

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2021 årgång 33

SFH verksamhetsplan
Fortbildningsdagarna
Årets avhandling
Forskning i VG-region



BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé.

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, benmargssuppression 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: 07/2021.**

▼ 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

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@profilerä.se

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

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

Franz Rommel (ordförande elect)
Universitetssjukhuset i Linköping
E-post: Franz.Rommel(a)regionostergotland.se

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

Emma Bergfelt Lennmyr (sekreterare elect)
Akademiska Sjukhuset Uppsala
E-post: emma.bergfelt.lennmyr(a)akademiska.se

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

Thomas Silfverberg (skattmästare elect)
Falu lasarett
E-post: thomas.silfverberg(a)regiondalarna.se

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

Magdalena Kättström (övrig ledamot)
Universitetssjukhuset Örebro
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
Protokoll årsmöte	9
Verksamhetsberättelse	11
SFH:s nya styrelse	15
Verksamhetsplan 2021-22	17
Kalendarium	19
Chefsreflexion om SFH:s enkät	21
Rapport från fortbildningsdagarna	23
Årets avhandling	33
Årets utbildningsinsats	40
ST	41
Skapande fritid	43
Rapport från MPN registret	46
Uppdaterade vårdprogram	50
Forskning i Västra sjukvårdsregionen	51
Aktuella artiklar	58





Introducing a new player in ITP

Daily, oral TPO-RA* with no food-type restrictions¹

Doptelet® (avatrombopag) is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins)¹ – offering several benefits:

- Doptelet® patients achieved a median of 12.4 cumulative weeks at or above target platelet levels ($\geq 50 \times 10^9/L$) without rescue therapy.²
- Tolerability similar to placebo, with no association with hepatotoxicity in clinical trials.¹⁻⁵
- The simplicity of oral treatment with no food-type restrictions.^{1,2}

* TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.

Referenser: 1. Doptelet produktresumé, www.fass.se, 03/2021. 2. Jurczak W, *et al.* Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183(3):479-90. 3. Bussell JB, *et al.* A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014; 123(25):3887-94. 4. Terrault N, *et al.* Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018; 155(3):705-18. 5. Terrault N, *et al.* Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol.* 2014; 61(6):1253-9.

Doptelet® (avatrombopag) ▼, ATC-kod: B02BX08 Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk. Rx, (F). Blisterförpackning 20 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Doptelet är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. Doptelet är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunoglobuliner). För denna indikation ingår Doptelet i förmånssystemet. För fullständig information vid förskrivning se www.fass.se. Senaste översyn och uppdatering av SPC: 31 mars 2021. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08-697 20 00, www.sobi.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, Telefon 08-697 20 00 www.sobi.se.

Ledare



I oktober kunde äntligen SFH:s fortbildningsdagar äga rum fysiskt, om än med vissa säkerhetsåtgärder. På mötet valdes nya styrelseledamöter. Franz Rommel (Linköping) är ordförande elect, Emma Lennmyr (Uppsala) sekreterare elect, och Thomas Silfverberg, (Falun) skattmästare elect. Valen säkerställer att den nuvarande styrelsens mycket omfattande och imponerande arbete kommer att drivas framgångsrikt vidare. Vi är många hematologer i landet som är skyldiga vår styrelse ett stort tack för det fina arbetet. I verksamhetsberättelsen ser du vad som utträttats det gångna året, och efter styrelseinternat finns en färsk verksamhetsplan för det kommande året. Petr Stanek (Lund) bidrar med en sammanställning av årets dagar för de som ej kunde närvara. I Lund utdelades också priset Årets utbildningsinsats ut för första gången till Emma Ölander från Sundsvall, SFH gratulerar.

I Lund erhöll Maria Jassinskaja från Lund priset Årets avhandling. Bedömningskommittén konstaterade att "ämnet för avhandlingen "Molecular and Functional Dynamics of Hematopoietic Progenitor Cell Fate Under Ontogeny" har ett högt nyhetsvärde och tydliga indirekta kliniska implikationer. Den experimentella uppsättningen genom hela avhandlingen är mycket avancerad och omfattar djup molekylärbiologi, omfattande bioinformatik samt uppdaterade funktionella analyser, inklusive mycket intressanta djurmodeller". Maria beskriver fynden i sin avhandling i detta nummer. SFH kan bara hålla med kommittén att avhandlingen håller en extremt hög klass och jag rekommenderar verkligen alla att ta del av den, liksom övriga nominerade avhandlingar.

