni alla vet har prognosen för anpassningar reviderats under sommaren vilket innebär att rådande restriktioner, som ligger sedan 15 juli, utgör grunden för de anpassningar som krävs för ett möte i fysiskt format. Det är en självklar utgångspunkt att mötet ska gå att genomföra i enlighet med de nationella restriktioner som Folkhälsomyndigheten och regering beslutat. Regionalt skärpta restriktioner innebär också att vi måste ta ställning till möjligheten för kollegor runt om i landet att delta på ett fysiskt möte. Fortbildningsutskottet och styrelsen jobbar nu intensivt tillsammans med att ta fram ett genomarbetat beslutsunderlag.

E-learning

Best of EHA kommer att sändas 16 september kl 14-16. Vi tackar kollegorna från KS som gör detta möjligt. Programmet ligger på hemsidan.

Mätverktyg för fortbildning

En skriftlig fortbildningspolicy samt ett poängbaserat fortbildningsverktyg har utarbetats. Verktöget är nu ute på en "pilotturné" för konstruktiva synpunkter bland några av landets hematologer. Vi räknar med att ha en rykande färsk version att presentera på medlemmarnas timme.

ST-utbildning

Pågående arbete i ST-utskottet kan du läsa om på sidan 30.

Arbetsmiljöenkäten

Arbetet med arbetsmiljöenkäten publicerades i OHE nr 2. I detta nummer har SFHs facklige representant Gunnar Larfors analyserat rapporten med fackliga glasögon. I nästa nummer kommer Lars Möllgård, som sammankallande för chefsrådet, att analysera enkätsvaren utifrån arbetsgivarperspektiv. Vi hoppas

att årets fokus på arbetsmiljöfrågor stimulerat till hälsosamma samtal på landets hematologjenheter.

Instagram

Kanalen används för information om SFHs aktiviteter och för att uppmärksamma framgångar och andra positiva nyheter om våra medlemmar. Tvåvägskommunikation är inte möjlig. Du hittar oss på sfhematologi. I juli passerade vi 100 följare. Bli en av dem du också!

SLS-fullmäktige

Magdalena Kättström representerade SFH under fullmäktige maj. Läs rapport från mötet på nästa sida.

Påminnelse om årsmöte och medlemmarnas timme

Vi jobbar nu med att sammanställa underlag för årsmöte och medlemmarnas timme i oktober och hoppas på högt deltagande. Vi ser fram emot att träffas och ta del av era synpunkter på året som gått och vad ni vill att vi ska jobba med under nästa år. Väl mött!

Remissvar och andra uttalanden

Remisser

En viktig del av det löpande arbetet i föreningen är att framföra synpunkter på remisser. Vanligen inkommer remisser från Svenska Läkaresällskapet (SLS), Svenska Läkarförbundet (SLF) eller Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC). Remisser som inkommer via SLS och SLF kan ibland härstamma från annan instans såsom till exempel socialdepartementet. Våra synpunkter bakas då ihop med svar från andra specialitetsföreningar i ett sammanfattande remissvar från SLS eller SLF. När det gäller RCC är vi direkt remissinstans. SFHs svar hittar du i sin helhet på hemsidan under Verksamhet/remisser samt svar.

Under det senaste halvåret har inflödet av remisser sinat. Sannolikt en effekt av pandemin. Vi hoppas att även denna del av sjukvården kommer igång under hösten.

Nationella vårdprogram, NVP, och riktlinjer

Som stöd i granskningen och för att underlätta och likrikta bedömningen av nationella vårdprogram och

riktlinjer har SFH tagit fram en mall med, för SFH, viktiga aspekter. Mallen är i första hand framtagen för riktlinjer som skrivs på uppdrag av SFH men är även ett bra stöd när vi besvarar NVP på remiss.

En viktig del i vår bedömning är att det ska vara lätt att göra rätt, även för den som har ett brett kliniskt uppdrag. Rekommendation från TLV/NT bör framgå när sådant beslut finns. I de fall där terapier som saknar TLV/NT-beslut eller godkännande bör det tydligt framgå samt i vilken klinisk situation terapin ändå kan övervägas.

Diagnosgrupperna lägger imponerande mycket tid och kraft på vårdprogram och riktlinjer, vilket vi är mycket tacksamma för. Under de senaste månaderna har vi haft möjlighet att besvara remisser på nedanstående NVP. Du hittar remissvaren på hemsidan.

NVP AML - revidering

Sammanfattningsvis väl genomarbetat vårdprogram med tydlig struktur. Bra med förtydligande kring hur gilteitinib bör användas.

Nationella rekommendationer PNH-revidering

Sammanfattningsvis väl genomarbetat och NT-rådets rekommendationer framgår tydligt. SFHs Maria Samuelsson har bidragit med att göra denna version användarvänlig med klickbara rubriker och lättsmält layout.

Styrelsen

Rapport från SLS digitala fullmäktigemöte

Fullmäktige är SLS högsta beslutande organ och består av ledamöter och suppleanter från medlemsföreningar, sektioner eller lokala läkarsällskap. I fullmäktige genomförs val och riktlinjer diskuteras och fastställs. Medlemsreformen som trädde i kraft vid årsskiftet innebär att SLS nu har 40 medlemsföreningar, 26 sektioner, nio lokala läkaresällskap och en kandidat- och underläkarförening.

Svensk Förening för Hematologi har tre mandat (av totalt 130) och deltog på SLS fullmäktiges digitala möte 26/5 2021. Mötet genomfördes på zoom med hjälp av ett digitalt rösträsningsverktyg. Det gick förvånansvärt smidigt trots många deltagare, lång agenda och stort engagemang från de närvarande med debatter och diskussioner.

Mötet öppnades av ordförande Tobias Alfvén som gav en överblick över verksamhetsberättelsen 2020 och arbetet inom SLS fyra permanenta delegationer - forskning, utbildning, medicinsk etik och medicinsk kvalitet. Intressanta arbeten pågår som berör dessa områden och en sammanfattning presenterades under mötet. För den intresserade går det att läsa om aktuella frågor under respektive flik på SLS hemsida. Några projekt inom SLS presenterades mer ingående av föredragande från arbetsgrupperna. Av dessa kan nämnas nationell kraftsamling för ungas psykiska hälsa, framtida arbetet med att driva rörelsen "Välj Vård Klokt!" (att prioritera rätt inom svensk sjukvård) samt

arbetet med en hållbar sjukvård med målet att minska klimatpåverkan.

Deltagarna uppdaterades även om verksamhetsplanen 2021-2022, budget, övergripande mål samt aktiviteter och strategier för SLS. I korthet kommer tre områden att prioriteras de kommande två åren; läkares fortbildning, vård efter behov samt att stärka professionens roll och inflytande i utvecklingen av hälso- och sjukvården. Mer finns att läsa på SLS hemsida.

Inkomna motioner, yttranden samt propositioner skickades ut redan innan mötet för förberedelse inför diskussion och omröstningar. Motionen som engagerade mest berörde frågan om kunskapsstyrning och hälso- och sjukvårdens organisation och ledning. Efter en del diskussioner kring mål och formuleringar beslutades det om att SLS skall "uppdraga nämnden att tillsätta en arbetsgrupp med uppgift att utreda kunskapsstyrningssystemet inklusive ägarskapet samt verka för att det förändras i SLS anda".

Känslan från mötet är att viktiga arbeten pågår som har betydelse för hela läkarkåren, att det finns en plattform som möjliggör samarbete över specialistgränserna och att det i framtiden finns förutsättningar för SFH att vid behov lyfta och driva frågor i ett större forum.

Styrelsen genom Magdalena Kättström

Arbetsmiljöenkät

Bäste medlem i svensk förening för hematologi!

SFHs styrelse vill kartlägga arbetsmiljön för hematologer och ST-läkare i hematologi i Sverige. Vi är mycket tacksamma om du vill svara på frågorna. Resultaten kommer att redovisas i OHE.

Med vänlig hälsning

SFHs styrelse



Facklig reflexion om SFH:s enkät

I egenskap av Svensk förening för hematologis facklige förkämpe¹ har jag blivit uppmanad att ur ett fackligt perspektiv ge min syn på den nyligen genomförda arbetsmiljöenkäten. Jag ska här försöka göra några nedslag i floran av resultat.

Jobbigt men roligt?

Att vara facklig företrädare för hematologer är som att sälja spapaket till fakirer. Nästan 40% anser att arbetstempot är dåligt eller ganska dåligt fungerande, och bland den tredjedel som aktivt övervägt att lämna hematologin anger cirka 40% att anledningen är en ökande arbetsbörda. Än mer oroande är att mer än en tredjedel anger att deras möjlighet att påverka sin arbetssituation är ganska eller mycket dålig. Ändå skulle 96% rekommendera ett arbete som hematolog. Risken finns i specialiteter som upplevs som prestigefyllda, roliga och utmanande att det insmyger sig en ”bror duktig”-kultur där krav på adekvata arbetsförhållanden uppfattas som svaghetstecken. Det gynnar ingen, inte oss hematologer, definitivt inte patienterna, och faktiskt inte heller arbetsgivaren. Vi behöver återfå kontrollen över vårt arbete, då kan vi göra ett bättre jobb.

Många chefer, få med forskartjänster

Läkarförbundet vill att läkare ska vara chefer, och i det sammanhanget är det glädjande att 12% av de svarande innehar en cheftjänst med personalansvar. Det kan jämföras med läkarkollektivet som rapporterats in till Saco Lönesök där cirka 5% har en cheftjänst. Dock hade enkäten endast 40% svarsfrekvens, och om man tänker sig att läkare med chefsansvar i högre

utsträckning sitter och jäser på sina tjänsterum med en kopp kaffe och en bunt enkäter, skulle detta kunna förklara en del av överrepresentationen. Andelen med cheftjänst kan samtidigt kontrasteras mot andelen som har forskning som minst 25% av sin tjänst som var 14%, och endast enstaka procent uppger att de forskar på mer än halvtid. I en specialitet som är så forskningstung som hematologin är detta för litet, och återspeglas också i att 69% av de som forskar uppger att de gör det utanför sin tjänst. Här behövs förändring!

Hematologin någorlunda skyddad under pandemin

72% uppger att deras arbetsuppgifter inte väsentligen förändrats under pandemin och 66% uppger att de inte omplacerats. Jag väljer att se detta positivt utifrån farhågorna. Även om pandemin inneburit prövningar och omställningar för oss alla tycks det alltså som om regionerna insett att blodsjukdomar inte tar paus under en pandemi.

Sammanfattningsvis kan jag konstatera att det finns utrymme för förbättringar på det fackliga planet för landets hematologer, men att denna enkät åtminstone innebär att vi har bättre koll på dessa utmaningar. Låt oss hoppas på fler sådana, och låt oss alla hjälpa till att öka svarsfrekvensen nästa gång!

Gunnar Larfors

Sektionschef hematologi UAS, och facklig företrädare SFH

1. Det är synnerligen oklart hur, när eller varför jag gjort mig förtjänt av den titeln, men det finns ett beslut på att jag sedan ett par år företräder föreningen i fackliga frågor.

VENCLYXTO® (venetoklax)

INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN I ALLA LINJER†



DESIGNAD FÖR ATT AVSLUTAS

Tidsbestämd kemofri kombinationsbehandling*
med VENCLYXTO® i 1L och 2L vid KLL

* 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.

† Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

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.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter



Dic Aronsson, (1922-2021)

Den Morafödda överläkaren Dic Aronson har avlidit i en ålder av 79 år. Han efterlämnar hustrun Gittan samt barnen Johanna, Susanna och Magnus med familjer.

Dic växte upp i centrala Mora med familjekoppling till Aronsons Livs. Strandens skola blev startplatsen fram till studenten 1961. Mora förblev ett fokus för hans liv och en del av Dics identitet. Efter läkarstudier i Uppsala blev det Mora lasarett 1975. Efter underläkartiden tillträdde han en överläkartjänst vid Medicinkliniken där han 1986 blev klinikchef och senare en period lasarettets chefläkare. Hans läkargärning karaktäriserades av kunskap, omsorg, flit, god kvalitet kombinerad med en lättsam kontakt med patienten, som alltid kom främst. Ingen möda eller tid sparades för att ge bästa hjälp till patient och anhöriga. Förutom den breda internmedicinska kompetensen med långa arbetspass på Akuten fördjupade han sig inom blodsjukdomar och diabetes där han blev en föregångare. Dic medverkade till uppbyggnad av en specialmottagning för behandling av blodsjukdomar. Inom diabetesområdet var han angelägen om att hela vårdkedjan skulle fungera optimalt. Därför utvecklades på hans initiativ kvalitetsregister, vårdprogram, utbildningsaktiviteter ihop med primärvården inom Norra Dalarna men som fick spridning i hela Dalarna. Denna modell hade även stor betydelse för framtagande av nationella riktlinjer för diabetesbehandling.

Ett mycket stort antal medarbetare i vården på alla nivåer har haft förmånen att handledas och utbildas av Dic. Kunskaperna förmedlades ofta kryddad med kuriosa och underfundig humor. Han tog sig särskilt an kollegor som rekryterats från andra länder, de blev då introducerade i rutinerna i den svenska sjukvården varvat med det Sverige och Mora erbjuder av sport, natur och kultur. Han var länge det sammanhållande kittet för festliga personalaktiviteter vid Mora Lasarett t ex midsommarfirandet.

Dic hade ett genuint intresse för två centrala idrottsaktiviteter i Mora; Hockyn och Vasaloppet. I hockeyklubben vart han en period lagläkare och följde sedan troget laget från sin sittplats. I Vasaloppet sjukvårdsorganisation var Dic aktiv i både planeringsarbetet och den praktiska sjukvårdsservicen längs spåret. Han var även länge ansvarig för Vasaloppets prestigefyllda Högtidsfest i Mora kyrka. Där kunde han nyttja sina kulturella kontakter och skapa ett omväxlande och högtidligt program.

Musiken var ett annat stort fritidsintresse. Dic var en entusiastisk bassångare i flera av Mora kyrkas körer och dessutom i manskören Chor in Comp. Engagemanget sträckte sig inte enbart till sången. Dic var drivande, inspirerande och roande i körens många arrangemang och kringaktiviteter. Engagemanget omfattade också utbyten och stöd till vänförsamlingar utomlands, liksom de oförglömliga tillfällena som standupkomikerliknande auktionist på manskörens festkvällar i Färnäs Bygdegård.

Under några år planerade och ledde Dic den traditionella julunderhållningen på Zornmuseet, en hemvändarkonsert med Moramusiker. Emellanåt tog Dic fram fiolen eller blockflöjten och glädde sin omgivning.

Dic hade ett brett naturintresse. För honom var det självklart att ha god artkunskap när det gällde fåglar, däggdjur, insekter, fiskar, blötdjur. Han kunde inte riktigt förstå de människor som klampade runt som biologiska analfabeter.

Vi minns med värme Dics glädje, kunnande och överflödande entusiasm som en stor tillgång i arbetet vid Medicinkliniken, men som också räckte till för att berika hela Mora.

Ulf Hällmarker, Roland Karlsson, Åke Kjellmert och Helene Kviele - kolleger vid Medicinkliniken.
(foto Åke Kjellmert)



Pumpbehandling i hemmet: Poliklinisering av intensiv kemoterapi inom hematologin

Intensiv kemoterapibehandling inom hematologin sker inom slutenvården. Det känns självklart att en patient med nypptäckt akut leukemi, komplikationer till sjukdom och behandling, pågående utredning inför fortsatt planering och eventuell SCT ska finnas på plats på sjukhuset. Initialt ska patienten dessutom "komma in i det", lära sig hur neutropen feber känns och vilka symptom ska tas på allvar. Detta förhållningssätt har vi varit överens om i större delar av världen men har ifrågasatts på senare tid av en del enheter som har erbjudit lämpliga patienter intensiv kemoterapibehandling inom öppenvården istället.^{1,2}

På hematologikliniken vid Rikshospitalet i Köpenhamn har man kommit långt med poliklinisering av intensiv kemoterapibehandling. Genom användning av programmerbara infusionspumpar (CADD Solis, Smith Medical) får en tredjedel

av patienterna med nydiagnostiserad AML sin induktionsbehandling poliklinisk och ännu fler erhåller sina konsolideringskuror inom öppenvården. Andra behandlingar som ges via pump i hemmet är ALL-konsolidering, konditionering inför auto- och allo SCT

som tex BEAM och fludarabinnehållande regimer samt olika antiinfektösa behandlingar som piperacillin-tazobactam, ganciclovir och lipsomalt amfotericin-B. Öppenvården har byggts ut för ”pumppatienter” som kommer för frekventa kliniska kontroller, byte av infusionspåse och provtagning. En del av patienterna har lärt sig att hantera sin centralvenösa infart och kan utöver av- och påkoppling av behandlingsaggregat även sköta provtagningen själv. Inom ett flertal forskningsprojekt har man kunnat visa att behandling med intensiv kemoterapi inom öppenvården är säker och inte förknippad med fler komplikationer under behandling eller penifasen.^{1,2} Tvärtom har färre behandlingsrelaterade biverkningar som illamående och nutritionssvårigheter noterats, patienterna har varit mer aktiva, psykiskt mer välmående och i en del fall kunnat fortsätta med sina studier och arbete. Patienter som själva kunde hantera sina centrala infarter har mer sällan drabbats av kateterrelaterade infektioner.³ Att kunna vara hemma med sina anhöriga och att vara delaktig i behandlingen har uppskattats av patienterna som har varit en betydande drivkraft i utvecklingen av pumpbehandling i Köpenhamn.

Erfarenheter från Lund/Malmö

Som många andra enheter i landet har vi de senaste åren arbetat med en poliklinisering av en del av våra behandlingar. Majoriteten av högdosbehandlingar för myelom genomförs poliklinisk idag och de flesta patienterna med azacitidin- eller bortezomib-behandling ger sig behandling själva i hemmet. Att engagera patienterna mer i sin behandling kändes helt rätt och som nästa steg skulle mer intensiv behandling ges inom öppenvården eller- om möjligt- i hemmet.

Inspirerad av ett studiebesök i Köpenhamn i mars 2020 satte vi igång med ett sk ”pumpprojekt” på hematologen i Lund/Malmö direkt. En projektgrupp sammansattes med representanter från både sluten- och öppenvård, sjuksköterskor och läkare. I en projektplan bestämde vi oss för ett urval av lämpliga behandlingar (både avseende patientnyttan, hållbarhet och blandbarhet) inventerade olika patientgrupper på basen av fjolårets patientmaterial, beskrev konsekvenser för verksamheten, tidsplan och ett tydligt mål: all vårdpersonal inom sluten- och öppenvården ska utbildas för att kunna möjliggöra utskrivning av ”pumppatienterna” på sikt. Från kollegorna på Rikshospitalet fick vi också ett sista råd, nämligen att implementering av pumpbehandling inte kommer lyckas om den bedrivs ”vid sidan om” utan att resurser behöver tillsättas, åtminstone initialt. Och rätt hade

de! Vi underskattade nog alla hur många detaljer som behövde komma på plats innan första behandlingen kunde ges på ett patientsäkert sätt: CADD pumpar, rätt aggregat, väskor, justering av infusionsvolym, skriftlig information till patienter och personalen. Genom löpande kontakt med cytostatikaberedningen och sjukhusapoteket identifierades rätt volym för olika behandlingar och rutiner kring beställningen av både cytostatika och annan behandling, pumpföretaget hjälpte till med programmering av CADD pumparna enligt våra önskemål i samarbete med medicinteknik. Detta hade vi aldrig klarat utan 40 % sjukskötersketjänst som tillsattes till projektet under de första 4 månaderna. Under hösten 2020 hade vi ett ”pumpbibliotek” på plats och kunde beställa motsvarande kurer i Cytobase. Vår första patient dök upp helt oplanerad såklart: CMV reaktivering efter allo-SCT i behov av ganciclovir-behandling. Under 2 veckors tid gavs behandlingen i CADD pump polikliniskt istället än inom slutenvården. Den positiva återkopplingen vi fick från patienten var enorm. Men den intensiva insatsen som krävdes av enstaka sjuksköterskor i projektgruppen gjorde också sårbarheten tydlig. Det satsades därför på upprepade utbildningar av all vårdpersonal på kliniken med avsatt tid för handledning och utformning av skriftligt informationsmaterial. Vi valde att rutinemässigt använda CADD pump för administrering av cytarabin i DA regimen till alla patienter som ett första implementeringssteg inom slutenvården. Samtliga doser blandas i en infusionspåse och ges intermittent via pumpens program vilket även sparar tid för vårdpersonalen. Att introducera pumpen till patienter redan vid behandlingsstart är viktigt, både för patientens inställning till behandling och för att vårdpersonalen ska kunna göra en adekvat bedömning om senare poliklinisk behandling är möjlig. Patienten behöver därutöver utbildas i hantering av sin centrala infart. Vi bestämde oss för några enkla in- och exklusionskriterier som dock i verkligheten inte spelar någon större roll då patientens motivation till att medverka i sin behandling visade sig vara den viktigaste förutsättning för poliklinisk pumpbehandling.

Under våren fokuserade vi på poliklinisering av behandlingar och hittills har 5 DA kurer, 2 A5, 3 piperacillin-tazobaktam-behandlingar vid neutropen feber, TPN och ganciclovir kunnat ges helt inom öppenvården. För dessa behandlingar har specifika flödescheman utarbetats som även inkluderar kliniska kontroller och ett avslutande besök för att säkerställa fortsatt planering. Därutöver ges nu carfilzomib rutinemässigt i CADD pump inom öppenvården vilket ger patienterna möjlighet att stanna hemma andra

behandlingsdagen och hjälper till att sprida kunskapen bland personalen.

Vad har vi lärt oss under det senaste året? Att det tar tid att implementera ett nytt tankesätt. Vi är vana att sy in hematologipatienter i våra egna rutiner där patientens möjligheter, resurser och vilja att vara delaktig sällan tas hänsyn till. Till hösten kommer vi därför utöka vårt arbete kring personcentrerad vård både inom sluten- och öppenvården. Vi tror att detta arbete är en förutsättning för fortsatt implementering av pumpbehandling och för en mer välmående patientgrupp. Vidare kommer utvärdering av pumpbehandling prioriteras.

Erfarenheter från Stockholm

Likt Lund gjorde vi ett studiebesök till Rigshospitalet i Köpenhamn; tre sjuksköterskor och två läkare hade en inspirerande dag i november 2019 där vi dels fick höra om deras erfarenheter av att administrera läkemedel polikliniskt i pump, men även om andra spännande mer omvårdnadsinriktade forskningsprojekt. Väl hemma tillsattes en projektgrupp, som också haft löpande kontakt Rigshospitalet och nätverket för pumpbehandling – främst Lund, för att utbyta erfarenheter och tips. En lite rolig sak som de danska patienterna bekymrade sig över var utseendet på väskan som pumpen bärs i, de skämdes när de satt på bussen med den för att den var så ful. Lösningen blev ett innovationsprojekt där Danish Design School utformade mer stilrena väskor!

Covid-epidemin och initiala resursproblem bidrog till att det tog tid att själva komma igång. Som nämnts ovan är det centralt att allokera tillräckligt med tid och resurser för att få allting på plats. I år sökte vi och erhöll projektpengar från sjukhuset vilket har möjliggjort att vi nu har kommit vidare, och i våras har vi kunnat starta upp pumpbehandling med CADD Solis på vår hematologavdelning i Huddinge. Företaget (Smith Medical) har stöttat och har hållit flera undervisningstillfällen för personalen, och lokala superanvändare har tränats upp. Vi har börjat med piperacillin-tazobaktam på inläggande patienter. Vinsten för sjuksköterskan är att det tack vare pumpen räcker med att koppla av/på antibiotika vid ett tillfälle per dygn, i stället för 8 på och avkopplingar. Detta spar skötersketid och minskar förbrukningen av engångsmaterial, och reducerar sannolikt risken att CVK:n infekteras. För patienten ger det större flexibilitet: i en post-Covid-värld kan patienten ta en promenad, ta emot familjen på besök, gå på halvdagspermission etc trots antibiotika i fyrdos.

Nu i höst planerar vi att starta upp med att ge AML-relaterade cytostatika (i första hand cytarabin) via CADD Solis-pumparna. Sedan länge har vi haft som rutin att ge lågdos cytarabin (100-200 mg/m²) i kontinuerlig infusion via elastomerpump (ex Baxter HomePump). Den typen av enkla pumpar är lättare att bära men samtidigt saknas viktiga funktioner så som flödeslarm. CADD Solis har också den fördelen att doserna kan ges intermittent, så som vid intermediär eller högdos cytarabin var 12:e timme. Under projektperioden kommer vi att hålla patienterna inskrivna under kuren, möjligen med permissioner. Målet är därefter poliklinisering.

En sak vi brottas med är hur vi ska hantera patienter i hemmet med pågående cytostatikakur som drabbas av komplikationer som kräver återinläggning. Vår slimmade platssituation på Karolinska gör att vi ytterst sällan har möjlighet till direktinläggning på hematologavdelning. En lösning vore om vi blev beviljade att ha buffertplatser där patienter med pågående kur eller de med allvarliga komplikationer under penifasen i hög grad kan beredas plats hos oss.