Lars Möllgård (Göteborg) har sammanställt en omfattande och mycket varierad forskning som bedrivs i VG regionen. Återigen ser vi framgångsrika samarbeten mellan hematologer och andra specialiteter och olika prekliniska institutioner, ett klart framgångskoncept dessa dagar. I nästa nummer avslutas denna artikelserie med forskningen i Södra sjukvårdsregionen.

Lars delger oss också sina chefsreflexioner över resultaten i arbetsmiljöenkäten. Bilden påminner om resultaten i enkäten, medarbetarna upplever att det är ett alltför högt tempo i den kliniska vardagen och känslan av att inte hinna med sitt arbete är påtaglig för många. Samtidigt känner man att arbetet har en stor meningsfullhet och det finns en god kollegial sammanhållning. Förutom arbete med optimala resurser och förändrade arbetssätt har Sahlgrenska provat på att jobba med s k reflektionsgrupper där en handfull läkare får träffa en helt utomstående person, i deras fall en person som är både socionom och leg. psykoterapeut, för att reflektera över det som man möter, berörs av, funderar över och brottas med i sin kliniska vardag. Resultatet visade att deltagarna upplevde en lägre grad av utmattning, mådde bättre och kände sig mindre stressade. De upplevde även en ökad delaktighet, kände att de fått ett ökat stöd i arbetet och större möjlighet att utvecklas. Ett bra tips för andra enheter att ta efter.

Covidpandemin påverkar fortfarande våra patienter på ett påtagligt sätt. Anders Österborgs forskargrupp har publicerat intressanta data från sin KLL kohort. Glädjande noterades att om man jämför månad 1-6 mot månad 7-13 i pandemin minskade dödsfall numeriskt från 32 % till 18 %, IVA-intag från 37 % till 15 % medan sjukhusvistelser förblev frekventa (86 % mot 71 %). I ett internationellt samarbete bekräftades nyttan av remdesivir och dessutom påvisades intressanta OS fördelar associerade med konvalescent plasma, samt en negativ inverkan av kortikosteroider som gav signifikant sämre OS hos inlagda patienter. En besvärande aspekt av pandemin har precis annonserats av ASH inför mötet i december i Atlanta. Om man trots vaccination insjuknar på plats krävs 14 dagars karantän i USA, något ingen vill uppleva. Dock har ASH skrivit kontrakt med en sk "medical evacuation service" som ordnar hemresa i privat jetplan (!) till det låga priset av 400 USD. Så om du har tankar på att resa fysiskt till mötet, se till att teckna denna försäkring.

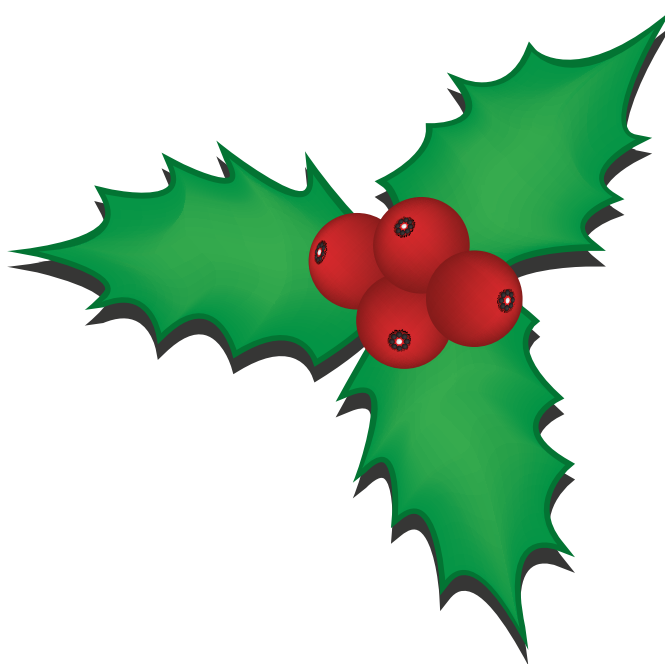
För kongresser/kurser 2022 kommer SFH med sista ansökningsdag i februari respektive augusti utlysa resestipendier. Stipendierna går att söka även för digitalt deltagande. Dessutom tillkommer utökade resestipendium till EHA där fem ST-läkare åker tillsammans med lika många mentorer och gemensamt bevakar olika ämnesområden. Vi hoppas på många sökande, annonser finns i detta nummer.