En annan rädsla vi har är att vi genom att poliklinisera de lättaste patienterna på avdelningen riskerar att signifikant öka medelvårdtyngden för de kvarvarande patienterna. Det här är svårt att komma ifrån, men en partiell lösning vore att avdelningen snarare än dagvården agerar back-up för dessa patienter. Det skulle innebära att patienter med ex DA 3+5 inkommer som dagpatienter dag 1-3 till avdelningen och får sitt daunorubicin, för att sedan återgå till hemmet med fortsatt cytarabininfusion. Det skulle hålla kvar de "lätta och välmående" patienterna åtminstone dagtid, och samtidigt styra om en andel av sköterskeresurserna på avdelningen från natt till dagtid. Det ger också en bättre personalkontinuitet för patienterna eftersom AML är en sjukdom som hos oss i stort sätt helt sköts via avdelningen (remissionsmargar, intensivbevakning och kurbedömningar hanteras av avdelningsläkarna). En annan tanke vi har på sikt är att involvera ASIH i större utsträckning. ASIH är väl utbyggt i hela regionen (utom Gotland) och har hög kompetens. Redan idag skrivs som regel AML-patienter (och för övrigt många andra tungt behandlade, så som myelomautologer) ut till ASIH direkt efter avslutad kur – även efter första induktion - såvida inte medicinska komplikationer eller särskilda psykosociala hinder föreligger. ASIH tar sedan prover ur CVK:n tre gånger per vecka, ger transfusioner och dropp/TPN efter behov och initierar antibiotikabehandling i hemmet vid neutropen feber. ASIH har en handlingsplan för varje patient, och vid feber eller andra komplikationer kontaktas hematologjouren för diskussion kring handläggning och beslut tas om hembehandling alternativt om patienten skall

inkomma till sjukhuset. Att vara hemma uppskattas mycket av patienterna, men ställer också stora krav på information till patienten, noggranna rutiner för egenvård och tydliga riktlinjer till ASIH.

Många ASIH har redan tillgång till pumpar så som CADD Solis, men använder dem som regel inte för antibiotika. Flera enheter har också modern utrustning för fjärrmonitorering av vitalparametrar. Vi ser här stora möjligheter att ytterligare optimera och säkra upp en god poliklinisk behandling av hematologpatienter tillsammans med ASIH, både under pågående kur och vid måttliga komplikationer under penifasen. Vi gör detta med patienten i fokus eftersom det utan tvekan är så att flertalet mår bättre av att vara i sitt eget hem, med nära och kära. Men allt kan inte hanteras polikliniskt och vi måste snabbt kunna ställa om och ta in patienten direkt till vårdavdelning om det sviktar i hemmet – detta är något vi i Stockholm måste kämpa för. Målet är således en optimal mix mellan poliklinisering när patienten mår relativt väl och god högspecialiserad hematologisk slutenvård när så krävs.

Det har varit oerhört positivt att jobba med det här projektet, och vi ser nu fram emot att ta det vidare till nästa steg!

Svensk nätverk för poliklinisering och pumpbehandling i hemmet

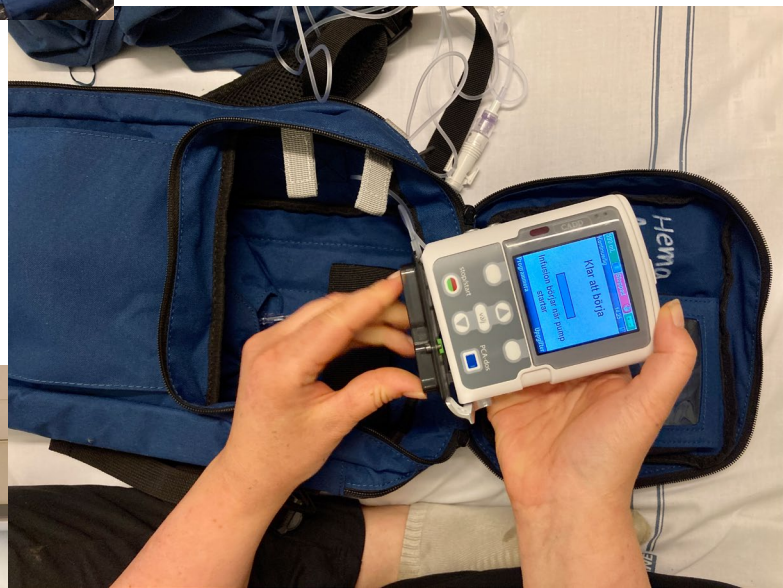
Behovet av att kunna diskutera detaljfrågor kring implementering av pumpbehandling var anledning till att vi grundade ett nätverk under våren 2021. Under hittills 2 möten har vi delat dokument, diskuterat våra olika förutsättningar och fått inspiration om framtidsplaner, både avseende pumpbehandling i hemmet och poliklinisering av patienterna. Vid intresse är man välkommen att höra av sig till: Anna Lübking anna.lubking@skane.se.

Anna Lübking, Lund Malmö
Martin Jädersten, Stockholm

1. Mabrey FL. et al. Outpatient intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Adv.* 2020 Feb 25
2. Fridthjof, K et al. Systematic patient involvement for homebased outpatient administration of complex chemotherapy in acute leukemia and lymphoma. *Eur J Haematol* 2018
3. Möller, T et al. Health related quality of life and impact of infectious comorbidity in outpatient management of patients with acute leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 2012



I väskan förvaras både infusionsvätskan och pumpen på säkert sätt.



Det är smidigt för patienten att själv byta aggregat och koppla infusionen.

Vad ger du dina patienter efter Revlimid?

20.7
MÅNADER

Median PFS efter en tidigare behandling*

PVd

Vd

11.6
MÅNADER

*Hos patienter som erhållit en tidigare myelombehandling var medianvärdet för PFS 20,7 månader för PVd vs 11,6 månader för Vd ($P=0.0027$, HR 0.54 [0.36-0.82]; $n=111$ för PVd, $n=115$ för Vd)¹

Imnovid[®]
(pomalidomide)

▼ DETTA LÄKEMEDEL ÄR FÖREMÅL FÖR UTÖKAD ÖVERVAKNING

Imnovid® (pomalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Övriga immunsuppressiva medel.

Behandlingen måste inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

INDIKATION: Innovid i kombination med bortezomib och dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim, inkluderande lenalidomid. Innovid i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

KONTRAINDIKATIONER: Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Mantliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvariga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Pomalidomid förekommer i human sådesvätska under behandling, även hos steriliserade män.

Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Kompletet blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad.

Patienter som får pomalidomid antingen i kombination med bortezomib och dexametason eller i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboemboliska händelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolisering inklusive tidigare trombos ska övervakas noga.

Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancerscreening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling.

Allergiska reaktioner, angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra hudreaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av pomalidomid. Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symptom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka vård om sådana symptom uppstår. Behandlingen måste avbrytas vid exfoliativ eller bullöst hudslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Upphåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem och anafylaktisk reaktion.

Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats, att beakta vid bilkörning och andra situationer där yrsel och förvirring kan vara ett problem.

Interstitiell lungsjukdom och relaterade händelser, inklusive fall av pneumonit har observerats. Noggrann utvärdering av patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom ska ske för att utesluta interstitiell lungsjukdom. Avbryt behandlingen under utredning av dessa symptom.

Leverstörningar har observerats. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under de första sex månadernas behandling och därefter när det är kliniskt indicerat.

Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason och som tidigare infekterats med hepatit B-virus (HBV). Vissa av dessa fall har utvecklats till akut leversvikt, vilket medfört utsättning av pomalidomid. Status för hepatit B-virus bör fastställas innan behandling med pomalidomid påbörjas. Försiktighet ska iaktas och patienter ska övervakas noga för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under behandlingen. Fall av hypotyroidism har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid baslinjen och därefter kontinuerligt rekommenderas.

Hälsa- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln. För information om andra läkemedel som ges i kombination med Innovid hänvisas till respektive aktuell produktesumé.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati, inräknat fall med dödlig utgång, har rapporterats med pomalidomid. PML rapporterades från flera månader och upp till flera år efter påbörjad behandling med pomalidomid. Fallen har vanligen rapporterats hos patienter som samtidigt tar dexametason eller som tidigare behandlats med annan immunsuppressiv kemoterapi. Läkaren ska kontrollera patienten med jämna mellanrum och överväga PML som differentialsdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symptom eller med kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symptom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen, eftersom dessa kan upptäcka symptom som patienten inte är medveten om.

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan och analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. Ett negativt JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativt diagnos kan ställas.

Om PML misstänks måste fortsatt behandling skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräftas måste pomalidomid sättas ut permanent.

INTERAKTIONER: Om starka hämmare av CYP1A2 (t.ex. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin) administreras samtidigt med pomalidomid, ska pomalidomid-dosen sänkas med 50 %.

BIVERKNINGAR: Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade pyrex, nedre luftvägsinfektion, lungemboli, influensa och akut njurskada. Den oftast rapporterade allvarliga biverkningen för pomalidomid i kombination med dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni och VTE-biverkningar. Se produktesumén för fler biverkningar.

FÖRPACKNINGAR: Blistärförpackning innehållande 14 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktesumén uppdaterad: 24 juni 2021.

Celgene AB, Tel: 08-704 71 00

Celgene | Bristol Myers Squibb
Company

”Bloddopning” - en skapande fritid

Till mig kom konsten före läkekonsten. Jag läste biografier om stora konstnärer långt innan jag läste medicin. Varför blev jag då läkare och inte proffskonstnär? Jag hade målat sen tidiga tonåren och funderade att gå vidare på den banan. Kanske kom mina goda skolbetyg i vägen? Bild var roligt men naturvetenskap var otroligt fascinerande och läkarutbildningen minns jag som spännande och omdanande. Jag har egentligen aldrig ångrat mitt yrkesval men kanske kunde jag ha gett konsten lite mera tid genom åren. Dagarna har fyllts av spännande diagnostik och av intressanta forskningsfrågeställningar. Men måleriet har alltid varit och är fortfarande ett slags behov. Vid ett tillfälle under min doktorandtid på Stockholms Universitet var det omöjligt att komma vidare med mitt forskningsprojekt. Inget fungerade och inga resultat fanns att presentera. Då tog jag en lång, lång paus och reste till Italien för att gå en konstutbildning på Scuola Lorenzo de Medici i Florens. När jag efter några månader kom hem igen lyckades jag sätta upp en ny metod i labbet och forskningen började fungera. Jag har beskrivit denna kreativa paus i Georg Kleins antologibok ”Nya tankar om kreativitet och flow” som numera finns som e-bok.

Efter denna kreativa paus i Italien har jag försökt ge måleriet mer utrymme och min första utställning skedde 1988 på Galleri Swedenborg i Stockholm. Det var min första utställning men galleristens sista innan hon gick i pension. Det var ju förstås inte särskilt bra för mig men jag var så glad över att ett erkänt galleri ville ställa ut mina verk och tänkte inte längre, då. Numera finns mina målningar på ett annat välrenommerat galleri, Abante på Hornsgataspuckeln.

När jag fick inbjudan att medverka i OHE skrev Jan Samuelsson att han önskade att jag skulle ”beskriva lite om ditt skapande måleri, hur det påverkar dig och kanske jobbet vid mikroskopet”. Jag har funderat på detta och jag tror egentligen inte att måleriet påverkar det diagnostiska arbetet på sjukhuset. Däremot finns det likheter mellan diagnostiken och måleriet vad avser delar av arbetsprocessen. Både diagnostik vid



mikroskopet och färgbearbetning på linneduken kräver total fokusering och koncentration vilket bara går att upprätthålla en viss tid. Sen kommer en känsla av utmattning och bristande koncentration. Då ska man lägga preparaten åt sidan annars är det lätt att missa eller feltolka den morfologiska bilden. På samma sätt kan man lätt förstöra en målning om man inte slutar i tid – den blir överarbetad och förlorar sin friskhet. Jag har ibland fått frågan om jag inspireras av mikroskopin i mina verk. Någon gång har jag försökt måla det jag har sett i vävnadssnitt (eller snarare gällde försöket en mycket vacker elektronmikroskopibild) men det blev platt intet av det försöket. Ett andra försök gjorde jag häromåret, en målning beställd till Monika Jansson, en uppskattad medarbetare på HERM, som gick i pension. Det gick bättre men krävde åtskillig funderande och

tog mycket längre tid att utföra än mina vanliga verk. Jag försöker nog snarare hålla isär de olika aktiviteterna så att den ena ska ge en paus från den andra, särskilt eftersom både diagnostik och måleri kräver så stort fokus och närvaro.

Att måla går bäst på morgonen. När jag är i min ateljé på västkusten händer det att jag går upp tidigt, brygger en kopp kaffe och sätter mig framför en tom duk innan någon annan i hushållet har vaknat. Först ett tunt lager färg, sen börjar något framträda och efter många lager är målningen där – den liksom framkallar sig utan någon särskild plan eller skiss. Ofta blir det ett slags abstrakta eller halvabstrakta utsnitt ur landskapet runt omkring, antagligen bilder som hjärnan har samlat på sig.

Diagnostiken sker däremot mestadels på eftermiddagen eftersom det är då preparaten kommer snittade och färgade från labbet. Bäst går det att diagnosticera när alla har gått hem, telefonen har slutat ringa och

ventilationsfläktarna har tystnat. Mellan fem och sju är en bra tid.

Skulle jag då ha kunnat bli konstnär på heltid? Kanske, men risken hade väl varit stor att jag hade blivit en fattig målare som hade tvingats ta olika "brödjobb" för att kunna betala räkningarna. Och hur skulle det kännas att livet igenom vara "tvungen" att producera verk? Nu är måleriet en underbar och krävande paus från ett annat underbart och krävande yrke som hematopatolog och forskare. Kanske är det för att måleriet alltid får stjäla till sig tid som det känns så rikt att gå in i ateljén? Och kanske forskningen och diagnostiken fortfarande är så givande just därför att den karriären inte är hela livet utan att det finns rum för annat? Så vill jag tro att det är – den ena verksamheten berikar den andra, för att de är olika och för att båda kräver allt – i stunden.

Birgitta Sander

Sången i mitt liv

"Mimi é tanto malata!" utbrister Rodolfo till sin vän Marcello i andra akten av Puccinis Bohème. Mimi och Rodolfo, som nyss blev passionerat förälskade, har obegripligt nog separerat, och Rodolfo försöker förklara varför för Marcello. Först säger han att Mimi är så flörtig att han inte står ut, men när Marcello förebrår honom, kommer den äkta orsaken, hennes sjukdom. Hon har en långt gången TBC och kommer att dö i den. "Hon är så sjuk!" Han sjunger hjärtslitande vackert om sin oro och sorgen över sin maktlöshet.

För mig känns det väldigt bekant. Både Mimi och Rodolfo vet att hon ska dö. Båda försöker skona den andra; Mimi vill inte belasta honom med sin ångest och rädsla, Rodolfo törs inte prata med henne om sjukdomen för att inte göra henne ledsen, han känner sig helt maktlös, och så blir det outhärdligt att vara tillsammans, eftersom närheten är försvunnen. Så väl vi känner igen de här mekanismerna hos våra patienter och deras närstående, och så långt vi ändå har kommit när det gäller vår självklara förmån att få hjälpa dem att kommunicera om det svåra. Mimi hade behövt en empatisk läkare som hjälpt henne och Rodolfo att tala om det svåra. Nu hade Mimi inte ens råd med något läkarbesök. Att Puccini förstod dessa mekanismer är förunderligt med tanke på vilken tid han levde i och de attityder som gällde då. Det märkliga är att det i



den rika litteraturen om Bohème inte finns någon som tolkat det hela som ovan.

Så här har mitt yrke och mitt långa engagemang för patientsamtalet och inte minst de svåra samtalen hjälpt mig att förstå en 1800-talsopera, och det kunde väl vara detsamma, men Puccinis musik har gett mig en intensiv upplevelse av de känslor som en anhörig kan ha i den situationen. Jag har haft förmånen att få sjunga den här scenen under min tid i det lilla operasällskapet Opera Viva i Uppsala. Puccinis musik är intensivt kroppslig, och det är i kroppen man måste hitta känslorna. Dessutom är det förödande vackert, och mycket utmanande för en amatörtenor. Så omvänt har musiken hjälpt mig att bättre förstå patienterna och deras anhöriga. Det märkliga med känsloupplevelser i konsten är ju att den låter oss uppleva starka känslor på ett "ofarligt" sätt. Vi går ut från en konsert med en passion av Bach där vi gripits av musiken som skildrar Jesu död på korset, och vi kan säga till varandra: "Så underbart!". Vi är gripna men inte nedbrutna. En uppgift för emotionsforskare att utforska.

Jag har alltid sjungit. Från barnkören i Skellefteå landsförsamling som kantorn startade, inspirerad av att höra min äldre bror sjunga ett klingande högt C, är vägen rätt lång till Orphei Drängar och Radiokören, och den har varit oavbrutet lustfylld. Jag minns att det var en härlig njutning att i tidiga tonåren få sjunga sentimentala sånger som Hjärtats saga och Svarta ögon för att lindra någon aktuell kärlekssorg och Spelmanen för att handskas med den existentiella tonårssmärtan. "Tre sorgens strängar har jag, den fjärde har gått av...".

Därför ligger det nära till hands att tro att det förblivit så, att jag lindrat svåra känslor från jobbet med sången, men så är det faktiskt inte, tycker jag. Svåra upplevelser med patienter och deras anhöriga har jag strävat efter att bearbeta med de redskap som professionen bjuder, men också, och framför allt, i samspel med min hustru. För barnen var det inget problem att vi sa "Pappa är ledsen i dag för det hände en tråkig sak på jobbet". "Jaha" sa dom och var som vanligt. Men av musiken fick jag framför allt något annat. Mer om det senare.

Jag sjöng i en kammarkör hemma i Skellefteå som bestod av stans musiklärare och jag, och jag hörde OD när jag gick i sista ring och tänkte "tänk om...". Men jag trodde verkligen inte att jag skulle komma med och vågade inte ens berätta för min flickvän (sedermera hustru) att jag provat till OD hösten -65 i Uppsala. När jag sjungit mitt provstycke sa Eric Ericson: "Du är en person som borde skaffa sångutbildning." "Jäklar", tänkte jag, "nu kommer jag inte med. Han säger att jag ska röstutbilda mig för att duga för OD". Men jag

kom med och det var något annat han menade. Men med min bakgrund i 60-talets Skellefteå var tanken att kunna satsa på en sångarkarriär så främmande att jag inte alls förstod.

Skulle jag ha satsat på sången som yrke? Nej, verkligen inte. Dels tror jag inte att jag klarat av det, dels ville jag verkligen bli läkare. När jag väl fått upp ögonen för att det var det jag ville tvivlade jag aldrig, varken då eller senare. En del höjde nog på ögonbrynen när jag började läsa Musikvetenskap parallellt med läkarlinjen, men det var litet av en räddningsplanka under en termin som jag då tyckte var mörkdande tråkig (fritt att gissa vilken). Orphei Drängar har varit min viktigaste musikaliska förankring från hösten -65 till 1998, när pensionsstrecket i OD passerades. Trettiofyra år av tillhörighet till en musikalisk och social gemenskap som varit oerhört betydelsefull för mig. Min närmaste vänskrets består fortfarande av den grupp av nära vänner som jag fick där och samarbetade med i flera decennier. Det kanske kunde ha blivit så i en annan verksamhet byggd på gemensamt intresse, men jag tror att just den musikaliska gemenskapen spelade mycket stor roll, liksom den musikaliska nivån. Att som amatör få musicera i en gemenskap som höjs till elitnivå av en av världens bästa kördirigenter, Eric Ericson, är en märklig upplevelse. Det har alltid varit litet märkligt att även musikkunniga personer här hemma tänkt på OD som en studentmanskör av tvivelaktig kvalitet, medan recensenter i London, Wien, Salzburg och New York talar om "världens bästa manskör", "en av världens bästa körer" och öser superlativer i detaljerade recensioner.

Utlandsturnéerna har varit en av de bästa sakerna med sjungandet i OD. På 70-talet var det fortfarande möjligt att göra en 6 veckor lång turné i USA (1974 en 4 veckor lång, på 80-talet 3 veckor i Japan och Kina). Under en 15 år lång period turnerade vi utomlands varje år. När man sjunger konsert nästan varje dag, repeterar och finjusterar dagligen, händer det något med en som sångare. Man lyssnar bättre på omgivningen, man anpassar sig bättre, man sjunger bättre, därför att man har ett mycket tydligt gemensamt mål, att kvaliteten ska höjas kontinuerligt och att nästa konsert ska bli bättre än den förra. Konflikter och missnöje lyste ständigt med sin frånvaro. Låter det som något som man borde kunna hitta i en arbetsgemenskap, t.ex. på en hematologiklinik? Målet är ju tydligt; den som drar nytta av kvalitetshöjningen är även här tredje man. Jag tror att det kanske skulle underlättas av att definiera

målen tydligare och att dela glädjen över att uppnå dem på ett mer påtagligt sätt. I en konserterande kör är det enklare och mer omedelbart.

I OD fick jag tidigt en speciell roll, den som presentatör vid konserterna, en uppgift som jag försökt att utveckla för att ge publiken en så rik och stark upplevelse av musiken som möjligt. Den rollen hade jag i nästan tre decennier, och den kombinerades naturligt med arbete i programrådet, där repertoaren bestämdes. Här hade jag förstås stor nytta av min tidigare flykt till musikvetenskapen. Efter några år blev det också en annan presentatörsroll. OD skapade på 60-talet en ny konsertform, Capricen, en föreställning med en för den tiden unik blandning av högoktanig klassisk musik och parodier, galna upptåg, musikaliska skämt och med hemliga gäster från många olika genrer: opera, folkmusik, skådespeleri, jazz och populärmusik. Som presentatör vid Capricerna fick jag uttryck för en annan sida hos mig själv. Jag fick blanda seriösa musikpresentationer med ståuppkomik i miniformat, med poesi och improvisation, och under ett antal år var jag regissör för Capricerna. Ett dråpligt minne är när den store Dramatenskådespelaren Jan-Olof Strandberg var hemlig gäst i en Caprice med cirkustema, där vi gjorde Jan-Olof till cirkusclown och han läste en gripande monolog om den tragiske clownen. Vid kostymrepetitionen ingrep jag djärvt: "Jan-Olof, jag undrar om du inte skulle stå litet längre till vänster, och om du ville hålla den stora badbollen litet lägre när du läser." Den genomgode Jan-Olof flyttade snällt till vänster, sänkte badbollen och läste än mer gripande sin monolog. Och jag kände att en milstolpe var passerad: jag hade regisserat Jan-Olof Strandberg. Det var f.ö. vid samma Caprice där Hans Rosling, då helt okänd, gjorde sitt första framträdande som svärdsslukare inför stor publik. Vi hade lärt känna varann i jobbet på Akademiska och han hade berättat om denna sin avvikelse.

För mig har det varit viktigt och väldigt välgörande att få släppa loss lekfullhet och galna påhitt. Det har förstås varit en motvikt till jobbet ofta tunga verklighet. Jag har ju genom åren ägnat mycket intresse åt läkar-patientkommunikation, var under många år ansvarig för den undervisningen på läkarlinjen och har drivit kurser för cancerläkare i ämnet, och i den verksamheten har jag lärt en del om fungerande strategier för att varken brytas ned eller förhärdas, som hjälpt mig att hålla den känslomässiga balans som är nödvändig. Men jag har ändå känt ett stort behov av att samla och förbruka energi, och där har musiken varit min guldgruva.

Mycket guld har jag hittat. 1975 erbjöd Eric Ericson mig att sjunga en säsong i Radiokören, som ju är en professionell kör som repeterar 3 kvällar i veckan. Med underläkarjobb, 2 små barn, OD och en del annat blev den hösten en av familjens största tidsutmaningar, som bara kan mäta sig med en period när min hustru var ordförande i Svenska Amnesty International. Men när man är ung hinner man mycket, och om man ger och tar i familjen går mycket att förverkliga. Och vi är ju många i läkarkåren som hinner mycket. En period var vi 25 läkare eller läkarstudenter i OD.

Så småningom lydde jag till viss del Eric Ericsons råd och sångutbildade mig hos pedagogen Hans Gertz i Stockholm, en gång i veckan i sporrsträck till Odengatan, en hamburgare i bilen på vägen tillbaka för att hinna till OD-repetition. Jag ville utveckla rösten, eftersom jag också ville sjunga solo. Jag gick ett år i romansinterpretations-masterclass för director Musices i Uppsala Carl-Rune Larsson, som var en mycket fin romansackompanjatör. Där fick jag ta intryck av mer avancerade sångare som Håkan och Erland Hagegård och tränga in i romanslitteraturen. Det kunde bli körigt ibland. Jag minns en Schubertsång särskilt väl därför att jag sjöng den stående på ett ben medan jag med en fot vaggade en babysitter, där äldste sonen gurglade förnöjt. Han blev f.ö. en fin musiker.

Den här lieder-skolningen använde jag till solokonserter i kyrkornas musikverksamhet, där jag försökte sätta ihop tematiska konserter med en medveten tanke och ett andligt innehåll. De djupare lagren i människans känslor och tankar har alltid intresserat mig, och det var fint att exv. kunna ge ett program med nåden som tema och med Mahlers Kindertotenlieder som centrum. Att skriva dikten "Sorg" och att sjunga Mahlers sorgebearbetning var olika sätt för mig att försöka förstå sorgens olika ansikten hos våra patienters efterlevande.

Kyrkorummet som musikscen blev under en senare period vanligt för mig. När jag slutat i OD fick jag ju en massa tid över, och då började vi musicera i en rätt unik kvartett som bestod av pianisten Håkan Sund (klassiskt och jazz), operasångerskan Grethe Rottböll, vår äldste som Daniel (han i babysittern) som var hårdrocksgitarrist, och jag själv. Som framgång av profilerna blev repertoaren en salig blandning: Bachduetter, operaarior, jazzimprovisationer, hårdrocksballerader mm. Följaktligen kallade vi oss "Fyra ramlösa". Att i samma program få sjunga "Getsemane" ur Jesus Christ Superstar och "Sången

till livet” ur Tosca är superhäftigt, jag lovar. Vi gjorde framför allt konserter i kyrkornas sommarmusikserier under en 10-årsperiod. Det var i kyrkorna jobben fanns, på den tiden när de hade en musikbudget värd namnet. Håkan Sund (bror till kördirigenten Robert) är en fantastisk pianist, inte minst som improvisatör. Vid de flesta av våra konserter improviserade han över Bachs ”Air”, ständigt lika vackert, och alltid helt annorlunda än sist. Det var också med honom som jag fick mina mest givande romansupplevelser. Samspelet mellan pianist och sångare i en romans bygger på både kunskap och intuition, och när det känns som att man hittar varandra är det ren lycka. Det har hänt att jag upplevt något liknande i yrket, i samarbetet med en erfaren och skicklig sköterska eller läkarkollega, i samspelet med patienter och anhöriga.

Under samma period, ungefär, fick jag också tillfälle att ge rösten fritt spelrum i den lilla operagruppen ”Opera Viva” i Uppsala, ett gäng entusiastiska amatörer med en oavlönad pianist/dirigent som ledare. Vi gjorde konserter med scener och arior ur diverse operor, och några föreställningar med orkester av Bizet’s Carmen.

I kontrast till vid sjungandet i kör var det nu frågan om att låta rösten blomma så gott den kunde, att sticka ut snarare än att egaliseras in. Härligt, och på ett annat sätt än i kören.

Och nu? Nu sjunger jag inte mer. Jag har ådragit mig en åkomma som jag inte ens visste fanns, stämbandstremor, som gör min röst instabil ovanför första oktaven. Det är en saknad, och den liknar saknaden i att inte längre vara patientdoktor. Men jag lyssnar, jag studerar musik, föreläser om musik och är aktiv i stan’s musikliv. Så musiken kommer alltid att vara central i mitt liv och min Ulla och jag har lyckan att känna likadant för musiken.

Det som musikutövandet framför allt betytt visavi yrket är att det gett mig energi och en upplevandes intensitet som berikat patientarbetet. Musiken har också gjort mig till en lyckligare människa och hjälpt mig att leva närmare mina känslor. Så, alla musicerance och lyssnande kollegor: ”If music be the food of love, play on!” (*Trettondagsafton, akt 1*)

Gunnar Birgegård, Prof. em., f.d. Öl.



Hej ST-läkare

När jag skriver detta är jag inne på min sista semestervecka för sommaren. Vi kom faktiskt förra veckan iväg till Åland med knapp marginal då maken fick sin andra Covid-19 vaccination tre veckor innan avfärd. Vi hade en fin vecka där med sol, bad och glass. Jag hoppas innerligt att ni också har haft en bra sommar och en skön semester, efter denna långa pandemi.

Till hösten kommer ett par personer i ST utskottet avgå. Är du intresserad, eller vet någon som är intresserad, av att vara med och bevaka och driva frågor som rör specialistutbildning i hematologi så hör av dig till mig!

Själv har jag nu snart ett år kvar i styrelsen. Tiden har gått fort men det har varit otroligt intressant och roligt att ha detta uppdrag. Jag är glad att det är lite tid kvar för jag har några saker kvar att jobba med. Närmast ligger ST kursen i

aggressiva lymfom i anslutning till utbildningsdagarna samt den muntliga delen av specialisttentamen i hematologi som också går av stapeln dessa dagar. Det var 6 personer som skrev den skriftliga tentamen i maj och alla blev godkända!

Vi planerar ett svenskt progresstest även i år, det kommer som vanligt komma ut under senhösten. Jag vill ändå uppmuntra alla som är medlemmar i EHA att även göra det europeiska progresstestet, jag tycker att dessa test kompletterar varandra väl.

Till sist hoppas jag att vi ses på utbildningsdagarna! Äntligen ett fysiskt möte, det känns efterlängtat. Kom gärna fram och säg hej och prata med mig om hur vi kan göra det ännu bättre för alla ST läkare!

Cecilia Karlström, ordförande ST utskottet

Möten man minns

Jag är placerad på lymfomteamet en måndagsmorgon. Rapporten har dragit ut på tiden, och klockan är 09.05 när jag tittar igenom dagens lista. "Diagnosbesked, EKG och kärllkontroll" står det under första namnet, en man född på 30-talet, tidigare frisk. Utbredd lymfadenopati där PAD från körtel på halsen visar DLBCL. Anteckning från en överläkarkollega finns där man föreslår mini-R-CHOP. OK, hur är det med kortisondosen egentligen, ska den också reduceras? Kanske börja med omvänd CHOP följd av R p g a stor tumörbörda? G-CSF till någon så gammal, åh nej, då måste jag kanske blanda in hemsjukvården.

Jag sitter lite för länge med nationella regimbiblioteket och vårdprogrammet; det är alltid sparsamt med detaljer kring palliativa regimer.

Jäktar ut i väntrummet och finner där en man med knäppt skjorta, fluga och portfölj. Han ser på mig med

en vänlig men nervös blick. Han sitter där helt ensam, trots att jag vet att vi alltid rekommenderar att man tar med sin anhörig på dessa besök. Det är en liten promenad från väntrummet in på lymfomexpeditionen. Jag frågar försiktigt "Har du någon anhörig som ska vara med?". "Nej" svarar han snabbt och tillägger efter en stund "...det skulle vara katten då" och ler.

Vi sätter oss inne på mitt rum. Jag börjar berätta om vad vi har funnit och om sjukdomens natur. Får en känsla av att han har svårt att hänga med, jag försöker vara tydligare. Behandlingen skisseras i grova drag. Vi ska trycka undan sjukdomen och lindra symtom. Jag känner att det är svårt att anpassa informationen när jag inte får så mycket gensvar.

Medicinlistan måste till slut fram, behandlingen ska starta på onsdag. Den är två sidor som beskriver profylax, kortison, allopurinol (som ska delas med, inte

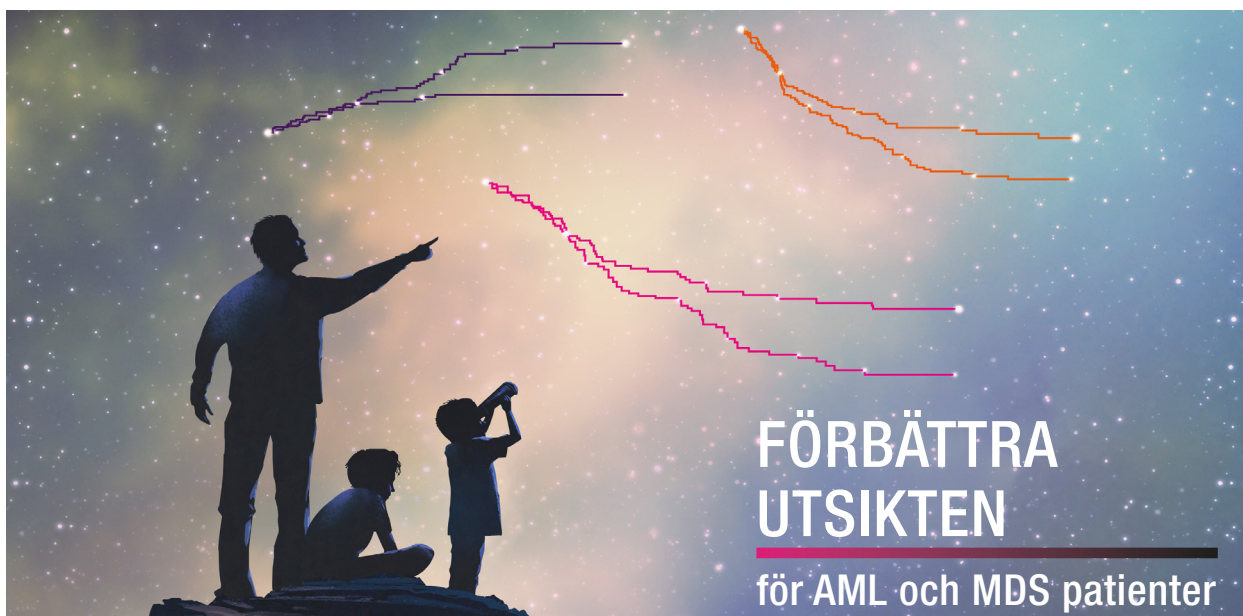
hämtas på recept), premedicinering (som ska ges före R, obs dock inte första gången). G-CSF ett visst antal dagar. Spoldroppet råkade komma med men sätts inom parentes.

Jag frågar om han undrar något. "Behöver jag alla medicinerna direkt?". "Kan jag hämta ut några idag och några nästa vecka". "Ja men det är väl lika bra att ta allt på en gång" svarar jag. "Vet du vad medicinerna kostar? Jag får inte min pension förrän på fredag". Jag har ingen aning om vad dessa läkemedel kostar. Jag skäms. Vet ungefär att profylax är billigt, kortison är billigt. Hur var det nu med frikortsbeloppet? Jag vill inte behöva söka

upp det när han sitter där, precis som att hans problem är helt unikt. Han skäms också, jag märker det.

Han säger att det ordnar sig, vi lämnar ämnet. Han undrar om det är troligt att han behöver bli inlagd på sjukhus under behandlingen, med tanke på katten. Jag förklarar risken för neutropen feber och att det kan bli några dagar på sjukhus. Han nickar lite bekymrat och frågar sen om det är några andra problem med att ha katt när man får behandling. Kattlådor, toxoplasma och pasteurella flyger genom mitt huvud men nu känner jag att det räcker. "Nej". "Nej det är inga problem".

Sigrun Einarsdottir, ST-läkare i hematologi, Sahlgrenska



**FÖRBÄTTRA
UTSIKTEN**
för AML och MDS patienter

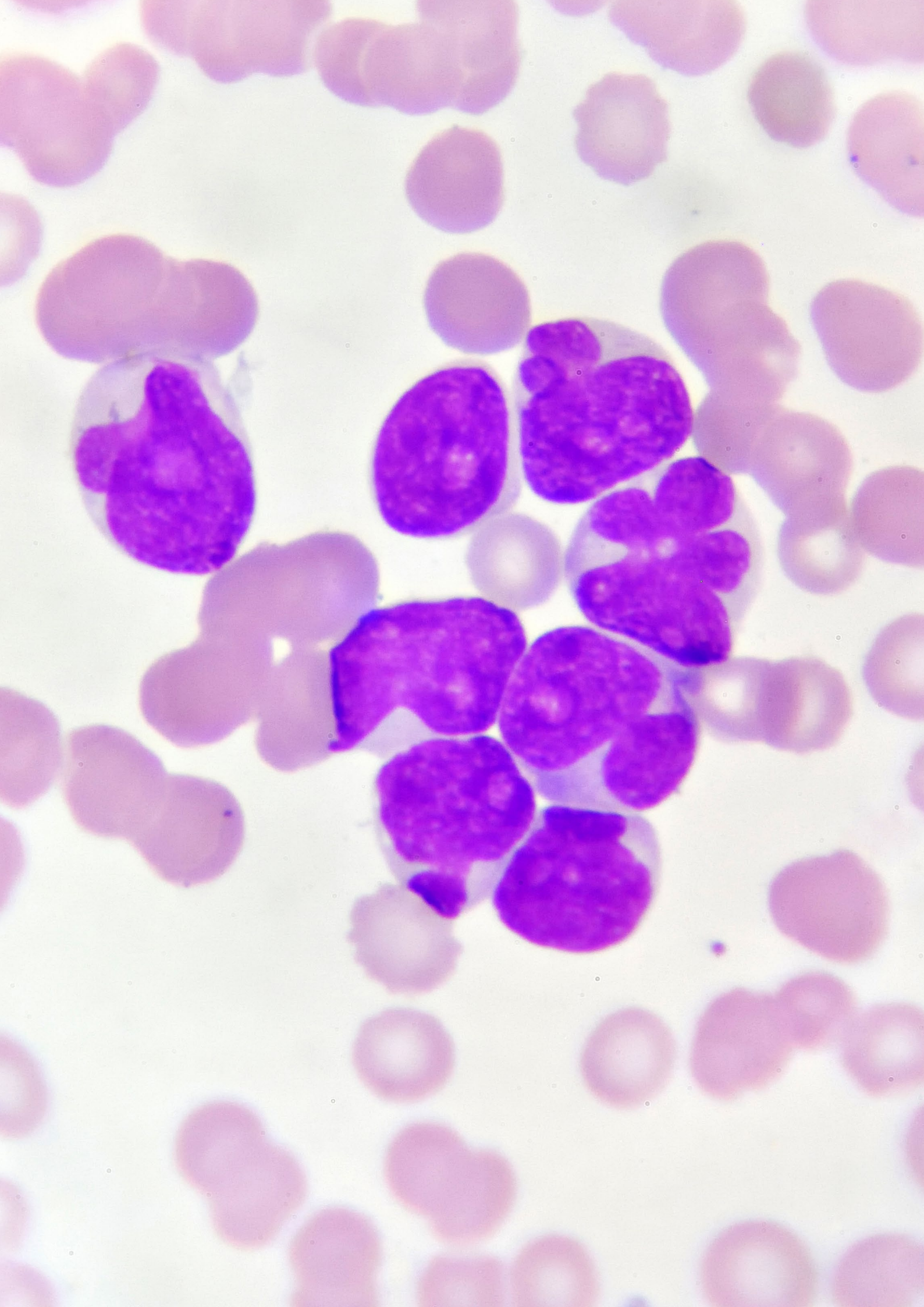
TRECONDI®
TREOSULFAN

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 I-glas med gummipropp och aluminiumlock innehållande 1 g treosulfan. Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning: Injektionsflaska av färglöst typ I-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: 07/2020. För fullständig produktinformation och priser hänvisas till www.fass.se

info@medac.se | www.medac.se

medac

SE 578/08/2021



AML-registret 1997-2021

Kvalitetsregistret för akut leukemi startade som det första blodcancerregistret 1997 med Rolf Billström som registerhållare, med rapportering på pappersformulär som inskickades till dåvarande Tumörregistret, idag Regionalt Cancercentrum Syd i Lund. Sedan starten har täckningsgraden varit mycket god, men tyvärr har det alltid tagit flera år att uppnå de >98 % som vi brukar berömma oss med att ha. Till en början registrerades bland annat diagnos enligt FAB, eventuell tidigare hematologisk sjukdom och/eller cancerbehandling, om immunfenotypning och cytogenetik utförts, funktionsstatus enl WHO, och behandlingsintention (remissionssyftande eller palliation), tidpunkt för eventuella remissioner, recidiv och recidivbehandling, och eventuell allogen stamcellstransplantation. Överlevnad har hela tiden uppdaterats automatiskt från folkbokföringen, vilket varit till stor nytta vid överlevnadsanalyser, där endast ett fåtal utflyttade från Sverige behövt censureras.

Nätrapportering i det då nya av RCC egenutvecklade INCA-systemet startade 2007, varvid akutleukemiregistret delades i en AML-del och en ALL-del. Vid denna tidpunkt hade flera andra blodcancerregister startat. Vi diskuterade länge om det var möjligt att samla alla blodcancerentiteterna inom samma register, vilket hade varit önskvärt vid olika typer av analyser, som gränsfall och transformationer mellan diagnoserna. Möjligheterna att individuellt anpassa inmatningsmallarna efter diagnos var dock begränsade, medan önskemålen om variabler förstas varierat stort beroende på diagnos, varför det blev åtta olika Blodcancerregister med viss samverkan.

I samband med övergång till INCA-systemet reviderades AML-rapporteringen väsentligt, bland annat utökades diagnosvariablerna med labstatus från blod och benmärg och uppgift om cytogenetiska avvikelser inklusive *FLT3-ITD*, *NPM1*-mutation och *CEBPA*. Listan över diagnoser expanderades utifrån den utökade WHO-klassifikationen. Tanken var då att AML-registret skulle kopplas ihop med Cancerregistret för automatisk överföring av tidigare cancerdiagnoser, men detta har ännu idag inte blivit möjligt av huvudsakligen juridiska skäl. (Cancerregistret har status av regionala sjukvårdsregister vid de sex RCC, och blir ett nationellt register först efter rapportering till Socialstyrelsen, varvid återkoppling kräver särskild tillståndsgivning).

Olika kontrollfunktioner introducerades successivt för att minimera direkta inmatningsfel, och många rapportfält krävdes vara ifyllda för inskickande. Java-script, nytt på den tiden, introducerades för att i viss mån anpassa inmatningsvyn till den aktuella patientens karakteristik.

I INCA-systemet startade rapporteringen om 2007 med nydiagnostiserade patienter, medan pappersrapportering av uppföljning av de med diagnos 1997-2006 fortsatte till det gamla akutleukemiregistret. Då över tretusen patienter med lång uppföljning fanns i akutleukemiregistret, viktiga resultat hade framkommit, en svensk Nationell AML-grupp formerad, och de första nationella riktlinjerna för AML lanserade 2006 syntes det angeläget att överföra dessa gamla data till INCA, vilket så småningom blev genomfört i gott samarbete med RCC Syd. Dessutom hade cytogenetisk riskklassifikation som bekant visats ha stor betydelse, varför betydande arbete, främst av Vladimir Lazarevic, Bertil Johansson och undertecknad, nedlades för att komplettera patientuppgifterna med karyotyp vid diagnos.

Smärre justeringar har gjorts efterhand utifrån nya WHO-entiteter och kunskapsutvecklingen inom genetisk patofysiologi och prognostik, och introduktionen av hypometylerande behandling. Rapportering av flödescytometrisk 'measurable residual disease' (MRD) blev möjligt från 2008.

På senare år har datateknisk utveckling motiverat att Blodcancerregistret anpassades till html-teknik. Vid RCC Syd var lymfomregistret först ut, därefter ALL-registret och den nya AML-rapporteringen blev tillgänglig i Juni 2020, med betydande uppdateringar. Funktionaliteten har tydligt förbättrats, men varje justering av variabler måste övervägas noga för att fortsatt möjliggöra sammanläggning med tidigare data. En del variabler som inte kommit att nyttjas pga oklar formulering eller låg validitet ströks, medan en rad variabler tillkommit. Främst rör det sig om anpassning till reviderade nationella riktlinjer, med bredare terapiarsenal inkluderande nya läkemedel, och rapportering av fler specifika genmutationer, men även hereditet. Anmälningssrapport går som tidigare till monitor, som kontrollerar mot annan cancerrapportering, men övriga rapporter kan skickas direkt till registret.

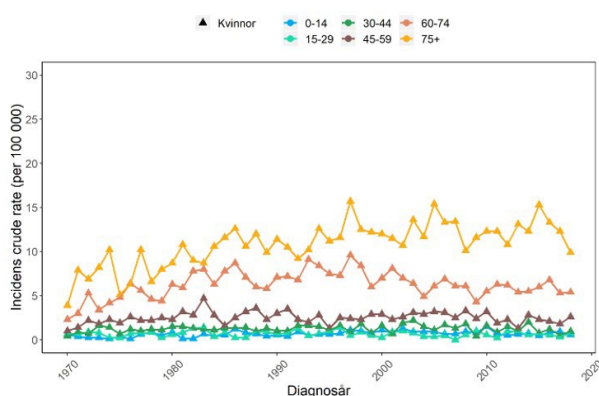
Vi har sedan flera år haft planer på en utökad rapportering av akut promyelocytleukemi (APL) utifrån

de stora förändringarna inom denna entitet, vi hoppas denna ska kunna lanseras under hösten 2021.

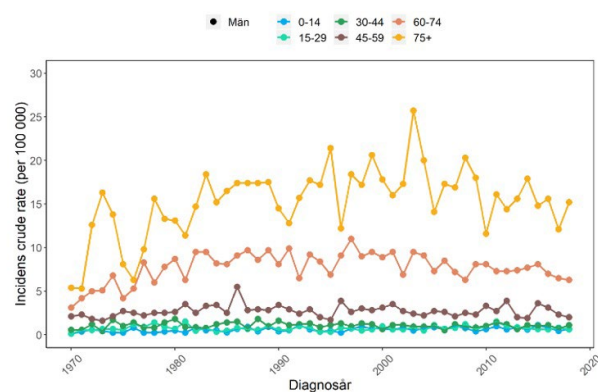
Ett viktigt nytillskott är möjligheten att ta ut data från registret via utrapportmallar med många valmöjligheter. En del är helt öppen på <https://statistik.incanet.se/AML/>, där databasen uppdateras halvårsvis. Innanför inloggning finns utökade uttagsmöjligheter från databasen i realtid.

Aktuella resultat - Incidens

AML-registret innehåller nu drygt niotusen fall, alltjämt med en medianålder av 72 år, en fjärdedel är 80 år eller äldre, och en fjärdedel har tidigare blodsjukdom eller genomgått tidigare cancerbehandling. En ny årsrapport



är just på gång (<https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/>). Incidensen och antalet registrerade patienter är något högre hos män än kvinnor, och incidensen tycks stabil över tiden, möjligen med viss minskning hos de äldsta männen (Figur 1). Man ser ingen tydlig effekt på incidensen av AML av omrubriceringen av MDS med >20 % till AML som lanserades av WHO 2002, trots att en fjärdedel av AML-patienterna har rapporterad blastandel <30 % i benmärgen; vi kan dock inte analysera denna utveckling närmare då vi saknar uppgift om blastandel i benmärgen före 2007.



Figur 1. Incidens av AML utifrån kön, ålder och diagnosår. Från NORDCAN, Juni 2021.

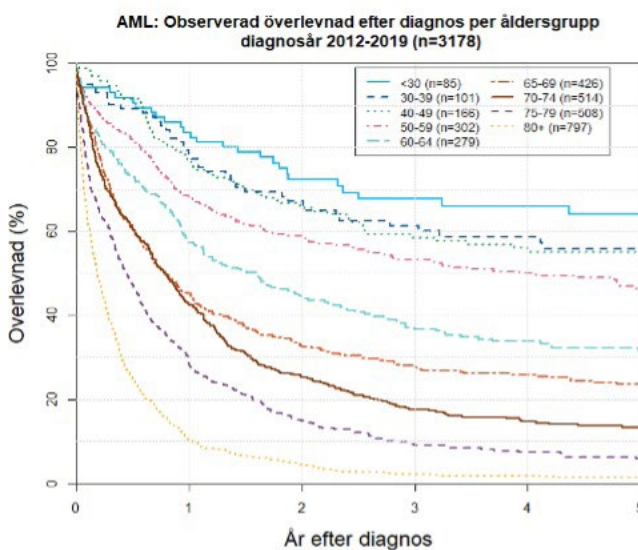
Behandling

Under perioden 2007-2020 har 58 % av patienterna fått primär intensiv behandling, nästan uteslutande enligt de Nationella Riktlinjerna, medianåldern för intensivbehandlade är 65 år, och 69 % har uppnått komplett remission. Hypometylerande primärbehandling har givits till 10 % med en medianålder av 78 år, och enbart palliation med eller utan kemoterapi har givits till 32 % med en medianålder av 81 år. Primärbehandling med hypometylering har tydligt ökat under perioden, med minskning av primär palliation.

Överlevnad

Överlevnaden har successivt förbättrats, först för yngre patienter, och på senare tid främst i åldersgruppen 70-79 år. Det tydliga skiftet mot hypometylerande behandling till äldre kan möjligen ha bidragit till viss förbättring av överlevnaden, med mindre toxicitet och påverkan på livskvalitet än vid intensivbehandling. En möjlig faktor för förbättrad överlevnad över tid är ett bättre hälsotillstånd i befolkningen, vilket analyserats av Åsa Derolf et al. Hur

överlevnaden för de äldre utvecklas med nya läkemedel och kombinationer är en viktig fråga för framtiden.



Figur 2. Totalöverlevnad från diagnos 2012-2019 (utom APL) utifrån ålder. Datauttag, Juni 2021.

Ålder	Diagnosår	1-års OS (%)	3-års OS (%)	5-års OS (%)	MedianOS
-59	1997-2006	65.3 % [62-68.6]	46.6 % [43.2-50.2]	41.9 % [38.7-45.5]	27.1 [21.2-36.8]
	2007-2014	71.5 % [68.2-75.1]	52.3 % [48.6-56.3]	48 % [44.3-52]	45.2 [31.1-91.7]
	2015-2019	74.6 % [70.5-79]	59.5 % [54.7-64.6]	51.5 % [45.9-57.7]	NA
60-69	1997-2006	46.3 % [42.6-50.3]	22.2 % [19.2-25.6]	16.6 % [14-19.7]	10.8 [9.2-12.4]
	2007-2014	51.6 % [47.9-55.6]	29.9 % [26.6-33.6]	25.2 % [22.1-28.8]	12.9 [11.5-14.4]
	2015-2019	50.4 % [46-55.3]	32.6 % [28.4-37.5]	26.1 % [21.8-31.3]	12.4 [10.8-17.8]
70-79	1997-2006	25.9 % [23.3-28.7]	7.5 % [6-9.3]	3.9 % [2.9-5.3]	4.2 [3.7-5]
	2007-2014	31.7 % [28.7-35.1]	11.2 % [9.3-13.6]	6.5 % [5-8.4]	6.3 [5.6-7.4]
	2015-2019	36.1 % [32.7-39.8]	12.5 % [10.1-15.5]	9.7 % [7.2-13.1]	7.4 [6.4-8.2]
80+	1997-2006	9.4 % [7.6-11.7]	1.1 % [0.6-2.2]	0.8 % [0.3-1.7]	2 [1.7-2.4]
	2007-2014	9.9 % [7.9-12.4]	1.4 % [0.8-2.6]	0.7 % [0.3-1.7]	2.2 [1.9-2.5]
	2015-2019	10.1 % [7.8-13]	2.5 % [1.4-4.5]	1.7 % [0.7-3.8]	2.4 [2-3]

Tabell 1. Totalöverlevnad (procent [konfidensintervall]) och medianöverlevnad (månader) efter diagnos av AML (utom APL) utifrån ålder och diagnosperiod. Datauttag i juni 2021 och bearbetning Ann-Sofi Hörstedt, RCC Syd.