Vår serie om en skapande fritid går vidare med Thomas Erger från Linköping som beskriver sin kampkonst laido. Thomas har berättat att alla som har tränat ett tag har blött på sina svärd för sporten, det hör till. Men detta låter bara blodigt, läs gärna hur målet med träningen för Thomas är *Muga Mushin*, att vara utan själv och utan tanke, ett sinne lugnt som vatten.

Förutom detta bjuder vi på en rapport från MPN registret av Erik Ahlstrand (Örebro), uppdaterade vårdprogram och aktuella forskningsartiklar.

SFH och undertecknad önskar alla en trevlig läsning, God Jul och ett riktigt Gott Nytt År

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se





- för vuxna patienter med primär ITP som svarat otillräckligt på inledande behandling med kortikosteroider och immunglobuliner

Nplate® (romiplostim) Rx, ATC-kod: B02BX04. Pulver till injektionsvätska, lösning 125 µg, avsedd för barn (EF). Pulver till injektionsvätska, lösning 250 µg, 500 µg omfattas idag av läkemedelsförmånerna för vuxna patienter

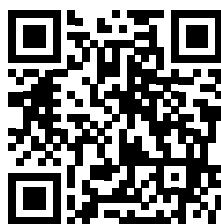
Indikationer: Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

Nplate är indicerat för behandling av kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn från 1 års ålder som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot proteiner som härrör från *E. coli*. Amgen Jan 2021.

För mer information, läs produktresumé på www.fass.se

Skanna om du vill ta emot e-post från Amgen angående framtida aktiviteter, vetenskapliga uppdateringar och produktinformation som kan vara relevant för din verksamhet.



https://cloud.amgenmail.eu/se_consent

AMGEN®

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

SE-NPL-1021-00001 | Oktober 2021

Redo för vinter!

Dagarna blir kortare, klockan visar vintertid och längst Norrlandskusten har den första snön gett sig till känna. I vanliga fall behöver jag ta sats mentalt för att möta den mörka delen av året. Planera för aktiviteter och förbereda mig. Det brukar kännas gruvsamt. Det brukar kännas tungt.



I år är det annorlunda. Med lättade covidrestriktioner blir det stundande mörkret lättare att omfamna. Vardagar med fysiska möten, studenternas återkomst och bokade teaterbiljetter får mig att se fram emot vintern med pirrig förväntan.

För föreningsarbetet har de lättade restriktionerna också inneburit en bra start på hösten! Med klokskap och i något reducerat format kunde utbildningsdagarna genomföras i Lund. Det kändes nästan som vanligt när vi kunde njuta av föreläsningar IRL, diskussioner och spontana samtal över en kopp kaffe. Stort tack till Lars Nilssons utbildningsutskott och till alla er som deltog och bidrog på olika sätt, i och utanför föreläsningssalarna. Stafettpinnen har nu lämnats till Anders Aldrin som välkomnar oss till Visby nästa år. Det ser vi verkligen fram emot.

Under utbildningsdagarna genomfördes föreningens årsmöte på sedvanligt sätt och en ny styrelse tog form. Per-Ola Andersson och Katarina Nordfjäll avtackades medan Franz Rommel, Emma Bergfelt Lennmyr och Thomas Silfverberg välkomnades in i styrelsearbetet. Kvar från förra året är undertecknad, Magdalena Kättström, Kajsa Jönsén, Cecilia Karlström och Johan Theander samt Maria Samuelsson som ständigt adjungerad för administrativt stöd.