Forskning och utveckling

Många internationellt uppmärksammade rapporter har utgått från AML-registret, och ett flertal avhandlingar har försvarats eller är pågående, och flera projekt är på gång. Här några exempel.

APL

Redan i de första rapporterna från akutleukemiregistret påtalade Rolf Billström att risken för tidig död vid APL var betydligt högre än vad som rapporterats i de då aktuella studierna med ATRA. Sören Lehmann sammanställde svenska data som rapporterades vid internationella APL-konferenser och publicerades, varefter andra populationsbaserade studier, exempelvis från SEER i USA rapporterade liknande resultat. Detta medförde internationellt ökat fokus på snabb diagnostik, start av ATRA redan vid misstanke på APL och intensifierat understöd för att förebygga främst blödningar. Vid senare svenska uppföljningar har risken för tidig död halverats, men är fortsatt större än för annan AML.

För optimal handläggning är det viktigt att kunna beräkna risk för tidig död. Albin Österroos har utifrån svenska registerdata tagit fram en riskberäkning, som bygger på ålder, vita blodkroppar (LPK) och trombocyttal, som i en kontrollpopulation visats ge bättre prediktion än hittillsvarande. Av intresse är att risken börjar öka redan vid en lägre LPK än dagens gräns mellan låg/intermediär och hög risk.

Dagens APL-behandling med arsenik har i vår egen erfarenhet medfört mer toxicitet än vad som framkommit i rapporterade studier, och vi avser därför

att systematiskt analysera denna för möjlighet att optimera våra protokoll.

Recidiv

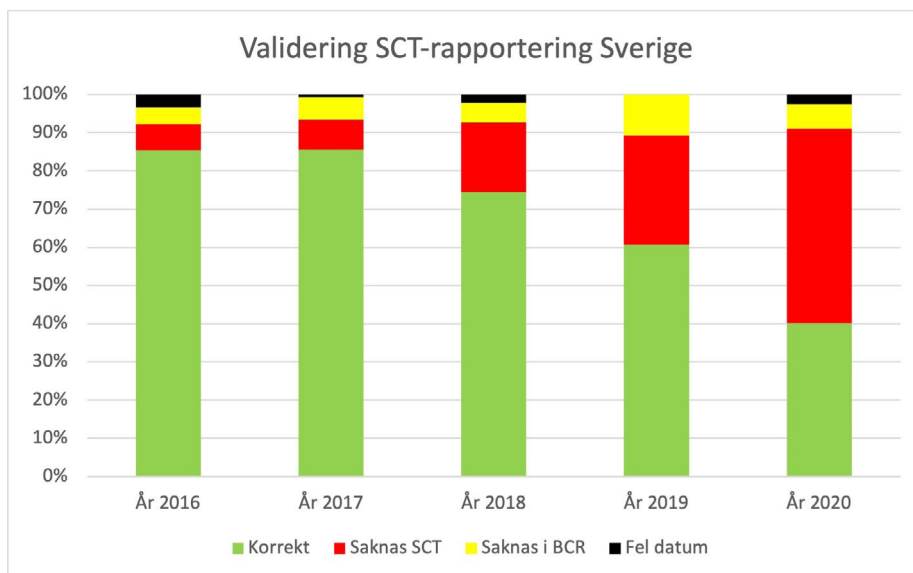
Systematiska studier av återfall vid AML är sällsynta trots att problemet är stort och kräver stora resurser. Med nya läkemedel på gång har intresset för att kartlägga recidiv och dess behandling ökat. Under det gångna året har många svenska hematologer utfört journalgranskning av totalt många hundra recidivfall, som en delmängd i en internationell studie, där svenska patienter identifierats ur AML-registret och planeras att rapporteras separat. Denna journalgranskning medför också en möjlighet att validera registerdata, vilket efterfrågas av SKR och förstås är värdefullt för egen kvalitetskontroll.

Validering av rapportering av allogen stamcellstransplantation (SCT)

SCT utgör sedan länge en rutinbehandling i många fall av AML, trots sparsamt med jämförande prospektiva studier. EBMT samlar extensiva data på de transplanterade, men för värdering av SCTs betydelse i klinisk praxis krävs också populationsbaserade studier. För sådana studier är säker kunskap om en patient har genomgått SCT eller inte nödvändig. Täckningsgraden av anmälan till AML-registret beräknas genom jämförelse mot Cancerregistret, som även insamlar uppgifter från diagnoslaboratorier. Täckningsgrad av uppföljningar göres med jämförelse mot anmälan. Det har dock inte varit möjligt att värdera täckningsgraden av SCT-rapporteringen. Misstankar om bristande rapportering har väckts då vi i våra analyser ofta sett en något

minskande trend de senaste åren, vilket inte stämmer med klinisk erfarenhet. De sex svenska enheterna för allogen SCT av vuxna för realtidslistning av alla fall, och vi beslutade därför i samråd med svenska BMT-gruppen att efter etikgodkännande inhämta listor över transplanterade under perioden 2016-2020 för diagnoserna AML, myelodysplastiskt syndrom (MDS) och kronisk myeloisk leukemi (KML). Dessa uppgifter jämfördes sedan i Juni 2021 med befintlig rapportering

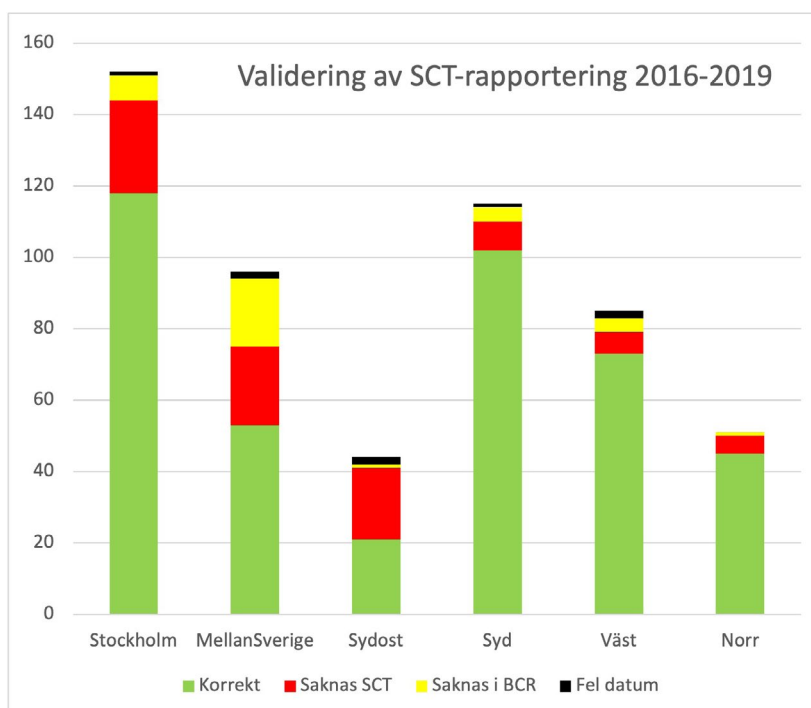
i Blodcancerregistren. Figur 3 visar att 85 % av transplantationer utförda 2016 och 2017 var korrekt rapporterade, men det var en betydligt lägre andel för senare utförda SCT. Ett litet antal patienter som listats för SCT fanns inte alls i Blodcancerregistret (detta kan dock ibland vara korrekt, exempelvis om primärbehandling initierats utomlands). I vissa fall var SCT-datum olika, oftast skilde det bara med enstaka dagar.



Figur 3. Rapportering av SCT till Blodcancerregistret jämfört med listning vid SCT-centrum.

Det föreligger stora regionala skillnader (Figur 4). Jag noterar att en betydande fallgröp är utomlänspatienter, där primärbehandling rapporterats av hemsjukhus, men inte den efterföljande transplantationen. Ibland anges

korrekt i uppföljningsblankett att SCT skett, vilket dock inte är tillräckligt vid AML, utan SCT-blanketten måste också fyllas i.



Figur 4. Antal SCT-rapporter per SCT-centrum under perioden 2016-2019.

Då RCC-monitor inte kan bistå med påminnelse är en rekommenderad strategi, som praktiseras i Lund, att en SCT-rapport öppnas upp under vårdtillfället för proceduren. Man kan ha en regional överenskommelse om vem som avslutar rapporten, men då informationsmängden i denna rapport är mycket begränsad och lätt tillgänglig vid SCT-vårdtillfället rekommenderas att SCT-center även avslutar rapporten.

Bench-marking

Kvalitetssäkring innebär resultatjämförelse mot andra ledande enheter, särskilt i frågor där selektion och inklusionskriterier spelar stor roll för utfall. I den första versionen av de nationella riktlinjerna för AML 2006 rekommenderas ett unikt behandlingskoncept byggt på erfarenheter från olika studier och svensk tradition, när internationella behandlingsprotokoll var mer divergerande. Sedan, i brist på signifikanta skillnader i många stora randomiserade studier, blev de flesta protokoll i världen baserade på den klassiska 3+7, först publicerad på 1970-talet. Vi har ofta analyserat svenska utfallsresultat och tyckt oss se minst lika bra resultat som de internationella studiegrupperna i såväl kontroll- som studiearmar, varför vi bibehållit den svenska modellen med marginella förändringar. Önskemål föreligger förstås alltså att kunna jämföra vår svenska behandling mot 3+7. Vi för därför nu diskussioner med andra studiegrupper om strukturerade jämförelser med individdata från dels tyska retrospektiva populationsbaserade databaser på över femtusen fall (Christoph Röllig), dels en amerikansk studiekohort av sekundär AML (Jazz Pharma).

Myeloid megabas

De myeloida leukemierna har delvis gemensamma drag och kan transformera, och det finns gränfall mellan entiteterna. Genförändringar har idag fått ökad betydelse, både vid primärdiagnostik och prognostik, samt underlag för val av terapi och MRD-bestämning. Det föreligger dock överlappning av genavvikelser, och diskussion pågår om blastandelens och historikens överordnade roll i differentialdiagnostiken. Tidigare studier har påvisat betydelse av socioekonomiska faktorer för incidens, behandling och utfall vid många cancerformer, inklusive de hematologiska, och de svenska centrala registren utgör en värdefull resurs. Vi har därför i samverkan mellan diagnosgrupperna planerat att tillskapa en 'Myeloid megabas', där patientdata från AML-, MDS- och KML-registren sammanläggs, kompletteras med genetiska data från Genomics Medicine Sweden (eller de laboratorier som utfört analyserna) och kopplas till data från

Socialstyrelsen och Statistiska Centralbyrån. Etikansökan är godkänd, och ansökan till Sos och SCB är inlämnad. Denna databas kommer förstås ge underlag för många kommande studieprojekt, och intresserade med goda ideer och arbetslust är välkomna att kontakta oss.

Publikationer 2017-2021 från AML-registret

Rosso A, Juliusson G, Lorenz F, Lehmann S, Derolf Å, Deneberg S, Jädersten M, Antunovic P, Cammenga J, Möllgård L, Wennström L, Ölander E, Ehinger M, Fogelstrand L, Höglund M, Lazarevic VL. Is there an impact of measurable residual disease as assessed by multiparameter flow cytometry on survival of AML patients treated in clinical practice? A population-based study. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;10:1-9. doi: 10.1080/10428194.2021.1889539.

Hernlund E, Redig J, Paulsson B, Rangert Derolf Å, Höglund M, Vertuani S, Juliusson G. Socioeconomic cost of AML in Sweden - a population-based study using multiple nation-wide registers. *ejHaem* 2021. JHA2208. DOI: 10.1002/jha2.208.

Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, Lehmann S, Höglund M. Impact of treatment delay in acute myeloid leukemia revisited. *Blood Adv*. 2021;5(3):787-790. doi:10.1182/bloodadvances.2020003806.

Juliusson G, Lazarevic V, Lehmann S. Epidemiology and Etiology of AML. Chapter in: *Acute Myeloid Leukemia*, editors Röllig C, Ossenkoppole G. Series: Hematologic Malignancies, editor Christian Thiede. 2021. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, p. 1-22.

Lazarevic VL. Acute myeloid leukaemia in patients we judge as being older and/or unfit. *J Intern Med*. 2021;290(2):279-293. doi: 10.1111/joim.13293.

Orsmark-Pietras C, Landberg N, Lorenz F, Uggla B, Höglund M, Lehmann S, Derolf Å, Deneberg S, Antunovic P, Cammenga J, Möllgård L, Wennström L, Lilljebjörn H, Rissler M, Fioretos T, Lazarevic VL. Clinical and genomic characterization of patients diagnosed with the provisional entity acute myeloid leukemia with BCR-ABL1, a Swedish population-based study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(6):426-433. doi: 10.1002/gcc.22936.

Österros A, Eriksson A, Antunovic P, Cammenga J, Deneberg S, Lazarevic V, Lorenz F, Möllgård L, Derolf Å, Uggla B, Wennström L, Ölander E, Höglund M, Juliusson G, Lehmann S. Real-world data on treatment patterns and outcomes of hypomethylating therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia >60 years. *Br J Haematol*. 2020;189(1):e13-e16. doi: 10.1111/bjh.16410.

- Bergfeldt Lennmyr E, Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A, Höglund M, Juliusson G, Hallböök H. Introducing patient reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. *Eur J Haematol.* 2020;104(6):571-580. doi: 10.1111/ejh.13399.
- Derolf Å, Juliusson G, Benson L, Fløisand Y, Lazarevic V, Antunovic P, Möllgård L, Lehmann S, Uggla B, Wahlin A, Höglund M, Deneberg S. Decreasing early mortality in acute myeloid leukaemia in Sweden 1997-2014: improving performance status is a major contributing factor. *Br J Haematol.* 2020;188(1):187-191. doi: 10.1111/bjh.16265.
- Juliusson G, Jädersten M, Deneberg S, Lehmann S, Möllgård L, Wennström L, Antunovic P, Cammenga J, Lorenz F, Ölander E, Lazarevic V, Höglund M. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1-mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting. *Blood Adv.* 2020;4(6):1094-1101. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001335.
- Juliusson G, Höglund M, Lehmann S. Hypo, Hyper, or Combo: new paradigm for treatment of acute myeloid leukemia in older people. *Haematologica.* 2020;105(2):249-251. doi: 10.3324/haematol.2019.238857.
- Nilsson C, Hulegårdh E, Garelius H, Möllgård L, Brune M, Wahlin A, Lenhoff S, Frödin U, Remberger M, Höglund M, Juliusson G, Stockelberg D, Lehmann S. Secondary Acute Myeloid Leukemia and the Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Population-Based Setting. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1770-1778. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.038.
- Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic V, Ölander E, Antunovic P, Cammenga J, Wennström L, Möllgård L, Brune M, Jädersten M, Deneberg S, Lehmann S, Derolf Å, Höglund M, for the Swedish AML Registry. Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period. *Blood.* 2019;134(18):1558-1561.
- Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Barragan E, García R, Botella C, Martínez P, Ravandi F, Kadia T, Kantarjian HM, Cortes J, Juliusson G, Lazarevic V, Höglund M, Lehmann S, Recher C, Pigneux A, Bertoli S, Dumas PY, Dombret H, Preudhomme C, Micol JB, Terré C, Ráčil Z, Novák J, Žák P, Wei AH, Tiong IS, Wall M, Estey E, Shaw C, Exeler R, Wagenführ L, Stölzel F, Thiede C, Stelljes M, Lenz G, Mikesch JH, Serve H, Ehninger G, Berdel WE, Kramer M, Krug U, Schliemann C. Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2632-2642. doi: 10.1200/JCO.19.00416.
- Lazarevic VL, Bredberg A, Lorenz F, Öhlander E, Antunovic P, Cammenga J, Wennström L, Möllgård L, Deneberg S, Derolf Å, Höglund M, Juliusson G; Swedish AML Registry. Acute myeloid leukemia in very old patients. *Haematologica.* 2018;103(12):e578-e580. doi: 10.3324/haematol.2018.196691.
- Lazarevic V, Orsmark-Pietras C, Lilljebjörn H, Pettersson L, Rissler M, Lübking A, Ehinger M, Juliusson G, Fioretos T. Isolated myelosarcoma is characterized by recurrent NFE2 mutations and concurrent preleukemic clones in the bone marrow. *Blood.* 2018;131(5):577-581. doi: 10.1182/blood-2017-07-793620.
- Anguille S, Van de Velde AL, Smits EL, Van Tendeloo VF, Juliusson G, Cools N, Nijs G, Stein B, Lion E, Van Driessche A, Vandenbosch I, Verlinden A, Gadisseur AP, Schroyens WA, Muylle L, Vermeulen K, Maes MB, Deiteren K, Malfait R, Gostick E, Lammens M, Couttenye MM, Jorens P, Goossens H, Price DA, Ladell K, Oka Y, Fujiki F, Oji Y, Sugiyama H, Berneman ZN. Dendritic cell vaccination as post-remission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(15):1713-1721. doi: 10.1182/blood-2017-04-780155.
- Lazarevic V, Rosso A, Juliusson G, Antunovic P, Derolf ÅR, Deneberg S, Möllgård L, Uggla B, Wennström L, Wahlin A, Höglund M, Lehmann S, Johansson B. Incidence and prognostic significance of isolated trisomies in adult acute myeloid leukemia: a population-based study from the Swedish AML Registry. *Eur J Haematol.* 2017;98(5):493-500. doi: 10.1111/ejh.12861.
- Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf Å, Garelius H, Lehmann S, Myhr-Eriksson K, Möllgård L, Uggla B, Wahlin A, Wennström L, Höglund M; Swedish AML Group and the Swedish Childhood Leukemia Group. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia.* 2017;31(3):728-731. doi:10.1038/leu.2016.312.
- Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf Å, Garelius H, Lazarevic V, Myhr-Eriksson K, Möllgård L, Uggla B, Wahlin A, Wennström L, Höglund M, Juliusson G. Early death rates remain high in high-risk APL. Update from the Swedish acute leukemia registry 1997-2013. *Leukemia.* 2017;31(6):1457-1459. doi: 10.1038/leu.2017.71.



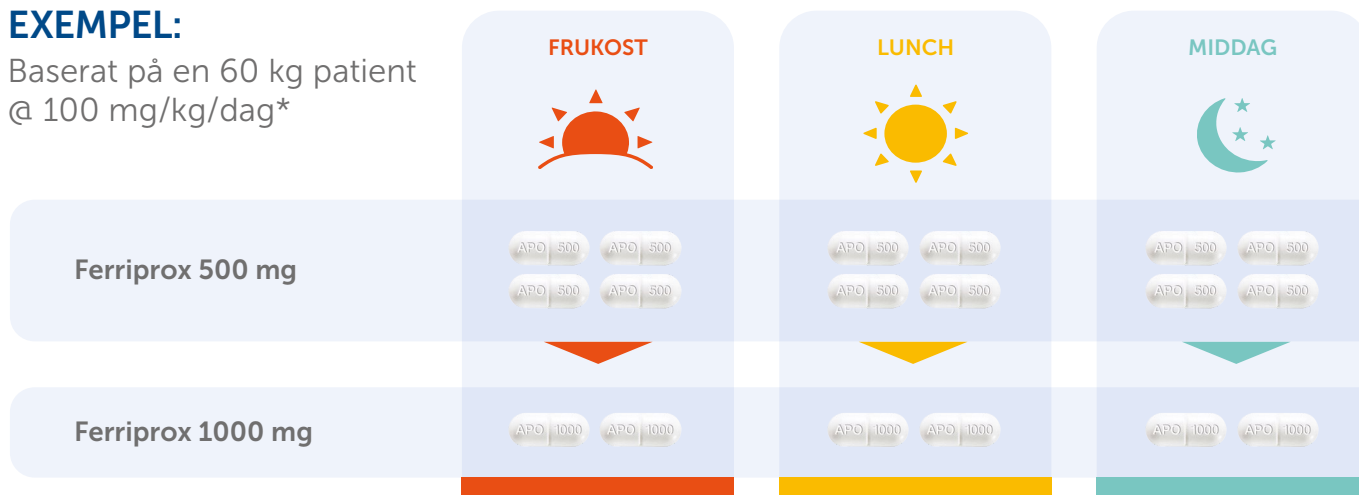
Ferriprox[®]
deferiprone

FERRIPROX 1000 MG

Reducerar upp till halva mängden tabletter för patienten

EXEMPEL:

Baserat på en 60 kg patient
@ 100 mg/kg/dag*



*Deferiprone ges normalt i dosen 25 mg/kg kroppsvikt, oralt, tre gånger dagligen för att erhålla en total dagsdos på 75 mg/kg kroppsvikt. En total daglig dos över 100 mg/kg kroppsvikt rekommenderas inte på grund av den eventuellt ökade risken för biverkningar.

Ferriprox (deferiprone), 500 mg och 1000 mg, filmdragerade tablett, samt 100mg/ml, oral lösning. Rx. F. ATC-kod: V03AC02 Medel vid järnförgiftning, kelatkomplexbildare. **Indikation:** Ferriprox som monoterapi är indicerad för behandling av järnöverskott hos patienter med thalassaemia major då gängse terapi med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig. Ferriprox i kombination med en annan kelatkomplexbildare är indicerad hos patienter med thalassaemia major då monoterapi med järnkelatkomplexbildare är ineffektiv, eller då prevention eller behandling av livshotande följder av järnöverskott (huvudsakligen överbelastning av hjärtat) motiverar snabb eller intensiv korrigerande. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Tidigare återkommande neutropeniepisoder. Tidigare agranulocytos. Graviditet. Amning. På grund av den ökade mekanismen hos deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte ta medicinska produkter som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos. **Varningar och försiktighet:** Deferipronebehandling bör påbörjas och handhas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med talassemi. Behandling med deferiprone skall inte initieras om patienten lider av neutropeni. Deferiprone har visat sig orsaka neutropeni, inklusive agranulocytos. Patientens absoluta neutrofilantal (absolute neutrophil count, ANC) ska övervakas varje vecka under det första behandlingsåret. För patienter vars Ferriprox inte har avbrutits under det första behandlingsåret på grund av minskning av neutrofilantalet, kan frekvensen på ANC-övervakning förlängas till patientens blodtransfusionsintervall (varannan till var fjärde vecka) efter ett år med deferipronebehandling. Patienterna ska vara medvetna om att de ska kontakta sin läkare om de upplever symptom som indikerar infektion (såsom feber, halsont och influensaliknande symptom). Avbryt omedelbart deferiprone om patienten upplever infektion. Förslag till behandling av fall av neutropeni finns i produktresumén. Det rekommenderas att en sådan behandlingsplan utarbetas innan behandling med deferiprone påbörjas. Med tanke på de genotoxiska resultaten kan man inte utesluta möjligheten att deferiprone kan vara karcinogent. Övervakning av plasma Zn²⁺-koncentrationen, samt supplementering om brist föreligger, rekommenderas. Med tanke på att deferiprone kan associeras med neutropeni och agranulocytos bör man inte påbörja

behandling av patienter med nedsatt immunförsvar såvida inte de möjliga fördelarna överväger de möjliga riskerna. Försiktighet måste iaktas när det gäller patienter med njursjukdom i slutstadium eller med allvarlig leverdysfunktion. Njur- och leverfunktion ska följas upp hos dessa patientgrupper under deferipronebehandling. Man måste noga försäkra sig om att järnkelatbildningen hos patienter med hepatitis C är optimal. Hos dessa patienter rekommenderas en noggrann övervakning av leverhistologin. Patienterna bör informeras om att deras urin kan få en rödaktig/brun missfärgning beroende på utsöndringen av järndeferipronekomplexet. Neurologiska störningar har setts hos barn som behandlats med mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen under flera år, men har även observerats vid standarddoser av deferiprone. Förskrivande läkare bör komma ihåg att användningen av doser över 100 mg/kg/dag inte rekommenderas. Användning av deferiprone bör avbrytas om neurologiska störningar observeras. Användning av kombinationsterapi bör övervägas från fall till fall. Terapiresponsen bör utvärderas regelbundet, och förekomsten av biverkningar följas upp noggrant. Dödsfall och livshotande situationer har rapporterats med deferiprone i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin rekommenderas inte då monoterapi med någon av kelatkomplexbildarna är tillräcklig eller då S-ferritinvärdet sjunker under 500 µg/l. Ferriprox oral lösning innehåller färgämnet paraorange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** Samtidigt bruk av aluminiumbaserade syraneutraliserande medel och deferiprone rekommenderas inte. Med tanke på den rapporterade ogynnsamma interaktion som kan uppträda mellan deferoxamin och vitamin C, bör man vara försiktig vid samtidig tillförsel av deferiprone och vitamin C. **Graviditet:** Kvinnor i fertil ålder måste rådgas att undvika graviditet eftersom läkemedlet har klastogena och teratogena egenskaper. Dessa kvinnor ska rådgas att använda preventivmedel och att omedelbart sluta ta deferiprone om de blir gravida eller planerar att bli gravida. **Amning:** Deferiprone får inte användas av ammande mödrar. Om behandling inte kan undvikas måste amningen upphöra. **Kontakt:** Chiesi Pharma AB, Klara Norra kyrkogata 34, 111 22 Stockholm. Telefon: 08-753 35 20, e-post: infonordic@chiesi.com. För mer information och pris, se www.fass.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén:** 2020-05-04.

Uppdaterade vårdprogram

Aggressiva B-cellslymfom

Det första svenska nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom (ABCL) publicerades 2006, och har därefter uppdaterats regelbundet av en arbetsgrupp tillsatt av Svenska Lymfomgruppen. Det första vårdprogrammet som utarbetats enligt mall anvisad av RCC publicerades i juni 2015 efter godkännande av RCC-samverkan.

Nytt i denna version, som är den fjärde uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet, är framför allt följande:

- Diagnostik, primärbehandling och recidivbehandling ligger nu under respektive diagnos, för att underlätta för läsaren.
- Ett antal undergrupper av aggressiva B-cellslymfom har fått separata rubriker, och ett separat kapitel för mer ovanliga former av ABCL har lagts till.
- Patienter < 65 år med DLBCL aalPI=2 rekommenderas intensifierad behandling inkluderande högdos metotrexat och cytarabin.
- Ett avsnitt om CAR-T-cellsbehandling har tillagts.
- Nya kvalitetsmål har introducerats.

AML

Gruppen har gjort en mindre uppdatering av vårdprogrammet har med följande förändringar:

- Tillägg av rekommendationen att överväga behandling med FLT3-hämmaren gilteritinib (Xospata®) som monoterapi till de patienter med FLT3-positiv AML som är refraktära eller fått återfall efter standardbehandling. Detta gäller främst patienter där konsoliderande behandling med allo-SCT planeras.
- Patienter med misstänkt APL och LPK > 5 ska förutom ATRA (Vesanoid) omedelbart starta hydroxyurea (HU), dvs redan innan molekylärgenetisk diagnos är fastställd.
- Behandlingsschemat vid högrisk-APL har modifierats något i syfte att minska toxicitet. Förbehandling med ATRA (Vesanoid) och idarubicin bör ges innan det att kombinationsbehandling ATO+ATRA startas.

- Observera separat dokument om tillfälliga avsteg från behandlingsrekommendationer med anledning av Covidpandemin, finns på hemsidan under riktlinjer.

Myelom

Förändringar jämfört med tidigare version är fr. a större revidering och uppdatering av primärbehandling, och en större revidering och uppdatering av återfallsbehandling

Initial behandling för yngre patienter där högdosbehandling planeras

För patienter upp till 70 år och utan signifikant komorbiditet är högdos-melfalan följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT) standardbehandling, då det visat förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) jämfört med både konventionell cytostatikabehandling och behandling innefattande moderna immunmodulerande preparat.

- Patienter upp till 70 års ålder utan signifikant komorbiditet bör få induktionsbehandling med kombination av anti-CD38 antikropp, proteasominhibitor, immunmodulerande läkemedel och kortison följt av högdos-melfalan och ASCT. (++++)
- För induktionsbehandling rekommenderas i första hand DVRD (++) eller DVTD (+++) eller VRD (+++). Risken för neuropati bör beaktas vid användning av VTD. Ett alternativ är DVCD (+) men det finns endast en mindre enarmad studie som studerat denna kombination. Talidomid och lenalidomid avslutas 1 vecka före start av stamcellsmobilisering (+), enligt klinisk praxis.
- För patienter med högrisk-cytogenetik, del(17p) eller t(4;14) eller t(14;16) rekommenderas dubbel/tandem-transplantation samt skörd för 3 högdosbehandlingar. (+++)
- Konsolidering med 2 cykler DVTD respektive DVRD ingår i Cassiopeja- respektive Griffin-studien och rekommenderas enligt respektive studie.
- Underhållsbehandling med lenalidomid efter ASCT bör ges till patienter med normalrisk-cytogenetik då det förlänger PFS och OS. (+++). OBS används DVRD med underhåll är kombinationen inte kostnadsneutral.

- Underhållsbehandling med bortezomib bör övervägas till patienter med HR cytogenetik, framför allt del17p eller t(4;14) (++) . OBS används DVRD med underhåll är kombinationen inte kostnadsneutral.

Initial behandling för äldre patienter där högdosbehandling inte planeras

- Standardrisk: MPV (++++), LenDex (++++) eller VRD28/lite (+++) kan alla rekommenderas. Rekommenderad behandlingstid är 8 cykler av VRD eller MPV eller 18 månaders beh med LenDex. Behandling med LenDex till progress kan inte rekommenderas då det inte är förenat med en förlängning av OS (++++) (30). Att initialt ge VRD28 som induktion under begränsad tid, följt av LenDex tills progress, kan rekommenderas då det i en studie givit en förlängning av såväl OS som PFS (+++)(36).
- Högrisk: Vid del(17p), t(4;14), t(14;16) bör VRD väljas (++) .
- Både Dara-MPV och Dara-LenDex förlänger PFS och Dara-MPV även OS jämfört med MPV respektive LenDex, båda är godkänt av EMA men är ännu inte godkända av NT-rådet. Tillägg av daratumumab eller annan anti-CD38 antikropp rekommenderas vid NT-råds godkännande.

Vid val av regim bör hänsyn tas till patientens biologiska ålder, komorbiditet samt medlens olika biverkningsprofil och administrationssätt.

PNH

För närvarande pågår i Sverige kliniska prövningar vid PNH med såväl helt nya komplementhämmande läkemedel samt biosimilars. I de fall man överväger att starta behandling med komplementhämmande bör Svenska PNH-gruppen kontaktas för diskussion om det är möjligt att inkludera patienten i någon av de kliniska prövningar som pågår. Vid eventuellt byte från Soliris® (eculizumab) till Ultomiris® (ravulizumab) bör patienten informeras om att betydligt billigare eculizumab-biosimilars kan komma de närmaste åren och det då av kostnadsskäl kan bli en diskussion om byte till dessa. PNH-gruppen har dessutom adderat ett avsnitt om Covid-19.

T-cellslymfom

I Sverige insjuknar årligen ca 100 personer i någon typ av T-cellslymfom, en ovanlig tumörtyp som dessutom kan delas upp i mer än 10 olika subtyper. Enstaka subtyper av T-cellslymfom är att betrakta

som indolenta, men de flesta är aggressiva och prognosen är sämre än vid aggressiva B-cellslymfom. Vid de vanligaste formerna lever färre än hälften av patienterna efter 5 år, trots behandling som syftar till att bota. Detta är den första omarbetade versionen av det nationella vårdprogrammet för T-cellslymfom, vilket har gällt sedan 2017-05-16. Nyheter;

- Brentuximab vedotin tillsammans med CHP (BV-CHP) rekommenderas som första linjens behandling vid storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom (ALCL) i enlighet med godkännande hos EMA. Tillägg av etoposid till BV-CHP kan övervägas hos yngre patienter. Den Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och rådet för nya terapier (NT-rådet) har tillfrågats om synpunkter på användningen av brentuximab vedotin i första linjens behandling och överlåtit åt vårdprogramgruppen att besluta om rekommendationer i frågan.
- Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd rekommenderas liksom tidigare i första remission (ej vid ALK+ ALCL).
- Några sällsynta och aggressiva former av kutant T-cellslymfom omfattas av vårdprogrammet.
- Uppdatering av behandling av T-PLL och extranodala NK/T-cellslymfom.

RCC:s nästa remissrunda hade deadline 15/6. När detta skrivs i början av augusti finns inte uppdaterade VP om Mantelcellslymfom och Waldenström på RCC:s hemsida.

Jan Samuelsson

BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé December 2020.

Bosulif® (bosutinib), L01XE14, filmdragerad tablett, 100 mg, 400 mg, 500 mg Rx, F. **Indikationer:** Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med: Nydiagnostiserad Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. **Kontraindikationer:** Nedsatt leverfunktion, Överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas. Exponering för direkt solljus eller ultraviolett (UV) strålning bör undvikas eller minimeras på grund av risken för ljuskänslighet som är förknippat med bosutinibbehandling. Patienter bör instrueras att vidta åtgärder såsom skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF). För ingående beskrivningar www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnosticerad KML är dosen 400 mg 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: 12/2020.**

▼ 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



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



Forskning i sjukvårdsregion mellansverige

Stafettpippen har kommit till det som tills nyligen kallades Uppsala-Örebroregionen att presentera sin hematologiska forskning. Jag har valt att dela upp ansvaret för presentationen utifrån sjukdomsgrupp snarare än från geografisk tillhörighet och insamlat ett antal ögonblicksbilder. Vid presentation av hematologisk forskning hamnar man i en del avgränsningsproblem. Det bör redan här noteras att mycket högkvalitativ hematologisk forskning sker i prekliniska forskargrupper med begränsad kontakt med oss kliniker. Dessa har helt utelämnats, dels då min egen kunskap om denna forskning också har klara begränsningar, dels då jag känner att OHE:s läsekrets sukter efter att få läsa namn på kollegor. I fetstil. Men så till de små ögonblicksbilderna:

AML

AML forskningen i **Uppsala** drivs i första hand av **Martin Höglund**, **Anna Eriksson** samt inom ramen för **Sören Lehmanns** forskargrupp vilken bl a inkluderar doktoranderna **Albin Österroos** och **Anne Neddermeyer**. **Anna Eriksson** studerar bl a proteinprofiler i serum från AML patienter före och under behandling. Detta kan tillföra kunskap om

sjukdomsbiologi men även potentiellt användas för att följa behandlingssvar vilket nu utvärderas i material från U-CAN biobanken. Anna har även ett projekt tillsammans med **Ulf Landergrens** grupp i Uppsala vilken utvecklat ny metodik för att detektera mutationer med mycket hög känslighet. Denna metod utvärderas av Anna som en ny MRD teknik vid AML och studien fokuserar i ett första steg på IDH mutationer. **Martin**

Höglund driver registerstudier inom ramen för svenska AML gruppen där han bl a samordnar en nationell studie av relapsbehandling i Sverige.

Sören Lehmanns labbgrupp på Rudbeckslabb i Uppsala fokuserar i sina basalbiologiska studier på epigenetiska förändringar i AML celler och hur dessa samspelar med förändringar på DNA, RNA och proteinnivå samt betydelsen för dessa molekylära förändringar för känsligheten för olika antileukemiska läkemedel. Detta görs med hjälp av storskalig sekvensering av stora AML kohorter vilket sker i samarbete med SciLifeLab och grupper vid Karolinska Institutet. Avsikten är att ta fram epigenetiska biomarkörer vid AML men även implementera nya bioinformatiska metoder och artificiell intelligens för att integrera olika typer av multiomicsdata i syfte att hitta nya verktyg för att individualisera AML behandlingen.

Ett annat epigenetiskt projekt drivs av doktoranden **Anne Neddermeyer** som studerar betydelsen av s k long non-coding RNA för biologi och prognos vid AML. Lehmanns grupp studerar även klonal hematopoies med sekvensering av populationsbaserade Uppsalakohorter i samarbete med kardiovaskulära epidemiologer i Uppsala. Lehmanngruppen driver även flera epidemiologiska projekt där data ur det nationella AML registret används och som i första hand fokuserar på studier av sekundär och teraporelaterad AML samt APL.

KLL

Internationellt ledande KLL-forskning i Uppsala har under lång tid drivits av professor **Richard Rosenquists** forskargrupp på avdelningen för klinisk genetik och institutionen för immunologi, genetik och patologi på Uppsala Universitet. Detta med publicerande av en stor mängd arbeten främst inriktade på betydelsen av genetiska och immunogenetiska förändringar vid KLL. Efter Richards flytt till KS Solna år 2017 så driver **Panagiotis Baliakas** med sin forskargrupp vid klinisk genetik nu fortsatt framgångsrikt arbete inom KLL-forskningen. Panagiotis har varit ledande i arbeten inom immunogenetik och genetik vid KLL, bl.a. med studier på stora patientmaterial som undersökt den prognostiska betydelsen av immunogenetiska förändringar samt betydelsen av komplex karyotyp. Den senare visande att ≥ 5 kromosomavvikelse är en oberoende negativ prognostisk faktor inklusive om hänsyn tas till förekomst av p53-avvikelse eller ej. I ett pågående projekt drivet av kliniska genetiker **Tatjana Pandzic**, Uppsala, som syftar till att studera små TP53-kloner vid KLL deltar också Panagiotis och **Mattias Mattsson**, hematologen Uppsala.

Mattias disputerade november 2020 med en avhandling som helt var inriktad på KLL. Den innehöll en studie inriktad på immunogenetik, genomförd med handledarna **Panagiotis Baliakas** och **Richard Rosenquist**, där betydelsen av s.k. subset-tillhörighet för överlevnad undersöktes. Patienter tillhörande subset #1 och #2 visades då ha en dålig överlevnad vid behandling med kemoimmunoterapi, och överlevnaden för dessa hade inte förbättrats över tid. I en andra studie med inriktning på genetiska förändringar undersöktes klonal evolution vid behandling med ibrutinib, tydande på att klonal instabilitet över längre tid har betydelse för utfall vid långtidsuppföljning av patienterna. De två övriga delarna i avhandlingen bl.a. i samarbete med **Martin Höglund**, hematologen samt **Ingrid Glimelius**, onkologen i Uppsala, var epidemiologiskt inriktade, med en studie visande på snabbt ökande prevalens och estimerad framtida prevalens av KLL, samt en studie visande på hög kardiovaskulär samsjuklighet vid KLL. Den senare med **Karin Larsson**, doktorand och hematolog i Uppsala, som delad försteförfattare. Denna grupp fortsätter f.n. sitt arbete med epidemiologiska studier av KLL.

Karin har också nyligen, som en del av sitt doktorandarbete, i samarbete med bl.a. Martin och **Torbjörn Karlsson** på hematologen, publicerat ett arbete om inflammationsmarkörer i serum vid KLL.

Vidare så har Mattias och Martin tillsammans med **forskningssjuksköterska Kerstin Hamberg-Levedahl** deltagit i ett projekt initierat av **Sara Mangsbo**, institutionen för farmaceutisk bioteknik Uppsala Universitet, med användningen av ett s.k. LOOP-system för in-vitro studier av bl.a. cytokinnivåer, NK-cellsaktivitet m.m. vid antikroppsbehandling av KLL.

Effekten av vaccinationer är ett högaktuellt ämne i dagsläget. **Tobias Svensson**, Uppsala och **Magdalena Kättström, Örebro** har i sin forskning studerat vaccinationssvaret hos KLL-patienter vid användande av polysackarid- eller konjugerat pneumokockvaccin. I den första delen, som var en del av Tobias avhandling, med randomisering mellan dessa två vacciner visades på ett bättre vaccinations svar av konjugerat pneumokockvaccin. En uppföljningsstudie under ledning av Magdalena studerar nu vaccinationssvaret över tid samt effekten av revaccinering på immunrespons. Med anledning av Covid-19 pandemin så leder också Magdalena den svenska delen av ett samarbetsprojekt inom ERIC (European research initiative on CLL) för att studera vaccinationssvaret efter vaccination mot Covid-19.

KML

Ulla Olsson-Strömberg (Uppsala) har i sin forskning bedrivit kliniska studier inom KML. Just nu är en rad studier pågående, bl.a **BosuPeg studien**, en Nordisk KML studie där Ulla är huvudprövare i Sverige. I studien inkluderas nydiagnostiserade KML patienter. Man randomiserar mellan enbart bosutinib vs bosutinib + interferon. Studien syftar till att ytterligare förbättra behandlingen för KML patienter, och på längre sikt uppnå utsättning av tyrokinkinasbehandlingen. Studien har hittills inkluderat 75 patienter och resultaten kommer snart att analyseras.

KML-stop-studien–studie där KML patienter som gör sitt första behandlingsstopp kan inkluderas. Målet är att kunna identifiera nya immunologiska och stamcellsmarkörer som gör att vi bättre kan prediktera treatment free remission (TFR) samt identifiera nya targets för KML terapi. Detta är ett nordiskt samarbete. **Stina Söderlund** (Uppsala) är huvudprövare för denna studie i Norden.

DASTOP 2-studien är en multicenter studie som leds ifrån Uppsala, Ulla är huvudprövare och Stina medprövare. Norden, Tyskland, Nederländerna och Frankrike deltar i studien. Studien syftar till att undersöka hur stor andel av KML patienterna som fortfarande är i bra molekylär remission 6 och 12 månader efter ett andra stoppförsök. Inom ramen för studien behandlas patienterna med dasatinib i 2 år innan stoppet äger rum. Hittills är 90 patienter inkluderade, och resultaten är lovande, då en stor andel av patienterna inte får molekylär relaps. Studien syftar till att fler KML patienter på sikt ska vara utan behandling. Inom ramen för studien drivs också ett stort laborativt samarbete med Finland -Satu Mustjoki samt Nederländerna -Jeroen Janssen, för att hitta prediktiva markörer för vilka patienter som kan avsluta behandlingen på sikt.

SCAN-ALL-studien är en Nordisk NGS studie där patienter med KML med dåligt behandlingssvar samt Ph+ ALL inkluderas. Studien leds från Uppsala med Ulla som huvudprövare samt **Helene Hallböök** (Uppsala) ansvarig för ALL och **Lucia Cavalier** (Uppsala) -klinisk genetik. Studien syftar till att kartlägga BCR-ABL1 mutationer med NGS samt andra somatiska mutationer hos dessa patienter. Denna studie ingår bl.a i ST läkare **Hjalmar Flygts** doktorandprojekt.

Martin Höglund (Uppsala) har varit registerhållare för Svenska KML registret. Flera publikationer utgår från registret där man kartlagt kardiovaskulära händelser vid tyrokinkinasbehandling, kartlagt prevalensen av

malignitet samt autoimmuna sjukdomar hos denna patientgrupp. Man har även studerat risk för övergång i mer avancerad fas samt vilka patienter som fortfarande behöver genomgå allogen stamcellstransplantation. Detta är ett viktigt arbete då det ger möjlighet att studera sjukdomen ur ett populationsbaserat perspektiv.

MPN

Maria Åströms (Örebro) forskning inom MPN startade med en observation att patienter från två svenska familjer med diagnosen X-bunden trombocytopeni med talassemi (XLTT), som beror på GATA1 exon 4 mutationen p.R216Q, uppvisade kliniska, funktionella, morfologiska och molekylära likheter med primär myelofibros (PMF). Frågeställningar om sjukdomsmekanismer kan därmed belysas av jämförelser mellan sjukdomarna. Även andra Philadelphia-negativa MPN såsom Chuvash polycytemi studeras. Forskningen syftar till ökad förståelse av sjukdomsmekanismer inom trombocytfunktion, inflammation, benmärgsfibros och tumörprogression. Proteomics och transkriptomics har utförts på celltyper från blod och benmärg, och bearbetning av omicsdata sker med bioinformatiska verktyg. Det långsiktiga målet är att hitta signalvägar och molekyler att rikta nya behandlingar emot.

Erik Ahlstrand (Örebro) har medverkat i registerstudier utgångna från Svenska MPN registret i samarbeten inom Svenska MPN gruppen. I dessa arbeten har förekomst av och bakomliggande riskfaktorer till vaskulära komplikationer hos MPN patienter studerats. Tidigare prediktiva modeller vid myelofibros har kunnat prediktera sjukdomsutfall utifrån risk att utveckla transformation till blast-fas MPN. I gruppens senaste icke publicerade arbete visar man att även förekomst av vaskulär komplikation är mycket starkt prediktivt för ett dåligt utfall i nivå med prediktion utgången från risk för transformation.

Behandling av MPN bygger fortfarande till stora delar på att förebygga uppkomst av vaskulära komplikationer. De enda, dessvärre bristfälliga, biomarkörer vi förfogar för att värdera risk för vaskulära komplikationer hos MPN patienter är nivå av blodceller i blod. I **Jacob Crafoords** (Örebro) forskning undersöks om analys av trombocyter med hjälp av flödescytometri kan ge oss nya bättre biomarkörer för risk för vaskulära komplikationer.

MDS

Nationella MDS-registret ger en god möjlighet att studera frågeställningar utifrån ett populationsbaserat perspektiv, det finns också förutsättningar att koppla

registerdata till biobanksprover från Nationella MDS-biobanken. **Elisabeth Ejerblad** (Uppsala) som är registerhållare för MDS-registret samt doktorand **Daniel Moreno-Berggren** (Uppsala) har i samarbete med svenska delen av Nordiska MDS-gruppen publicerat registerbaserade studier utgående från MDS-registret. I ett arbete har olika riskscore-system för MDS validerats, en av slutsatserna från denna publikation är att det mest etablerade scoresystemet IPSS-R även fungerar relativt väl för gruppen av patienter med terapi-relaterad MDS (t-MDS) som annars betraktas ha dålig prognos generellt. I en annan publikation utvärderades riskscore-system, och olika comorbiditets-index för kronisk myelomonocyt leukemi (KMML). I detta arbete noterades också att autoimmuna tillstånd är vanligt förekommande bland patienter med KMML.

Länkning av en rad nationella register från Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån till MDS-registret har utförts (MDSbase) där även friska kontroller ingår. Ett första arbete (**Gunnar Larfors**, Uppsala) har nyligen publicerats utifrån denna databas där socioekonomiska faktorer analyserats för patienter i MDS-registret. Man kan konstatera att lägre inkomst och kortare utbildning tycks vara associerat med sämre överlevnad samt sämre tillgång till avancerad behandling. Ytterligare projekt utifrån MDSbase pågår som bl.a. rör mer detaljerade analyser av patienter med t-MDS samt hur ärftlighet för MDS och annan cancersjukdom ser ut för släktingar till MDS-patienter. Samarbete pågår med bl.a. **Gunnar Juliusson (Lund)** för att skapa en "Myeloid megabase" där såväl AML-registret, KML-registret och MDS-registret skall kopplas till register på SCB och Socialstyrelsen.

UCAN är en regional biobank för blodsjukdomar och andra cancersjukdomar. I ett samarbete med **Rose-Marie Amini** (Uppsala) planeras analys av mutationsdata med NGS vid cancerdiagnos samt då patienter senare utvecklat terapi-relaterad MDS och AML.

Plasmacellssjukdomar

Sara Rosengren, specialistläkare, är doktorand med huvudtema AL amyloidosis. Projektet startade med en sammanställning av hur det gått för samtliga AL patienter som högdosbehandlats i Sverige 1994-2009. Blå noterades att en faktor förknippad med sämre överlevnad var symtomatisk hjärtengagemang. Arbetet har fortsatt med att utvärdera hjärtekonografi respektive bilddiagnostik för att tidigt kunna upptäcka hjärtengagemang. PET/CT av hjärta med spårämnet PIB har visats vara specifikt för diagnos och kvantifiering av amyloid i hjärtmuskel. Medvetenhet om diagnos

AL amyloidosis har ökat och prognosen har förbättrats i takt med att behandlingsmöjligheterna med nya "myelomläkemedel", fr.a daratumumab, introducerats. En kartläggning av aktuell incidens och prevalens av AL amyloidosis pågår.

Förutom ovanstående samarbete med bild och funktionsdiagnostik pågår vid Akademiska sjukhuset inom området plasmacellsjukdomar projekt med Akademiska lab där doktorand **Niklas Rollbom** ska utvärdera ny metod för lätta kedjor vid MGUS/myelom/amyloidosis samt planeras ett projekt med klinisk genetik/klinisk farmakologi med syfte att kombinera genetisk profilering med farmakologiska funktionstester.

Nationellt deltar vi i arbetet med myelom INCA registret vars publikationer hittills huvudsakligen rört överlevnad för myelompopulationen i stort eller specificerade subgrupper.

Högdosterapi med autologt stamcellstöd

Sedan gammalt finns ett stort intresse för högdosbehandling med autologt stamcellstöd i Uppsala vilket i slutet av 1990 och början av 2000 resulterade i flera avhandlingar från såväl vuxen- som barnhematologen. År 2004 utfördes i Uppsala första högdosbehandlingen för MS, pionjär var neurolog **Jan Fagius** som tillsammans med hematolog **Gunnar Öberg** byggde upp en välfungerande verksamhet. Neurolog **Joachim Burman** har nu tagit över MS stafettpippen. Tillsammans med hematolog **Honar Cherif** är han nu doktorandhandledare för **Thomas Silfverberg**, specialistläkare, hematolog **Falun**. Övergripande tema högdosterapi och säkerhet. Två av hans arbeten rör högdosbehandling vid MS, dels en retrospektiv genomgång av toxicitet och utfall vid högdosterapi jämfört med alemtuzumab, dels en uppföljning av samtliga högdosbehandlade patienter i Sverige 2004-2019 med tonvikt på effekt, säkerhet och sjukdomsfrihet efter 5 år. Covid19 har blivit ett hett ämne sista dryga året med ett otal projekt och publikationer. Thomas har samlat information från de patienter i Sverige som under 2020 genomgått högdosterapi för myelom eller lymfom, för att kunna svara på frågor om hur stor del som drabbats av Covid19 efter högdosterapi, när och utfall.

Systemisk mastocytos

Forskningen om Systemisk mastocytos (SM) är i stor utsträckning kopplad till vårt Center of excellence för SM där **Mattias Mattsson** och **Stina Söderlund** är ansvariga hematologer. Verksamheten koordineras av sjuksköterskan Kerstin Hamberg-Levedahl som

också är doktorand inom området med fokus på livskvalitet vid SM. Kerstins forskning syftar till att kvalitativt och kvantitativt beskriva hur personer med SM upplever sitt dagliga liv, skattar sin livskvalitet och vilka symtom som är vanliga vid sjukdomen. Projektet kommer även att säkerställa självskattningen av symtom från mag-tarmkanalen genom validering av ett skattningsinstrument.

Vid Center of excellence för SM sker ett multidisciplinärt omhändertagande av patienter med sjukdomen och många projekt bedrivs därför i samarbete med kollegor inom andra medicinska specialiteter för att kartlägga sjukdomens biologiska mekanismer och hitta nya biomarkörer. **Gunnar Nilsson**, ordförande i Svenska Mastocytosgruppen och gästprofessor vid Uppsala Universitet, är involverad i flera av samarbetsprojekten. Hudläkare **Anna Bergströms** doktorandprojekt fokuserar på epidemiologi vid SM. Professor **Marie Carlson** bedriver forskning inom gastroenterologi och studerar intestinal mastocytos. Gunnar Nilsson bedriver också projekt med fokus på blodbildning och biomarkörer vid SM. Dessutom pågår ett projekt i samarbete med **Ulla Olsson-Strömberg** där man studerar mastceller och basofiler vid KML.

Stina Söderlund innehar för närvarande en post doc-position i **Johanna Ungerstedts** grupp på **Karolinska Institutet i Huddinge**. Här finns Sveriges andra Center of excellence för SM. Flera projekt pågår för att studera patogenesen vid indolent och aggressiv SM och försöka förbättra diagnostik och prognostisering. Bland annat utförs genetisk sekvensering, immunprofilering och analys av plasmaproteinprofiler.

Inflammation

Torbjörn Karlsson studerar tillsammans med sina medarbetare (**Josefin Hidman**, specialistläkare, medicinkliniken, **Västerås** och **Sofia Vikman**, specialistläkare, invärtesmedicin, Uppsala) biomarkörer för angiogenes, inflammation och omsättning av extra-cellulärmatrix vid lymfoproliferativa maligniteter och vid MPN. Provmaterial hämtas företrädesvis från tumörbiobanken U-CAN. Genom att jämföra nivåer av biomarkörer hos patienter med behandlingskrävande och icke-behandlingskrävande sjukdom hoppas vi kunna identifiera plasmaproteiner som har betydelse för sjukdomsprogress vid myelom, NHL och MPN. Josefin Hidman har i sitt första avhandlingsarbete påvisat en intressant korrelation mellan plasmavärderna av det med TGF-beta besläktade proteinet GDF15 och lösliga VEGF-receptorer hos patienter med myelom. Detta fynd tror vi har betydelse för den

patologiska angiogenes som ses i benmärgen hos myelompatienter. Sofia Vikman studerar biomarkörer vid MPN; först ut är ett arbete om angiogenes och inflammation vid ET. Biomarkör-studierna genomförs i samarbete med professor **Anders Larsson**, klinisk kemi, Uppsala.

Torbjörn Karlsson har även initierat ett samarbete med professor **Michael Welsh**, medicinsk cellbiologi, Uppsala, för att medelst qPCR studera uttrycket av ett antal angiogenes-relaterade gener i plasmaceller från myelompatienter. Av särskilt intresse är uttrycket av genen SHB vilken kodar för ett intracellulärt signaltransduktions-protein. Shb är associerat med en "vasculär fenotyp" hos myeloblaster och vid AML med dålig prognos ses högt SHB-uttryck. Av intresse är om Shb stimulerar angiogenes vid myelom och om uttrycket i plasmaceller korrelerar med prognos.

Och slutligen, några ord om U-CAN

U-CAN (www.u-can.uu.se) är ett biobanks-/infrastrukturprojekt inom cancerområdet som startade 2010 och drivs av Uppsala och Umeå universitet, men i nära samarbete med sjukvården inklusive flertalet av Region Mellansveriges länskliniker. Inom ramen för U-CAN samlas på ett standardiserat sätt och efter informerat samtycke, tumörceller/tumörvävnad och blod (serum, plasma, helblod), samt klinisk information, från patienter med cancer före, under och efter behandling. Det insamlade materialet görs sedan tillgängligt för forskningsprojekt inom cancerområdet.

Vid hematologen i Uppsala är strävan att tillfråga samtliga patienter med (misstänkt) nyupptäckt hematologisk cancersjukdom om deltagande i U-CAN. Det insamlade materialet har med tiden kommit att bli en stor tillgång för hematologisk forskning. Exempel på aktuella U-CAN-baserade hematologiska forskningsprojekt är proteomik vid AML (**Anna Eriksson**), inflammationsmarkörer vid lymfoproliferativa sjukdomar respektive MPN (**Torbjörn Karlsson**, **Josefin Hidman**), klonal evolution vid ibrutinibbehandling (**Mattias Mattsson**), mikrokloner vid KLL (**Karin Larsson**) samt betydelsen av klonal hematopoes för immunförsvaret vid hematologisk cancer (**Rose-Marie Amini**, **Gunilla Enblad**, **Elisabeth Ejerblad** m fl.). Några framgångsfaktorer för U-CAN-hematologi har varit tillgång till provsamlingsansvarig, engagerad forskningssköterska (**Kerstin Hamberg Levedahl**) och interaktionen med forskande kollegor inom hematologinära "laboratediscipliner" (hematopatologi, klinisk genetik, klinisk kemi).

Insamlat av Gunnar Larfors, sektionschef

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 12/2020

 **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 infusionsrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering i form av intravenös alternativt oral 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 kombination med VTd, Vd samt i monoterapi. Datum för senaste godkända produktresumé: 12/2020. För pris och fullständig produktresumé kontakta Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden eller se www.fass.se.

Svenska presentationer på EHA

Jag har försökt söka igenom merparten av abstract för att hitta svenska presentationer vid den gångna virtuella EHA kongressen. Det är ju betydligt lättare vid en fysisk kongress då man även kan få tips av andra svenska deltagare. EHA:s sökmotor är inte den bästa och att söka på Sverige som sökord täcker aldrig in alla abstract. Ber som vanligt om ursäkt till de presentatörer som jag har missat.

ITP

Christian Fynbo Christiansen (Aarhus) presenterade en nordisk studie där **Marie Linder** (Stockholm) medverkat. Gruppen undersökte effekter av romiplostim hos nydiagnostiserade (ITP-varaktighet < 3 månader), ihållande (ITP-varaktighet 3-12 månader) och kroniska (ITP-varaktighet > 12 månader) ITP-patienter som behandlats i klinisk rutin i Danmark, Sverige och Norge. Alla vuxna (≥ 18 år) romiplostimexponerade patienter med ITP i minst 6 månader mellan 1 april 2009 och 31 december 2018 inkluderades. Hållbar trombocytrespons definierades som ≥ 75 % av alla registrerade trombocytmåtningar $\geq 50 \times 10^9/L$ under veckorna 14 till 24 efter första romiplostimadministrationen. Bland de 262 patienter som startade behandling var 77 nyligen diagnostiserade, 41 hade ihållande och 144 hade kronisk ITP. Andelarna i åldern 70+ år var 26, 42 respektive 29 % i de tre grupperna och 13, 15 respektive 16 % hade Charlson Comorbidity Index Score ≥ 3 . De tre grupperna hade liknande andelar av patienter med trombocytantal $< 50 \times 10^9/L$ inom 90 dagar före romiplostimstart (91, 88 respektive 90 %). Andelen patienter med < 2 registrerade ITP-läkemedel inom 6 månader före romiplostim var 33, 37 respektive 43 % i de tre grupperna. Medianen av de första romiplostim-doserna var också lika (1,1, 1,1, 1,1 $\mu g/kg$), medan det fanns små skillnader i de senaste underhållsdoserna (3,6, 2,5, 2,9 $\mu g/kg$). Medianexponering för romiplostim var 19, 17 respektive 35 veckor. Mediantiden till första TPK $\geq 50 \times 10^9/L$ inom 2 till 24 veckor efter initiering av romiplostim var 24 dagar för nydiagnostiserad ITP och 21 dagar för ihållande eller kronisk ITP. Median TPK under behandling med romiplostim var 71 hos nydiagnostiserade, 75 vid persistent och 76 vid kronisk ITP. Varaktig trombocytrespons uppnåddes hos 66, 53 respektive 54 % av patienterna.

Lymfom

Ioanna Xagoraris (Stockholm) har fortsatt sina studier av mekanismerna för immunsvaret mot tumörer. Cytosoliskt DNA av antingen endogent eller exogent ursprung avkänns av cGAS-STING-vägen. Cykliskt GMP-AMP (cGAMP) syntas (cGAS) är en DNA-sensor i cytosolen som aktiverar immunsvaret mot tumörer genom produktion av en andra budbärare cGAMP, som aktiverar adaptorproteinet STING. Det senare aktiverar sedan transkriptionsfaktorerna IRF3 och NF- κ B via TBK1- respektive IKK-kinaser, vilket inducerar expression av vissa interferoner (IFN), såsom IFN- α och IFN- β . Tillsammans med cytokiner leder detta till cytotoxisk T- cellförmedlad tumörcelldöd. I den aktuella studien undersöktes STING-expression och aktivering i 15 lymfomcellinjer genom Western blot och immunhistokemi. Materialet inkluderade fyra cellinjer av ALK+ anaplastiskt storcelligt lymfom, två ALK-anaplastiskt storcelligt lymfom, en Sezary syndrom, en T-akut lymfoblastisk leukemi (Jurkat), samt åtta B-cellslymfomcellinjer för jämförelse. Dessutom bedömdes STING-proteinuttryck i väl karakteriserade kohorter av patienter med T-cells-NHL med användning av diagnostiska biopsier som erhöles före behandling, immunhistokemiska metoder och en väl validerad monoklonal antikropp. T-cells NHL-gruppen ($n = 126$) inkluderade 38 ALK + ALCL, 36 ALK- ALCL, 17 andra perifera T-cellsymfom (PTCL) och 35 extranodala NK/T-cellymfom av nasal typ (NK/T-Nasal). Högt STING-uttryck och aktivering hittades i alla ALK + och ALK-ALCL-cellinjer. Mac2a-celler härledda från ett senare stadium av ALK-ALCL uttryckte högre nivåer av STING än Mac1-celler, som härrör från samma patient som Mac2a men vid ett tidigare stadium av sjukdomen. Däremot var B-cellslymfomcellinjerna alla negativa eller uttryckte mycket låga nivåer av STING-protein. Med användning av en 10 % cut-off för positivitet uttrycktes STING differentiellt bland T-cells NHL med ALK + ALCL uppvisande den högsta frekvensen av STING-positiva tumörer. STING-uttryck korrelerade inte med kliniska parametrar inklusive ålder, kön, Ann Arbor-stadium, IPI-poäng, LDH-nivåer, B-symtom, anemi mm. STING-uttryck i lymfomcellerna visade en statistisk trend mot sämre total överlevnad i ALK-ALCL-gruppen men inte i andra PTCL-undertyper. Farmakologisk modulering av cGAS-STING-vägsaktivitet kan med ledning av dessa fynd ha terapeutiska implikationer för T-cells maligniteter.

Georg Hess (Mainz) berättade om en europeisk multicenterstudie där **Mats Jerkeman** (Lund) medverkat. Patienter med mantelcellslymfom (MCL) som progredierar efter att ha fått en Bruton tyrosinkinashämmare (BTKi) har generellt dålig prognos. KTE-X19, en autolog anti-CD19-chimär antigenreceptor-T-cellerterapi, utvärderas hos patienter med recidiverande/refraktär (R/R) MCL som genomgått 1-5 tidigare behandlingar inklusive en BTKi i ZUMA-2 studien. Resultat för 60 utvärderbara patienter med ≥ 12 månaders uppföljning har tidigare rapporterats (Wang et al., ASH 2020). Efter en medianuppföljning på 17,5 månader var den beräknade totala överlevnaden vid 15 månader 76 %; median OS nåddes inte. Syftet med den aktuella genomgången var att uppskatta och jämföra effektiviteten av behandling av R/R MCL post-BTKi med KTE-X19 kontra aktiv standardbehandling (SOC) i en patientgrupp i Europa, baserat på individuella patientdata. Den uppskattade kliniska effekten av KTE-X19 kom från ZUMA-2, och data om effektiviteten av SOC över hela Europa samlades in i en retrospektiv, observations-, multicenterstudie (SCHOLAR-2). En SOC-kohort konstruerades för att nära matcha de patienter som var inkluderade i ZUMA-2 (patienter med ECOG 0-1 och minst 12 månaders potentiell uppföljning från initiering av aktiv behandling efter BTKi). Kliniska data från 288 R/R MCL-patienter som behandlades med BTKi mellan juli 2012 och juli 2018 samlades in i SCHOLAR-2 från 24 centra i Danmark, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige och Storbritannien. SOC-kohorten inkluderade 59 patienter som fick sin första efterföljande aktiva behandling(ar) före juli 2019. Medianåldern var 63 år, 73 % män, 46 respektive 54 % ECOG 0/1, 82 % stadium III-IV sjukdom, 36 % med tidigare autolog stamcellstransplantation (ASCT) och 95 % med ≥ 2 tidigare behandlingslinjer. Medianantalet tidigare behandlingslinjer inklusive BTKi var 3 (intervall: 1-6). Mediantiden på tidigare BTKi var 7,3 månader och ORR till tidigare BTKi var 40 %. I ZUMA-2 var medianåldern 65 år, 85 % män, 97 % stadium III-IV, median 3 tidigare behandlingslinjer, 43 % tidigare ASCT och mediantid 7 månader på tidigare BTKi med ORR på 37 %. Vid en medianuppföljning på 27,6 månader från initiering av SOC i SCHOLAR-2 var median OS 15,7 månader (95 % KI: 10,0-30,9); 15-månaders OS-frekvens var 52 %. Resultat av den naiva, oviktade jämförelsen visade att KTE-X19 var överlägsen SOC med en OS HR på 0,37 (95 % KI: 0,20-0,66; $p < 0,001$). IPW-justerad (inverse probability weighting) median-OS i SCHOLAR-2 var 14,2 (95 % KI: 8,8-30,9) månader. Med IPW-metoden var HR 0,33 (95 % KI: 0,18-0,59; $p < 0,001$), i överensstämmelse med den naiva analysen. Denna analys antyder att KTE-X19 kan förbättra överlevnaden jämfört med

nuvarande aktiv SOC i Europa för behandling av R/R MCL hos patienter som tidigare har fått BTKi-behandling.

MDS

Daniel Berggren (Uppsala) har gjort en studie vars syfte var att karakterisera terapiorelaterad MDS (t-MDS) i en befolkningsbaserad miljö, att jämföra kliniska egenskaper och resultat mellan t-MDS och de novo MDS (d-MDS) och mellan undergrupper av t-MDS. Alla patienter i åldern 16 år eller äldre diagnostiserade med MDS och MDS/MPN mellan 2009 och 2017 och rapporterade till det svenska MDS-registret inkluderades ($n = 3379$). Alla patienter som behandlades med kemoterapi och/eller strålning före diagnosen MDS ansågs ha t-MDS. Data om tidigare cancerdiagnoser erhöles från Svenska cancerregistret och data om icke-maligna sjukdomar från det nationella patientregistret. I fall med flera maligna sjukdomar före MDS valdes den mest troliga utifrån latens och behandlingstraditioner. Information erhöles från det svenska dödsorsaksregistret fram till 20 november 2019 för att beräkna total överlevnad (OS).

Medianöverlevnaden för de 14 % ($n = 486$) av patienterna som klassificerades som t-MDS var kortare jämfört med d-MDS, 16 mot 28 månader ($p = 0,000$). Som grupp hade patienter med t-MDS mer hög risk cytogenetik, mer transfusionsberoende och högre IPSS-R-poäng jämfört med d-MDS. Patienter som tidigare behandlats med både kemoterapi och strålning eller enbart kemoterapi hade en kortare medianöverlevnad jämfört med de som endast behandlats med strålning, 10 respektive 14 mot 32 månader ($p = 0,000$). Patienter med en tidigare icke-malign sjukdom eller en tidigare solid tumör hade en längre överlevnad jämfört med patienter med en tidigare hematologisk malignitet, 21 respektive 22 jämfört med 9 månader ($p = 0,000$). Att ha den primära maligniteten som underliggande dödsorsak var vanligare hos patienter med en tidigare hematologisk malignitet (43 %) jämfört med patienter med en tidigare solid tumör (17 %). I gruppen av t-MDS-patienter som tidigare endast behandlats med strålning medförde kända prognostiska faktorer som IPSS-R-poäng, cytogenetik och transfusionsberoende en signifikant lägre riskprofil jämfört med andra grupper av t-MDS. Det vanligaste primära tillståndet i gruppen som endast behandlades med strålning var prostatacancer (41 %) och bröstcancer (20 %). Således har patienter med t-MDS en signifikant kortare överlevnad jämfört med d-MDS, men överlevnadsskillnaden är mycket heterogen bland undergrupper. Patienter som tidigare endast behandlats med strålning har kliniska egenskaper och överlevnad som är jämförbara med d-MDS och forskargruppen

ifrågasätter om dessa bör betraktas som t-MDS. Patienter med en tidigare hematologisk malignitet har en dyster prognos, delvis på grund av dödlighet som har samband med den primära maligniteten.

MPN

Anna Ravn Landtblom (Stockholm) har intresserat sig för det faktum att 10-15 %, av patienter med MPN sjukdom är i fertil ålder vid diagnos. Syftet med denna studie var att bedöma negativa graviditetsresultat hos patienter med MPN i en befolkningsbaserad miljö. Patienter med MPN identifierades i svenska cancerregister and patientregister från 1953 till 2019. Alla graviditeter hos dessa patienter mellan 1973 och 2019 identifierades från födelseregistret som fångar alla graviditeter i Sverige med början från graviditetsvecka 22 (före 2008 från vecka 28). Endast livskraftiga graviditeter vid den graviditetsveckan ingår således i denna studie. Kvinnor med MPN-diagnos före förlossningen eller under postpartumperioden (2 månader) inkluderades. Från den allmänna populationen valdes en gravid kontroll per gravid MPN-patient slumpmässigt, matchad efter moderns ålder, förlossningsår, moderparitet och om det var en singel- eller duplexgraviditet. De viktigaste resultaten var dödfödda barn, födelsevikt, litet barn för graviditetsåldern och för tidig födsel.

342 graviditeter identifierades hos 229 kvinnor med MPN och lika många kontroller, 337 av dessa var graviditeter med ett foster och 5 tvillinggraviditeter. Bland de 342 graviditeterna hos MPN-patienter var 43 hos patienter med PV, 238 hos patienter med ET, 55 hos patienter med PMF och 6 hos patienter med MPN-U. Medelåldern hos modern vid förlossning bland MPN-patienter och kontroller var 31,9 år (intervall 20-45). Genomsnittlig födelsevikt var 3378 g hos barn till MPN-patienter och 3573 g hos kontroller. När man begränsade till första graviditeten efter MPN diagnos hittades 229 graviditeter. Det noterades en signifikant ökad andel för tidig födsel (< 37 veckor) hos MPN-patienter (n = 33, 14 %) jämfört med kontroller (n = 10, 4 %). Dessutom var 11 födselar mycket (vecka 28-32) eller extremt (< 28 veckor) för tidiga hos MPN-patienter, jämfört med 1 i kontrollgruppen. Andelen nyfödda med låg födelsevikt var också signifikant högre hos MPN-patienter (n = 22, 10 %) jämfört med kontroller (n = 10, 4 %). Inga signifikanta skillnader observerades i andelen små barn för graviditetsåldern eller dödfödda, även om det rörde sig om mycket få händelser. Det påvisades en neonatal död i MPN-gruppen och en i kontrollgruppen, båda på dag 2. Denna stora studie visade alltså en

signifikant ökad risk av för tidig födsel hos barn till patienter med MPN. Den högre andelen låg födelsevikt hos barn till MPN-patienter var främst, men inte enbart, driven av den högre andelen för tidig födsel. För tidig födsel kan påverka nyföddas sjuklighet och dödlighet och få konsekvenser för framtida hälsa. Det är därför av stor vikt att optimera vården vid MPN-graviditeter för att förhindra komplikationer hos både moder och nyfödda.

Paola Guglielmelli (Florens) redogjorde för en registerstudie från Italien, Spanien och Sverige där **Björn Andreasson** (Uddevalla) varit svensk deltagare. 2013 aktiverades ERNEST-registret för att prospektivt registrera MF-patienter som behandlades med ruxolitinib. Vid cut-off analyserades data från 1010 patienter; 68 % PMF, 20 % post ET-MF, 22 % post PV-MF (medianålder vid diagnos: 64 år). 23, 37 respektive 40 % av patienterna diagnosticerades mellan 2001-2004, 2005-2008 respektive 2009-2012. Efter en medianuppföljning på 5,2 år (2,3-8,2) inträffade 625 dödsfall, 10,9/100 patientår. Median OS var 6,2 år utan någon signifikant skillnad bland diagnostiska kategorier. Bland patienter som behandlades med cytoreduktion under uppföljningen (59,2 % av alla) var patienter som behandlades primärt med ruxolitinib (pts-RUXO) signifikant yngre (64 år mot 67 år, p = 0,02), fler hade massiv splenomegali (> 20 cm från LCM; 37 mot 6 %, p < 0,001) och de hade högre förekomst av konstitutionella symtom (80 mot 49 %; p = 0,03) jämfört med patienter som primärt erhöLL hydroxyurea (pts-HU). Tid till första behandling med HU (median tid 0,0 år, intervall 0-1,2) var signifikant kortare än RUXO (median 4,5 år intervall 2,2-6,7; p < 0,001). 64 % av pts-RUXO hade tidigare behandlats med HU, i 2 fall med interferon. OS var signifikant längre i pts-RUXO jämfört med pts-HU (6,7 vs 5,1 år; p = 0,001). Bland patienter i högre DIPSS-kategori var OS 6,4 år för pts-RUXO jämfört med 3,0 för pts-HU (p = 0,003). Multivariatanalys identifierade följande faktorer som negativt påverkade OS; ålder (linjär kovariat, HR 1,03, p < 0,001), manligt kön (HR 1,58, p < 0,001), hög DIPSS-kategori (HR 2,96, p < 0,001). Omvänt var skyddande variabler diagnos under senare tid (2009-2012 mot 2001-2004; HR 0,47, p < 0,01) och exponering för ruxolitinib (HR 0,62, p = 0,029). Efter propensity score matching (n = 50 i varje grupp) var median OS 7,7 år i pts-RUXO jämfört med 3,4 år i pts-HU (p = 0,002) och var inte statistiskt annorlunda hos de som använde RUXO som första behandling eller efter HU (6.4 vs 7.8 år, p = 1.00). Med de begränsningarna som en observationsstudie medför antyder dessa data en överlevnads fördel för RUXO över HU hos patienter med PMF och sekundär MF.

Myelom

Cecilie Hveding Blimark (Göteborg) har lett ett arbete där man slagit samman de nationella databaserna i Sverige och Danmark för att studera implementeringen av riktlinjer och effekten av behandlingar. Det presenterades behandlingsdata från 10.062 patienter från det danska myelomregistret (DMMR; n = 4177) under perioden 2005 till 2018 och det svenska myelomregistret (SMR; n = 5885) under perioden 2008-2018. I båda länderna genomgick 30 % av nyligen diagnostiserade patienterna högdosbehandling med melfalan/ASCT som led i primärbehandling. Induktionsbehandling före ASCT för 1791 svenska patienter och 1281 danska patienter presenterades. Före 2010 bestod induktionsbehandling av 2-läkemedelskombinationer, antingen cyklofosamid/dexametason (Cydex) eller bortezomib/dexametason (Vd) i båda länderna. Senare blev 3-läkemedelskombinationen bortezomib/cyklofosamid/dexametason (VCD) en vanlig induktionsbehandling. Från 2015 fick en ökande andel 3-läkemedelskombinationer innehållande ett immunmodulerande läkemedel (IMiD), en proteasomhämmare (PI) och dexametason. 2017-2018 var andelen patienter som fick induktionsbehandling med VCD, talidomidkombinationer och VRD 79,8, 4,7 och 9,8 % i Danmark. I Sverige fick 32, 32 respektive 22 % VCD, VTD och VRD.

Hos äldre patienter skiftades användningen av 2-läkemedels alkylerarbaserade regimer som MP i Sverige och MP eller CyDex i Danmark gradvis mot 2- eller 3-läkemedelskombinationer med en IMiD eller en PI. I Sverige minskade användningen av MP från 50 % 2008 till 5 % 2017-2018 och ersattes först av kombinationen MPT och senare av MPV. I Danmark observerades en liknande minskning av användningen av MP med en övergång från MP till MPT följt av MPV. Efter 2015 behandlades en ökande andel i båda länderna med kombinationerna VD och VCD medan användningen av lenalidomidbaserade kombinationer skilde sig åt, med fler

patienter som behandlades med VRD i Danmark. Under 2017-2018 var andelen äldre patienter som behandlades med VD, VCD, RD eller VRD i första linjen 13,1, 20,7, 8,7 och 15,0 % i Danmark och 21, 11, 10 och 7 % i Sverige. I DMMR påvisades en ökning av 5-års OS hos patienter ≤ 65 år från 59,8 % under kalenderperioden 2008-2013 till 73,4 % under kalenderperioden 2014-2019. Under samma kalenderperioder noterades också en ökning av 5 års OS för patienter > 65 år från 27,5 % (2008-2013) till 39,8 % (2014-2019). På samma sätt sågs i SMR för alla patienter som diagnostiserats 2008-2019 att 5-årig OS nu är 70 % hos patienter ≤ 65 och 35 % hos patienter > 65 år. Dessa data visar att nya behandlingsstrategier snabbt implementeras i båda länderna parallellt med ökad OS för alla patientgrupper.

Hareth Nahi (Stockholm) har medverkat i MAIA studien som presenterades av Thierry Facon på late breaking abstract sessionen. I den primära analysen av MAIA minskade daratumomab plus lenalidomid och dexametason (D-Rd) risken för sjukdomsprogression eller dödsfall med 44 % jämfört med lenalidomid och dexametason (Rd). Nu uppdaterades effekten och säkerheten för D-Rd kontra Rd efter nästan 5 års medianuppföljning hos patienter som inte var transplantationskandidater. Bland 737 randomiserade patienter (D-Rd, 368; Rd, 369) observerades en signifikant 32 % minskning av risken för död med D-Rd kontra Rd. Median OS uppnåddes inte i båda armarna (HR 0,68; 95 % KI 0,53-0,86; $p = 0,0013$). Den beräknade 5-åriga OS var 66,3 % med D-Rd och 53,1 % med Rd. Uppdaterad median PFS var NR med D-Rd jämfört med 34,4 månader med Rd (HR, 0,53; 95 % KI, 0,43-0,66; $p < 0,0001$). Inga nya säkerhetssignaler identifierades med längre uppföljning. De vanligaste (hos > 15 % av patienterna i endera armen) biverkningar av D-Rd/Rd av grad 3/4 var neutropeni (54,1 % / 37,0 %), lunginflammation (19,2 % / 10,7 %), anemi (16,8 % / 21,6 %) och lymfopeni (16,5 % / 11,2 %).

Red.

Virtuellt Best of EHA 2021, 16 september kl 14-18

14.00 - 14.55	Myeloida sjukdomar 1	Martin Jädersten, Cecilia Karlström
15.00 - 15.30	Koagulation	Anna Ågren
15.30 - 16.00	PAUS	
16.00 - 17.00	Lymfom	Björn Wahlin
17.00 - 17.30	Myeloida sjukdomar 2	Stefan Deneberg
17.30 - 17.55	Myelom	Hareth Nahi

Kontaktperson: Cecilia Karlström, cecilia.karlstrom@sl.se

Den enda BTK-hämmaren för behandling av KLL som har:

- Visat förlängd totalöverlevnad* jämfört med standardbehandling**¹
- >200 000 patienter behandlade[†] världen över²
- 8 års säkerhetsuppföljning³

Tas nu som en tablett om dagen¹

* Imbruvica + rituximab vs FCR: HR (95% CI): 0,17 (0,05- 0,54), p-värde: 0,0007. ** Avser FCR (fludarabin, cyklofosamid, rituximab). † Inkluderar samtliga indikationer för Imbruvica.

Referenser: 1. Imbruvica SPC 01/2021 2. Janssen Data on File (EMA--SR-2090), Global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch (dated December 2020). 3. Byrd JC et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase 1b/2 PCYC-1102 Study. Clin Cancer Res 2020;26(15):3918-3927.

IMBRUVICA® (ibrutinib)

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).

Beredningsform och styrka: Kapsel: 140 mg ibrutinib. Filmdragerad tablett: 140 mg, 280 mg samt 420 mg ibrutinib.

Indikationer inom kronisk lymfatisk leukemi: IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller 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. För samtliga indikationer se www.fass.se.

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

Varningar och försiktighet: Fall av förmaksflimmer och förmaksfladder har rapporterats

särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och tidigare anamnes med förmaksflimmer. Övervaka regelbundet alla patienter kliniskt med avseende på tecken på hjärtpåverkan, inklusive hjärtarytmi och hjärtsvikt. 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. 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 2021/01. 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



Gösta Gahrton

Professor emeritus i medicin vid Karolinska Institutet. Han har under mer än 45 år varit verksam som överläkare, varit chef för medicin och hematologi och efter pension som klinisk forskare vid Karolinska Universitetssjukhuset. Han har varit redaktör för flera läroböcker och publicerat mer än 350 vetenskapliga artiklar i internationella vetenskapliga tidskrifter.



på blodigt allvar

PODCAST

KOMMER SNART!

Nytt avsnitt där vi möter Gösta Gahrton, professor emeritus i medicin vid Karolinska Institutet.

ALLA AVSNITT:



SCAN ME

Avhandlingar



Marcus Fager Ferrari (Lund) har disputerat på avhandlingen "Genetic screening in patients with suspected inherited bleeding disorders". Det övergripande målet med denna avhandling var att undersöka signifikansen av utvalda genetiska varianter identifierade hos patienter med misstanke om medfödd blödningsbenägenhet, men som kliniskt presenterat sig med ofullständigt förklarad blödningsbenägenhet.

I delarbete I studerades familjär hemofagocytisk lymfohistiocytos (FHL), som orsakas av bialleliska varianter i gener som reglerar granulautsöndring i cytotoxiska lymfocyter. Vid FHL 3–5 har de drabbade generna UNC13D, STX11 och STXBP2 vidare visats reglera utsöndringen av trombocytgranula, vilket ger upphov till komprometterad trombocytfunktion. 12 patienter med heterozygota varianter i UNC13D, STX11 eller STXBP2 identifierades med riktad helexomsekvensering. Transmissionselektronmikroskopi (TEM) användes för att bedöma utsöndringen av trombocytters täta granula efter trombinstimulering. Trombocytdegranulering, aktivering och aggregering utvärderades ytterligare genom flödescytometri (FC) och ljusöverföringsaggregometri (LTA). Totalt uppvisade

åtta av tolv patienter (67 %) nedsatt degranulering med minst en av analyserna. Hos de 12 patienterna identifierades åtta olika heterozygota varianter. Sex av de åtta (75 %) identifierade varianter associerade med nedsatt trombocytdegranulering av någon grad. Resultaten tyder på att heterozygota varianter i UNC13D, STX11 och STXBP2 är tillräckliga för att orsaka trombocytdefekter som resulterar i ökad blödning.

Delarbete II fokuserade på medfödda fibrinogenrubbingar (afibrinogenemi, hypofibrinogenemi, dysfibrinogenemi och hypodysfibrinogenemi), orsakade av patogena varianter i generna FGA, FGB och FGG. Dessa kan orsaka blödningsdiates och/eller trombotiska händelser av varierande svårighetsgrad. Forskargruppen beskriver ett fall av familjär hypofibrinogenemi i en svensk familj. Probanden är en 27-årig kvinna med en sjukhistoria av signifikant blödning. Hon diagnostiserades med måttlig hypofibrinogenemi (0,8 g/l) och genetisk screening identifierade en sällsynt heterozygot missense-variant i FGB (c.854G> A, p.Arg285His; Fibrinogen Merivale) som tidigare beskrivits i en Nya Zeeländsk/ europeisk familj med symptomatisk hypofibrinogenemi. Probandens far, syster och bror hade också FGB-varianten och varierande grad av hypofibrinogenemi (0,9-1,2 g/l). Probanden visade en mer allvarlig blödningsfenotyp jämfört med hennes andra familjemedlemmar. Detta tillskrevs en samtidig trombocyttdysfunktion, som även detekterades hos hennes normofibrinogenemiska mamma.

I delarbete III evaluerades varianter i kollagenrelaterade gener COL1A1, COL3A1, COL5A1 och COL5A2 som är associerad med Ehler-Danlos syndrom (EDS), en heterogen grupp av bindvävssjukdomar starkt associerade med ökad blödning. Patienter med ofullständigt förklarad blödningsdiates uppvisade en relativt hög andel som innehöll minst en heterozygot variant av okänd signifikans (VUS) i en av dessa gener, de allra flesta utan att uppfylla de kliniska kriterierna för EDS. Målet med detta arbete var att undersöka de funktionella konsekvenserna av de identifierade varianterna genom att bedöma bildning och nedbrytning av kollagen av typ I, III och V, samt plasma nivåer av askorbinsyra (AA). Serumnivåer av C5M (nedbrytning av typ V-kollagen) var lägre hos 31 patienter jämfört med 20 friska kontroller ($p = .033$). Inga signifikanta skillnader återfanns i biomarkörer för ombyggnad av kollagen av typ I och III. En betydande

negativ korrelation mellan blödning och AA-nivåer i plasma visades ($r = -.42$; $r^2 = .17$; $p = .020$). Suboptimal eller marginellt bristfällig AA-status hittades hos 8/31 patienter (26 %). Funktionella undersökningar av kollagenremodulering kunde inte identifiera några tydliga samband mellan de identifierade varianterna och ökad blödning. Den negativa korrelationen mellan plasma-AA-nivåer och blödning motiverar ytterligare utredning.

I delarbete IV undersöktes orsaken till extremt lågt antal trombocyter sedan födseln hos en nu 17-årig pojke. Redan vid förlösningen drabbades han av en hjärnblödning och har därefter uppvisat många olika typer av blödningsproblem. Det påvisades att patienten var sammansatt heterozygot för två sannolikt mycket ovanliga mutationer i genen GNE. Denna gen är avgörande för kroppens produktion av sialinsyra, som behövs på trombocyters yta för att säkerställa en normal överlevnad i cirkulationen. Analyser visade en mycket låg nivå av sialinsyra på patientens trombocyter. Ett behandlingsförsök gjordes med Tamiflu då man på teoretisk grund förmodade att medlet kunde öka nivåer av sialinsyra, något som dock inte observerades efter behandling.

Sammanfattningsvis bidrar denna avhandling till den samlade kunskapen om genetiska orsaker till medfödda blödningsrubbningsar. Specifika mutationers betydelse är en förutsättning för förbättrad genetisk diagnostik i framtiden.



Hallgerður Lind Kristjánsdóttir (Göteborg) har disputerat på avhandlingen "Blood and Bone-Epidemiological studies on the association between blood and bone"

Blod och benceller finns som bekant i närheten av varandra i benmärgen. Prekliniska och kliniska studier har antytt att blod- och benceller är sammankopplade. Syftet med avhandlingen var att studera sambandet mellan hematologiska variabler och risk för frakturer. Mer specifikt studerades serotonin, erytropoetin, hemoglobin, neutrofil-, lymfocyt- och trombocytantal och benmineraldensitet (BMD). Ett ytterligare mål var att studera risken för höftfrakturer hos patienter med lymfom. I delarbete I-III användes data från MrOS (The Osteoporotic Fractures in Men Study), en prospektiv, befolkningsbaserad studie. Män i åldrarna 69-81 år utvaldes slumpmässigt från Göteborg ($n = 1010$) mellan 2002-2004. I andra delen av arbete I användes ytterligare kohorter från Uppsala och Malmö. Patienterna följdes fram till slutet av 2013. I delarbete IV studerades slutligen risken för höftfrakturer hos patienter med lymfom jämfört med den svenska befolkningen.

Eftersom flera studier har antytt att serotonin är en regulator för benmassa undersöktes i delarbete I dess potentiella koppling till frakturrisik och fall, effekt på BMD och muskelstyrka. Patienter som använde SSRI preparat exkluderades. Under 10 års uppföljning uppvisade 224 män frakturer, inklusive 97 icke-vertebrala osteoporotiska frakturer (57 höftfrakturer) och 86 ryggradsfrakturer. Serotonin var associerat med höftfraktur i linjär analys ($HR = 1,27$, 95 % CI 1,03-1,58) och till alla frakturer på ett icke linjärt sätt, när kvintiler av serotonin inkluderades i kvadratiska termer ($HR = 1,12$, 95 % CI 1,04-1,21). Män i serotoninkvintil 5 hade i multivariatanalys en HR på 2,30 (95 % CI 1,31-4,02) för höftfraktur och 1,82 (95 % CI 1,17-2,85) för icke-ryggradsfrakturer jämfört med män i kvintiler 1 till 4. Serotonin var positivt associerat med handgreppsstyrka ($r = 0,08$, $p = 0,02$) och omvänt med höft-BMD ($r = -0,10$, $p = 0,003$).

I delarbete II analyserades fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23) som påverkar benmineralisering. Det är tidigare visat att serumkoncentrationen av FGF23 är högre hos män med minskad eGFR. Nyligen har en direkt koppling mellan EPO och FGF23 visats. Studien undersökte den potentiella kopplingen mellan EPO och BMD, frakturrisik och FGF23 hos 999 män. För män med $eGFR \geq 60$ ml/min ($n = 728$) var EPO associerat med ålder ($r = 0,13$, $p < 0,001$), total höft BMD ($r = 0,14$, $p < 0,001$), intakt (i) FGF23 ($r = 0,11$, $p = 0,004$) och osteokalcin ($r = -0,09$, $p = 0,022$). Sambandet mellan total höft BMD och EPO var oberoende av ålder, BMI, iFGF23 och Hb

($\beta = 0,019$, $p < 0,001$). Under den 10-åriga uppföljningen drabbades 164 män av en röntgenverifierad

fraktur, inklusive 117 större osteoporotiska frakturer (MOF), 39 höftfrakturer och 64 ryggradsfrakturer. Högt EPO var associerat med högre risk för incidentfrakturer (HR = 1,43 per tertil EPO, 95 % CI 1,35-1,63), MOF (HR = 1,40 per tertil EPO, 95 % CI 1,08-1,82) och ryggradsfrakturer (HR = 1,42 per tertil EPO, 95 % CI 1,00-2,01) i en justerad Cox-regressionsmodell. Hos män med eGFR <60 ml/min sågs ingen koppling mellan EPO och BMD eller frakturrisik.

I delarbete III påvisades att ett högt antal trombocyter korrelerade till låg BMD på alla lokaler (total BMD i höften; $r = -0,11$, $p = 0,003$). Inget statistiskt signifikant samband sågs mellan trombocytantal och benremoduleringsmarkörer. Neutrofilantal var negativt associerade med total kropps-BMD ($r = -0,09$, $p = 0,006$) och total höft-BMD ($r = -0,08$, $p = 0,010$) och positivt relaterade till serum-ALP ($r = 0,15$, $p < 0,001$). Hb var positivt relaterat till total BMD i höften ($r = 0,16$, $p < 0,001$) och negativt med serum osteocalcin ($r = -0,13$, $p < 0,001$). Sambandet mellan trombocyt- och neutrofilantal och total höft-BMD var statistiskt signifikant efter justeringar för andra kovariabler, men sambandet mellan Hb och total höft-BMD var beroende av östradiol och osteocalcin.

I delarbete IV bestämdes risken för höftfraktur i en retrospektiv populationskohortstudie av vuxna svenska lymfompatienter ($n = 37236$), diagnostiserade 1995-2015, jämfört med hela den svenska befolkningen under samma period. Förekomsten av höftfraktur hos lymfompatienter var högre hos kvinnor än hos män, ökade med ålder och minskade med kalenderår, vilket också visades i den totala befolkningen. 2,2 % av männen och 4,7 % av kvinnorna med lymfom drabbades av en höftfraktur. För den totala gruppen kvinnor var HR 1,19 (95 % CI 1,11-1,28) och för män var HR 1,06 (95 % CI 0,97-1,17) jämfört med den svenska befolkningen. HR för höftfraktur (2016) var 2,80 (95 % CI 1,20-6,53), 2,04 (95 % CI 1,30-3,20), 1,56 (95 % CI 1,21-2,01), 1,08 (95 % CI 0,89-1,30) och 1,07 (95 % CI 0,92-1,25) hos kvinnor i åldrarna 40, 50, 60, 70 respektive 80 år. Motsvarande siffror för män var inte signifikanta under 2016. Ogifta män med lymfom hade två gånger högre risk för höftfraktur (HR 2,02 95% CI 1,63-2,50) jämfört med gifta män.

Sammanfattningsvis stödjer resultaten i avhandlingen hypotesen att blod och ben är sammankopplade. Serotonin och EPO förutsäger båda frakturer hos äldre män. Trombocyt- och neutrofilantal är associerat med BMD. Läkare som behandlar lymfompatienter bör vara medvetna om den ökade risken för höftfrakturer hos kvinnor och gifta män.



Louise Petterson (Halmstad/Lund) har disputerat på avhandlingen "Measurable residual disease and clonal evolution in acute myeloid leukemia with focus on NPM1-mutations".

AML är den vanligaste formen av akut leukemi hos vuxna, med mutationer i NPM1-genen förekommande i nästan en tredjedel av alla fall. Förmågan att detektera kvarvarande leukemi är avgörande för utvärdering av återfallsrisk efter behandling. I princip kan detta uppnås genom att mäta MRD med två olika tillvägagångssätt; multifärgad flödescytometri (MFC) och molekylära tekniker. Den senare inkluderar metoder såsom kvantitativ PCR (RT-qPCR), kvantitativ PCR (qPCR), digital PCR (ddPCR) och nästa generationssekvensering (NGS). Denna avhandling har fokus på NPM1-mutationer, men också andra AML-associerade mutationer, för att dechiffrera mönster för klonal utveckling vid AML före, under och efter behandling.

I delarbete I analyserades fyrtiofem MRD-prover från 15 patienter med både NPM1-mutationsspecifik RQ-PCR och MFC. I 32 av de 45 proverna (71 %) kunde en MRD-signal detekteras med RQ-PCR. En kvantifierbar NPM1-mutationssignal hittades i 15 prover (33 %) (intervall 0,003-2,6 % leukemiceller). Däremot visade endast två uppföljande prover (4 %) kvarvarande leukemiceller (0,04 respektive 0,3 %) med MFC. Således var RQ-PCR av NPM1 typ A-mutationen känsligare och tillförlitligare än MFC för bestämning av MRD.

I delarbete II jämfördes detekterbarheten av NPM1-typ A-mutationen med DNA-baserade metoder mot RT-qPCR i MRD-prover från både BM ($n = 67$) och PB ($n = 43$). En statistiskt signifikant korrelation sågs mellan RT-qPCR och de olika DNA-metoder med den högsta korrelationen för qPCR, följt av ddPCR och djup sekvensering. I BM detekterade ddPCR och djup

sekvensering leukemiska signaler med mycket hög specificitet och positivt prediktivt värde (PPV, 100 %), medan qPCR visade överlägsen diagnostisk noggrannhet i PB. De DNA-baserade metoderna kunde inte detektera kvarvarande sjukdom hos vissa prover där sådan hittades av RT-qPCR. Den falska negativa andelen berodde på metod och typ av prov (PB eller BM) och var i intervallet 8-16 % för qPCR, 29-31 % för ddPCR och 39-40 % för djup sekvensering. Men även RT-qPCR misslyckades med att upptäcka transkription i så många som 10 % av proverna som upptäcktes av någon av de DNA-baserade metoder. Därefter jämfördes prestanda för de olika DNA-baserade metoderna med utmärkt överensstämmelse med avseende på detekterbarhet av NPM1-muterat DNA. Slutligen identifierades trösklar för de DNA-baserade metoderna i BM prover med redan etablerade cut-offs för RT-qPCR som guldstandard. Cut-off 0,1 % visade sig vara optimalt för qPCR, med sikte på en hög specificitet för att undvika eventuella risker för överbehandling när risken stratifieras med DNA-baserade metoder. Eftersom ddPCR och djup sekvensering mäter inte bara mutantallelen utan också wt-allel, och NPM1-mutationen är heterozygot, valdes 0,05 % VAF som cutoff för dessa metoder. Med dessa trösklar är PPV mycket högt, men också det negativa prediktiva värdet (NPV, båda långt över 90 %.

Delarbete III studerade mutationskinetik hos tio AML patienter med återfall och fyra utan återfall. Helgenom exomsekvensering utfördes vid diagnos för att identifiera leukemispecifika mutationer och utvalda mutationer övervakades vid flera tidpunkter med droplet digital PCR. Fem till nio utvalda mutationer kunde identifiera och spåra leukemiska kloner före kliniskt återfall hos 10/10 patienter vid tidpunkter där mätbar MRD var negativ med MFC. Hos patienter utan återfall

minskade mutationsbörda gradvis som svar på olika terapeutiska strategier. Tre distinkta mönster av återfall observerades: (1) en eller flera olika kloner där alla övervakade mutationer återkom vid återfall; (2) en eller flera separata kloner av vilka en kvarstod vid återfall; och (3) ihållande klonal hematopoes med allelfrekvens med hög variantallelfrekvens (VAF) och de flesta mutationerna närvarande vid återfall.

I delarbete IV undersöktes 22 fall av NPM1-muterat de novo AML hos patienter äldre än 75, med en medianålder av 84 år. Alla diagnostiska prover sekvenserades för att täcka de mest relevanta AML-associerade mutationerna. För jämförelse med yngre patienter användes redan publicerade data från flera kohorter. Totalt 76 mutationer inklusive 50 olika varianter identifierades i 16 återkommande muterade AML-gener. Jämfört med yngre patienter observerades en signifikant anrikning av TET2 och SRSF2, tillsammans med en minskad frekvens av DNMT3A-mutationer. NPM1-mutation är en sekundär händelse i utvecklingen av AML hos mycket gamla patienter.

Sammanfattningsvis visar denna avhandling att DNA-baserade metoder är känsligare än MFC för bestämning av MRD och att de kan komplettera RT-qPCR, med möjliga konsekvenser för riskbedömning av patienter som behandlas för NPM1-muterat AML. Att inrikta sig på flera mutationer med ddPCR eller andra DNA-baserade tekniker kan vara relevant för korrekt och fullständig MRD-bedömning i en personlig uppföljning av de flesta AML-patienter. Slutligen verkar mutationsmönstret skilja sig mellan yngre och äldre AML-patienter, med möjliga konsekvenser för riskstratifiering och i slutändan behandling.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Hanna Alasalmi, Boden, Sarah Alwakil Safa, Eskilstuna, Lisa, Dalman, Göteborg, Gustaf Ekelin Lindgren, Stockholm, Hallgerdur Kristjánsdóttir Mölndahl, Anna Näslund, Umeå, Petr Stanek, Lund, Elina Thörn, Umeå. Associerade: Anita Berg, NordicInfu Care AB, Rikard Bönström, Nordic InfuCare AB, Fredrik Hemle, Amgen AB, Johan Johansson, Janssen-Cilag AB

Monica Lindell Grunert, AbbVie AB, Jonas Ljunggren, Janssen-Cilag AB, Magnus Lövenklev, AstraZeneca AB, Margaretha Regell, AbbVie AB, Forskare Laura Sanchez Rivera, Science For Life Laboratory, Helena Wictor, AbbVie AB, Jenny Åhman, Astellas Pharma AB. Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se

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[®] (Axicabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R. 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 hjälpämnen. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. 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 fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA.

Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-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
Universitetssjukhuset i Linköping
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala

*Lymfom*Info

Fakta, råd och information om lymfom för patienter, anhöriga och vårdgivare.



*Besök lymfominfo.se
för att läsa mer.*



Personerna på bilden har inget med sammanhanget att göra

Roche AB, 08-726 12 00



Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Larissa Moura-Castro (Lund) studerar hyperdiploid ALL, en av de vanligaste maligniteterna hos barn. Den huvudsakliga drivande händelsen för denna sjukdom är en icke-slumpmässig aneuploidi som består av vinster av hela kromosomer men utan uppenbara tecken på kromosomal instabilitet (CIN). I detta arbete undersöktes frekvensen och svårighetsgraden av defekt systerkromatid kohesion - ett fenomen relaterat till CIN vid primär pediatrik ALL. Gruppen fann att en stor andel (86 %) av hyperdiploida fall uppvisade avvikande kohesion, ofta svår, att jämföra med 49 % av ETV6/RUNX1-

positiva ALL, som oftast visade milda defekter. Vid hyperdiploid ALL var kohesionsdefekter associerade med ökad heterogenitet avseende kromosomala kopienummer, vilket kan indikera ökad CIN. Vidare korrelerade kohesionsdefekter med RAD21- och NCAPG-mRNA-uttryck, vilket tyder på en länk till reducerade kohesin- och kondensinnivåer vid hyperdiploid ALL. Nedbrytning av RAD21 i en ALL-cellinje ledde till systerkromatidkohesionsdefekter, avvikande mitoser och ökad heterogenitet i kromosomala kopieantal, liknande det som sågs vid primär hyperdiploid ALL. Sammanfattningsvis visar vår studie att avvikande

systerkromatidkohesion är frekvent men heterogen vid hyperdiploid ALL hos barn, allt från milda till mycket svåra defekter, och möjligen på grund av låga nivåer av kohesin eller kondensin. Fall med höga nivåer av avvikande kromosomkohesion visade ökad heterogenitet för kromosomkopior, vilket möjligen indikerar ökad CIN. Dessa avvikelser kan spela en roll i den klonala utvecklingen av hyperdiploid pediatrik ALL (Sister chromatid cohesion defects are associated with chromosomal copy number heterogeneity in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia, Genes Chromosomes Cancer 2021;60:410-417).

Pablo Pena-Martinez (Lund) har undersökt om interleukin 4 (IL4) har antileukemisk aktivitet via immunförmedlade mekanismer i en in vivo murin modell av AML driven av MLL-AF9-fusionsgenen. Även om IL4 starkt hämmade leukemiutvecklingen hos immunkompetenta möss minskade effekten hos immundefekta möss, vilket visar att den antileukemiska effekten av IL4 in vivo är beroende av värdens immunsystem. Med hjälp av flödescytometrisk analys och immunhistokemi avslöjades att den antileukemiska effekten av

IL4 sammanföll med en expansion av F4/80 + -makrofager i benmärg och mjälte. För att klargöra om denna makrofagexpansion var ansvarig för den antileukemiska effekten, utarmades makrofager in vivo med klodronat-liposomer. Makrofagutarmning eliminerade den antileukemiska effekten av IL4, vilket visade att makrofager medierade IL4-inducerad avdödande av leukemiceller. Dessutom förstärkte IL4 murin makrofagmedierad fagocytos av leukemiceller in vitro. Global transkriptomisk analys av makrofager avslöjade

en anrikning av signaturer associerade med alternativt aktiverade makrofager och ökad fagocytos vid IL4-stimulering. I synnerhet inducerade IL4 samtidigt Stat6-beroende uppreglering av CD47 på leukemiceller, vilket undertryckte makrofagaktivitet. I överensstämmelse med detta resultat gav en kombination av CD47-blockad med IL4-stimulering makrofagförmedlad fagocytos av leukemiceller. Således har IL4 två motverkande roller vid reglering av fagocytos hos möss; förbättrad makrofagmedierat avdödande av

leukemiceller, men också induktion av CD47-uttryck som skyddar målceller från överdriven fagocytos. Dessa data tyder på att kombinerade

strategier som aktiverar makrofager och blockerar CD47 har terapeutisk potential vid AML (IL4 promotes phagocytosis of murine leukemia

cells counteracted by CD47 upregulation, Haematologica 2021 May 6 Online ahead of print).

Aplastisk anemi

Eva Hellström-Lindberg

(Stockholm) har medverkat i en studie från forskare från Finland, USA och Japan där mutationsprofiler för T-celler vid AA undersökts i panel med 2533 gener. CD4 + och CD8 + T-celler från 24 AA-patienter sekvenserades och resultaten jämfördes med 20 friska kontroller och helexomsekvensering av 37 patienter med AA. Somatiska varianter var vanliga både hos patienter och friska kontroller men

anrikade i AA-patienternas CD8 + T-celler. De flesta mutationer involverade JAK-STAT- och MAPK-signalvägarna. Mutationsbördan var associerad med CD8 + T-cellklonalitet, bedömd med T-cellreceptor beta-sekvensering. För att förstå effekten av mutationer utfördes encells-sekvensering av AA-patienter som bär STAT3 eller andra mutationer i CD8 + T-celler. STAT3-muterad klon var cytotoxisk, tydligt urskiljbar från andra CD8 +

T-celler och försvagades genom framgångsrik immunsuppressiv behandling. Resultaten tyder på att somatiska mutationer i T-celler är vanliga, associerade med klonalitet och kan förändra T-cellfenotyp, vilket motiverar ytterligare undersökning av deras roll i patogenesen av AA (Lundgren S et al. Somatic mutations in lymphocytes in patients with immune-mediated aplastic anemia, Leukemia 2021;35:1365-1379).

Covid

Egle Kvedaraite (Stockholm) har studerat dendritiska celler (DC) och monocyter, avgörande förmedlare av medfödda och adaptiva immunsvår under virusinfektion, men där felriktade svar från dessa celler kan bidra till immunopatologi. I detta arbete utfördes en högdimensionell flödescytometri-analys med fokus på mononukleär fagocytlinjer (MNP) hos SARS-CoV-2-infekterade patienter med måttlig och svår COVID-19. resultaten tillhandahåller en djup och omfattande karta över MNP-landskapet vid

COVID-19. En omfördelning av monocytsubgrupper mot intermediära monocyter och en allmän minskning av cirkulerande DCs observerades som svar på infektion. Allvarlig sjukdom sammanföll med uppkomsten av monocytiska myeloid-härledda suppressorcellliknande celler och en högre frekvens av pre-DC2. Vidare var fenotypiska förändringar i MNP och deras sena prekursorer cellinjespecifika och associerade antingen med det allmänna svaret mot SARS-CoV-2 eller

svårighetsgrad av infektionen. Detta inkluderade ett interferonavtryck i DC1 som observerades hos alla patienter och ett minskat uttryck av den co-inhibitoriska molekylen CD200R i pre-DC, DC2 och DC3-subgrupper hos svårt sjuka patienter. Slutligen avslöjades att MNP-profilen ensam pekade på ett kluster av icke-överlevande patienter (Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity, Proc Natl Acad Sci U S A 2021 Feb 9;118(6):e2018587118).

KML

Hjalmar Flygt (Uppsala) har i en retrospektiv studie med det svenska KML-registret som bas undersökt

TKI-avbrott i en populationsbaserad miljö. Av 584 patienter som diagnostiserats med KML i kronisk

fas 2007-2012 hade 548 utvärderbar information om TKI-utsättning. Efter en medianuppföljning på nio år från

diagnos avbröt 128 patienter (23 %) sin TKI-behandling (≥ 1 månad) på grund av att djupt molekyllärt svar (DMR) och 107 patienter (20 %) avslutade sin behandling på grund av andra orsaker (biverkningar, allogen stamcellstransplantation, graviditet etc). Bland dem som slutade behandling i DMR återstartade 49 % TKI-behandling efter en mediantid av 4,8 månader. Sammanlagt avbröt

38 patienter TKI i en klinisk studie och 90 utanför studie. Efter 24 månader hade 41,1% av patienterna som avbröt behandlingen utanför en studie på nytt TKI-behandling. TKI-behandling före stopp var längre och andelen behandlade med andra generationens TKI något högre utanför studier, vilket möjligen påverkade det kliniska resultatet. Sammanfattningsvis

visar arbetet att TKI-avbrott vid KML behandling i klinisk praxis är vanligt och genomförbart och kan vara lika framgångsrikt som när det utförs inom en klinisk prövning (Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials - data from the population-based Swedish chronic myeloid leukaemia registry, Br J Haematol 2021;193:915-921).

Lymfom

Sara Ekberg (Stockholm) har identifierat 3548 kurativt behandlade DLBCL-patienter i Sverige diagnostiserade mellan 2007 och 2014 och 35474 matchade lymfomfria kontroller. Förekomsten, egenskaperna och utfallet av akut hjärtinfarkt (AMI) bedömdes med hjälp av populationsbaserade register upp till 11 år efter diagnos. Sammantaget observerades en ökad frekvens av AMI med 33 % bland DLBCL-patienter jämfört

med allmänheten (HR: 1,33, 95 % KI: 1,14-1,55). Ökningen var högst under det första året efter diagnos och minskade efter två år. Hög ålder, manligt kön och comorbiditet var de starkaste riskfaktorerna för AMI. Äldre patienter (> 70 år) med lindriga komorbiditeter (dvs. högt blodtryck eller diabetes) hade 61 % högre AMI-frekvens än kontroller (HR: 1,61, 95 % KI: 1,10-2,35), medan motsvarande ökning var 28 % för patienter med allvarliga

comorbiditeter (HR: 1,28, 95 % KI: 1,01-1,64). Bland yngre patienter (≤ 70 år) var en kortvarig ökning av AMI risken begränsad till de med allvarliga comorbiditeter. Det noterades ingen skillnad i AMI-egenskaper, farmakologisk behandling eller 30-dagars överlevnad bland patienter och kontroller (Myocardial infarction in diffuse large B-cell lymphoma patients - a population-based matched cohort study, J Intern Med 2021 May 18 Online ahead of print).

Kristina Noring (Stockholm) har intresserat sig för det faktum av CAR-T-cellsbehandling och bispecifika antikroppsterapier sannolikt kommer att kräva en omprövning av rollen för ASC) vid lymfom. Däröfr undersöktes värdet av PET/CT före ASCT. Alla 521 patienter transplanterade för lymfom 1994-2019 vid Karolinska universitetssjukhuset inkluderades, varav 497 konditionerades med BEAM. Resultaten förbättrades under tre kalenderperioder 1994-2004, 2005-2014, 2015-2019 med en 2-årig OS på 66, 73 respektive 83 % ($p = 0,018$). NRM vid 100 dagar under de tre perioderna var 9,8, 3,9 respektive 2,9 %. OS-förbättringen

mellan 1994 och 2004 och 2005-2014 berodde på lägre NRM ($p = 0,027$), men det stora framsteget i OS från 2015 åtföljdes inte av en signifikant minskning av NRM ($p = 0,6$). Andelen PET/CT som bedömning före ASCT ökade också över tiden: 1994-2004 2 %; 2005-2014 24 % och 2015-2019 60% ($p < 0,00005$). PE /CT-CR observerades hos 77 % och metaboliskt aktiva partiella svar (PET/CT-PR) hos 23 %. PET/CT-CR var en prediktor för överlevnad i hela patientgruppen ($p = 0,0003$), och även i delpopulationerna av aggressiva B-cellslymfom ($p = 0,004$) och perifera T-cellslymfom ($p = 0,024$). Tvåårig

OS och PFS för patienter i PET/CT-CR var vid refraktärt/relapserandet aggressivt B-cellslymfom 87 respektive 75 % och vid perifert T-cellslymfom 91 respektive 78 %. Motsvarande siffror vid PET/CT-PR var 43 och 44 % respektive 33 och 33%. Patienter med solitära PET CT-positiva lesioner visade acceptabelt resultat med ASCT följt av lokal strålterapi (2-årig OS/PFS 80 %/60 %). CT var mindre diskriminerande. Resultatet var sämre efter BEAC jämfört med BEAM-konditionering. Gruppens slutsats är att det förbättrade resultatet återspeglar bättre, PET/CT-baserad, identifiering av patienter som bör gå till ASCT.

Patienternas utmärkta överlevnad vid PET/CT-CR indikerar att ASCT bör förbli en del av standardbehandlingen för lymfom

(The value of complete remission according to positron emission tomography prior to autologous stem cell transplantation in lymphoma:

a population-based study showing improved outcome, BMC Cancer 2021;21:500).

Amal Abu Saaba (Uppsala) har försökt avgöra om uppnåendet av EFS24 vid DLBCL påverkade total överlevnad (OS). Gruppen har jämfört OS med en ålders- och könsmatchad befolkning, analyserade andra faktorer som påverkar OS och granskade dödsorsakerna. Data samlades in från det svenska cancerregistret och från enskilda patientjournaler.

1169 vuxna patienter från fem län mellan åren 2001 och 2014 inkluderades. Medianåldern var 64,6 (18-91) år, 56,6 % var män och medianuppföljningen var 82,3 månader. Mer än två tredjedelar av patienterna (n = 837, 71,6%) uppnådde EFS24, varav 190 (22,7 %) dog under uppföljningen. Lymfom (20 %), hjärt-kärlsjukdom (22,4 %) och maligniteter (16 %) var bidragande dödsorsaker. Patienter

i åldern < 60 år hade en OS som matchade populationen. I multivariat analys påverkade OS efter EFS24 jämfört med standardpopulationen endast av ålder > 60 år (Age is the most important predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma patients achieving event-free survival at 24 months: a Swedish population-based study, Br J Haematol 2021 May 5 Online ahead of print).

May Sadik (Göteborg) utvecklar en artificiell intelligens (AI) -baserad metod för detektion av fokalt skelett/benmärgsupptag (BMU) hos patienter med Hodgkins lymfom (HL) som genomgår stadiedelning med FDG-PET/CT. Resultaten av AI i en separat testgrupp jämfördes med tolkningar av oberoende läkare. Skelettet och benmärgen undersöktes med hjälp av ett neuralt nätverk. Utbildningen av AI baserades på 153 obehandlade

patienter. Benupptag signifikant högre än genomsnittligt BMU markerades som onormalt, och ett index, baserat på det totala kvadratiske onormala upptagningset, beräknades för att identifiera fokalt upptag. Patienter med ett index över en fördefinierad tröskel tolkades som att de hade fokalt upptag. Som testgrupp inkluderades retrospektivt 48 obehandlade patienter med biopsibevisad HL som hade genomgått en stadiedelning med FDG-PET/CT mellan 2017-

2018. Tio läkare klassificerade de 48 fallen avseende fokalt skelett/BMU. Majoriteten av läkarna instämde med AI i 39/48 fall (81 %) angående fokalt skelett/benmärgsengagemang. Inter-observatörsöverenskommelsen mellan läkarna var måttlig, kappa 0,51 (intervall 0,25-0,80; Artificial intelligence could alert for focal skeleton/bone marrow uptake in Hodgkin's lymphoma patients staged with FDG-PET/CT, Sci Rep 2021;11:10382).

Daniel Tesfa (Stockholm) har studerat mekanismer för sent debuterande neutropeni (LON) efter behandling med rituximab. En fallkontrollanalys av en potentiell kohort av 169 utvärderbara konsekutiva rituximab-behandlade NHL-patienter användes för att bedöma cytokiner som är involverade i neutro- och lymfopoes (G-CSF, SDF1, BAFF, APRIL) och inflammation (CRP) som möjliga LON-

mekanismer. Femton patienter (9 %) utvecklade LON (ANC <0,5 G/L i perifert blod (PB), alla med markant utarmning av CD20 + B-lymfocyter i benmärg. De jämfördes med 20 matchade NHL-kontroller utan LON. Vid starten av LON noterades signifikant högre G-CSF- och BAFF-nivåer i PB (p = 0,0004 respektive 0,006), liksom CRP-stegring, jämfört med kontroller. Dessa G-CSF- och

BAFF- och de flesta CRP-värden återvände till nivåerna för kontrollerna i prover efter LON. G-CSF (men inte BAFF) förändringar korrelerade till CRP-stegring (men inte till ANC-nivåer). BAFF-nivåer korrelerade signifikant till absoluta monocytantal och antla stora granulära lymfocyter i PB (men inte till ANC-, G-CSF- eller CRP-värden). Inga förändringar av SDF1- eller APRIL-nivåer

noterades. Varken LON-fall eller kontroller uppvisade anti-neutrofila autoantikroppar. Sammantaget var LON hos NHL-patienter tidvis relaterade till övergående ökning

av G-CSF och BAFF-koncentrationer, vilket tyder på att dessa neutro- och lymfopoes-tillväxtfaktorer spelar en roll i uppkomsten av rituximab-inducerad LON, och att inflammation kan vara

en utlösande faktor för G-CSF-produktion under LON (The role of BAFF and G-CSF for rituximab-induced late-onset neutropenia (LON) in lymphomas, *Med Oncol* 2021;38:70).

Mastocytos

Hans Hägglund (Stockholm) har publicerat en fallrapport som beskriver direkta bevis för transplantat-versus-mastocytoseffekt av donatorlymfocytinfusioner hos en patient med systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasm (SM-AHN). En 53-årig kvinnlig patient genomgick en allogen stamcellstransplantation efter

konventionell induktionsbehandling för transformerad AML efter polycytemi vera. Efter 6 års remission av AML och PV utvecklade patienten aleukemisk mastocelleukemi och JAK2-positiv myeloproliferativ neoplasm (SM-AHN). Man kunde uppnå en ihållande fullständig remission av SM-AHN som varat i 6 år med endast donatorlymfocytinfusioner i en bild

av blandad chimerism. Patienten är fortfarande i ett bra kliniskt tillstånd och remission. Denna patient är, såvitt gruppen vet, det första fallet som bevisar en transplantat-versus-mastocytoseffekt av DLI (Graft-versus-mastocytosis effect after donor lymphocyte infusion: Proof of principle, *Eur J Haematol* 2021;106:290-293).

MDS

Johanna Ungerstedt och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har medverkat i en retrospektiv kohortstudie, där data hämtades från 38 centra i USA och Europa. 949 konsekutiva patienter som diagnostiserats med KMML och terapi inkluderades. Patienterna grupperades enligt initial behandling med hydroxyurea, hypometylerande medel eller intensiv kemoterapi och stratifierades efter risk enligt sprängantal, fransk-amerikansk-brittisk subtyp, CPSS, WHO 2016-undertyp och behörighetskriterierna i DACOTA-studien. Medianuppföljningen var 23,4 månader (IQR 11,5-42,3) från

diagnosen och 16,2 månader (6,6-31,6) från första linjens behandling. 412 av 949 patienter (43 %) fick hypometylerande medel som första behandling, 391 (41 %) hydroxyurea och 83 (9 %) intensiv kemoterapi. Justerad median total överlevnad för patienter behandlade med hydroxyurea kontra hypometylerande medel var 15,6 månader jämfört med 20,7 månader ((HR 1,39, $p = 0,0002$) och 14,0 månader mot 20,7 månader (HR 1,55, $p = 0,0027$) för de som behandlats med intensiv kemoterapi kontra hypometylerande medel. Hos patienter med myeloproliferativ KMML var total medianöverlevnad 12,6

månader jämfört med 17,6 månader (HR 1,38, $p = 0,0027$) för patienter som behandlats med hydroxyurea kontra hypometylerande medel och 12,3 månader mot 17,6 månader (HR 1,44, $p = 0,040$) för intensiv kemoterapi kontra hypometylerande medel. Hypometylering gav inte en övergripande överlevnadsfördel för patienter som klassificerats som lågrisksjukdom, dvs <10% blaster, CMML-0 eller CPSS med lägre risk (Pleyer et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study, *Lancet Haematol* 2021;8(2):e135-e148).

Myelom

Magnus Björkholm, **Ingemar Turesson** med flera svenska forskare har deltagit i en

studie med syfte att bestämma riskfaktorer för utveckling av AML/MDS hos patienter med MM. Alla

patienter som diagnostiserats med MM i Sverige från 1 januari 1958 till 31 december 2011 identifierades.

Totalt fick 26627 patienter diagnosen MM under studietiden. Av dessa utvecklade 124 patienter (0,5 %) en efterföljande AML/MDS. För varje patient med MM och en efterföljande AML/MDS-diagnos valdes slumpmässigt en matchad (ålder, kön och datum för MM-diagnos) MM-patient utan en andra malignitetsdiagnos. Den kumulativa exponeringen för melfalan var signifikant högre (OR = 2,8, 95% KI 1,7-5,2; $p < 0,001$) bland fallen

(median 988 mg; IQR 644-1,640) jämfört med kontroller (median 578 mg; IQR 360-967). Mediantiden till AML/MDS-utveckling var 3,8 år (IQR 2,8 - 5,8). Risken för AML/MDS förändrades inte statistiskt av M-proteinisotyp, anemi, njursvikt, hyperkalcemi, lytiska bensador eller strålbehandling. Således ökar kumulativa doser av alkylarabehandling med melfalan den efterföljande risken för att utveckla AML/MDS hos

patienter med MM. Med tanke på förbättrad överlevnad hos MM-patienter under det senaste decenniet är framtida studier viktiga för att bättre definiera långsiktiga risker (Jonsdottir G et al. Cumulative exposure to melphalan chemotherapy and subsequent risk of developing acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with multiple myeloma, Eur J Haematol 2021 May 9 Online ahead of print).

Laura Duran-Lozano

(Lund) rapporterar en helgenomsassocieringsstudie av 5320 MM fall och 422289 kontroller från fyra nordiska populationer och har hittat en ny MM-riskvariant vid SOHLH2 vid 13q13,3 (riskallelfrekvens =

3,5%; oddskvot = 1,38; $p = 2,2 \times 10^{-14}$). Denna gen kodar för en transkriptionsfaktor involverad i gametogenes som normalt endast uttrycks svagt i plasmaceller. Associationen representeras av 14 varianter. Bland dessa mappar rs75712673 till en genomregion med öppet kromatin i plasmaceller

och uppregerar SOHLH2 i denna celltyp. Dessutom påverkar rs75712673 transkriptionsaktivitet i luciferasanalyser och visar en kromatinloop interaktion med SOHLH2-promotorn (Germline variants at SOHLH2 influence multiple myeloma risk, Blood Cancer J 2021;11:76).

Ola Landgren

 (New York) har i en Fas II studie rekryterat patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom registrerades mellan 1 oktober 2018 och 15 november 2019. Medianuppföljningen från behandlingsstart var 20,3 månader. Åtta 28-dagars cykler med karfilzomib, 20/56 mg/m² (dag 1, 8 och 15); lenalidomid 25 mg dag 1-21; dexametason 40 mg varje vecka, oralt eller intravenöst (cykel 1-4) och 20 mg efter cykel 4; och intravenöst daratumumab, 16 mg/kg (dag 1, 8, 15 och 22 i cykel 1-2; dag 1 och 15 i cykel 3-6, och dag 1 i cykel 7 och 8). Den primära

slutpunkten var frekvensen av MRD i frånvaro av högdos kemoterapi med melfalan och autolog hemopoietisk celltransplantation. Fyrtio utvärderbara patienter inkluderades, medianålder 59 år (30-70 år); 25 (61 %) var kvinnor och 20 (49 %) hade högriskmyelom. Den primära slutpunkten MRD-negativitet i benmärgen med 10-5 känslighet uppnåddes hos 29 av 41 patienter (71 %) och därför ansågs studien vara framgångsrik. Mediantiden till MRD-negativitet var 6 cykler (intervall 1-8 cykler). ORR var 100% (41 av 41 patienter) VGPR uppnåddes hos 95 % (39 av 41

patienter). Efter 11 månaders medianuppföljning var 1-års PFS 98 % och OS 100 %. Vanligaste (≥ 2 patienter) grad 3 eller 4 biverkningar var neutropeni (12 patienter [27 %]), utslag (4 patienter [9 %]), lunginfektion (3 patienter [7 %]) och ökad nivå av alaninaminotransferas (2 patienter [4 %]); Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial, JAMA Oncol 2021 Apr 15 Online ahead of print).

Malin Hultcrantz

 (New York) har också i ett multicenterarbete

undersökt helgenoms-sekvensprofilen (WGS) för

18 personer med MGUS och jämfört dem med de från 14

SMM och 80 MM patienter. Studien visar att fall med ett icke-progressiv, kliniskt stabilt myelomprekursorstillstånd (n = 15) kännetecknas av senare debut under patientens liv och av frånvaron av myelomdefinierande

genomiska händelser såsom kromotripsis, specifiak insertioner, mutationer i drivergener, aneuploidi och APOBEC-mutationsaktivitet. Dessa data ger bevis för att WGS kan användas för att känna igen två biologiskt och kliniskt distinkta

prekursorstillstånd som antingen är progressiva eller stabila (Oben B et al. Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities, Nat Commun 2021;12:1861).

Transplantation

Mattias Carlsten (Stockholm) har tillsammans med andra centra genomfört en prospektiv fas 2-studie för att bedöma resultatet av en allogen transplantationsregim som samtidigt infunderade en enda navelsträngsblod (UCB) -enhet tillsammans med CD34 + -selektade celler från en haploidentisk släkting. 29 SAA-patienter[inklusive 10 som utvecklats till MDS genomgick haplotransplantation, medianålder 20 år, 97 % uppvisade neutrofilåterhämtning

(median 10 dagar) och 93 % hade trombocytåterhämtning (median 32 dagar) . Tidig myeloid rekonstituering kom från haplo-givaren och ersattes gradvis med hållbar engraftment från UCB hos de flesta patienter. Den kumulativa förekomsten av akut grad II-IV och kronisk GVHD var 21 respektive 41 %. Med en medianuppföljning på 7,5 år var total överlevnad 83 % och GVHD/återfallsfri överlevnad 69 %. Patient- och transplantationsrelaterade faktorer hade ingen inverkan på

engraftment och överlevnad, även om transplantationer med haplo-versus-cord KIR ligand-inkompatibilitet hade försenad cord rekonstitution. Studie visar på ett alternativ för patienter med refraktär SAA och hypoplastisk MDS som saknar HLA matchad donator (Childs RW et al. Combined haploidentical and cord blood transplantation for refractory severe aplastic anaemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome, Br J Haematol 2021 May 15 Online ahead of print).

Per Ljungman (Stockholm) har medverakt i en retrospektiv analys från EBMT av 215 patienter som genomgick en andra allo-HCT för myelom mellan 1994 och 2017, 159 för återfall och 56 för transplantatsvikt. I gruppen med återfall var total överlevnad (OS) 38 % (30-46 %) vid 2 år och 25 % (17-32 %) vid 5 år. Patienter som hade ett HLA-identiskt syskon (HLAid-Sib) som donator för sin första och andra transplantation hade överlägsen OS (5 års OS: HLAid-Sib/HLAid-Sib: 35 % (24-46 %); Övriga 9 % (0 -17 %), p <0,001). Det noterades en signifikant högre förekomst av akut grad II-IV GvHD hos de patienter

som också hade utvecklat GvHD efter deras initiala HLA-identiska syskon allo-HCT (HLAid-Sib/HLAid-Sib: 50 % (33-67 %); Övrigt 22 % (8-36 %), p = 0,03). Längre tid i motsats till mindre än 2 år mellan transplantationer var associerad med överlägsen 5-års OS (31 % (21-40 %) jämfört med 10 % (1-20 %), p = 0,005). I multivariatanalys gav konsekutiva HLA-identiska syskondonatortransplantationer en signifikant OS-fördel (0,4 (0,24-0,67), p <0,001). I gruppen som transplanterats en andra gång pga rejektion var OS 41% efter 2 år (Hayden PJ et al. Second allogeneic transplants for multiple myeloma:

a report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party, Bone Marrow Transplant 2021 May 11 Online ahead of print).

Red.



SARCLISA[®]
(isatuximab)

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**}

Läs mer på Sarclisa.se


* 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 recidiverande 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.



Hoppas att vi
får möjligheten
att i ses i Lund



IFHub.se

– samlingsplatsen om invasiva svampinfektioner

IFHub.se riktar sig till svensk sjukvårdspersonal som söker aktuell information om invasiva svampinfektioner och webbplatsen är ett initiativ av Gilead Sciences Sweden. Här finns bland annat rådande behandlingsriktlinjer, länkar till kommande kongresser och möten, samt en samling med vetenskapliga artiklar inom området. Du kan också hitta specifik produktinformation kring **AmBisome liposomal** (amfotericin B). Välkommen till IFHub.se och glöm inte att skriva upp dig för att få fortlöpande nyheter om uppdateringar.

IFHub.se

- Guidelines
- Patientfall

- Artiklar
- Filmer

- Produktinformation
- Intressanta länkar

REFERENCE:

1. AmBisome® liposomal Summary of Product Characteristics, Sweden. May 2020.

AmBisome® liposomal (amfotericin B in kapslat 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 nefrotoxiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Samtidig administrering med kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika kan förstärka hypokalemi. AmBisome 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

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2021		
8-11/9	Int myeloma workshop	Wien
17-20/9	iwCLL	Virtuellt
23-26/9	Int conference MDS	Virtuellt
6-7/10	SFH Fortbildningsdagar	Lund
29/11-1/12	Nordiskt koagulationsmöte – obs ändrat datum	Tylösand
3-7/12	ASH	Atlanta + virtuellt
2022		
19-23/3	EBMT	Prag
9-12/6	EHA	Wien
3-7/12	ASH	tba
Studiegruppsmöten		
2021		
15/9	Svenska MPN gruppen	Virtuellt
22/9	Svenska lymfomgruppen	Virtuellt
11/11	Svensk-Norska BMT gruppen	Arlanda
15/11	Svenska KLL gruppen	Tv virtuellt
18-19/11	Nordiska MDS gruppens höstmöte	Sigtuna
2022		
20-21/1	Svenska AML gruppen	Sigtuna
19-20/5	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn
ST-kurser		
2021		
4-6/10	Aggressiva lymfom	Lund
15-17/11	Myeloisk patologi	Huddinge sjukhus

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

Ett flertal möten kan komma att antingen ställas in eller genomföras virtuellt. Vi uppdaterar kalendariet på hemsidan så fort besked kommer.

För deltagande i möten utomlands ex myelommötet i Wien och ASH krävs bevis på Covidvaccination, genomgången infektion eller negativt aktuellt pcr test. I Wien kommer du även att få genomgå avgiftsfritt Covidtest första dagen på kongressen. Håll dig uppdaterad om vad som gäller om du skall resa.