Nyss hemkommen från styrelseinternat kan jag lova att det är en engagerad grupp som tar sig an det nya verksamhetsåret. Under ett par intensiva dagar vid Bottenhavets strand har vi bollat idéer och funderat på hur vi kan främja medlemmarnas intressen och hematologins utveckling.

En stor del av föreningens arbete handlar om att bibehålla en god verksamhet med hög kvalitet. Det idoga föreningsarbetet som återkommer år efter år och som kräver uthållighet, ansvar och engagemang. Under det gångna året har vi arbetat för att skapa hållbarhet i föreningens olika aktiviteter. Genom att utforma arbetsbeskrivningar med tydlig ansvarsfördelning hoppas vi skapa förutsättningar för att föreningens verksamheter ska kunna fortgå i sin högkvalitativa form. Detta arbete kommer att fortsätta.

När det gäller fort- och ST-utbildning hoppas vi kunna införa återkommande utbildning i digitalt format med fokus på "vardagshematologi".

Samtidigt har varje tid sina utmaningar och det speglar förstås arbetet i föreningen. Olika frågor kräver extra fokus. Vi hoppas att detta år inte kommer att präglas av pandemirelaterade frågor på samma sätt som året som gått utan att det åter ska finnas utrymme att tänka mer långsiktigt.

I år kommer vi att fokusera extra på benign hematologi samt jobba för att hitta ett strukturerat sätt att kontinuerligt arbeta med läkemedelsfrågor ur olika perspektiv. Under de gångna tio åren har stora satsningar gjorts på cancer och blodcancervård. Genom regionala cancercentrum i samverkan, RCC, har den maligna hematologin fått stöd att utveckla vårdprogram och processer. I det nationella systemet för kunskapsstyrning ligger cancerdiagnoserna väldefinierade och samlade under ett och samma nationella programområde, NPO. Det är viktigt att hitta en bra struktur för den benigna hematologin i den nationella kunskapsstyrningen, så att den får möjlighet att utvecklas på samma sätt. Hur föreningen kan stödja detta arbete blir en fråga att utveckla tillsammans med företrädare för aktuella diagnoser.

Sist men inte minst önskar vi fortsätta arbeta för ökad dialog med alla medlemmar. Vi vill att information ska nå ut på ett bra sätt i hela landet, att föreningens arbete ska vara känt och att det ska vara lätt att delge synpunkter, komma med idéer och kunna vara delaktig. Hur vi har tänkt jobba med detta och mycket annat kan du läsa om i verksamhetsplanen längre fram i tidningen.

För ett år sedan, i OHE nr 4, skrev jag

"I skrivande stund ökar smittspridningen av SARS-CoV-2 i Europa och i Sverige. För en timme sedan gick FHM ut med striktare rekommendationer för flera regioner".

Pandemin är inte över och dess konsekvenser kan vi bara ana men utgångspunkten och förutsättningarna inför vintern 2021 är på många sätt bättre.

Vinter, mörker och kyla – kom an!

Tillsammans är vi redo!

Maria Liljeholm

Ordförande

Protokoll Årsmöte SFH

7 oktober 2021, AF Borgen, Lund

- §1 Till mötets ordförande valdes Maria Liljeholm och till sekreterare valdes Johan Theander
- §2 Till justeringspersoner valdes Emma Öhlander och Helena Gustafsson.
- §3 Styrelsens verksamhetsberättelse presenterades och lades till handlingarna.
- §4 Det Ekonomiskt bokslutet för verksamhetsåret presenterades av skattmästare Kajsa Jönzen. Ekonomin är fortsatt god. Se separat bokslut.
- §5 Per Axelsson föredrog årets revisionsberättelse och styrelsen beviljades enhälligt an-svarsfrihet för det gångna verksamhetsåret. Se revisionsberättelse.
- §6 Till nya styrelseledamöter valdes enhälligt enligt valberedningens förslag:
Ordförande elect: Franz Rommel, Linköping (mandatperiod 1+2+1*år)
Sekreterare elect: Emma Lennmyr, Uppsala (mandatperiod 1+2år)
Kassör elect: Thomas Silfverberg, Falun (mandatperiod 1+3år)
*adjungerad "past-president" efter mandatperiodens utgång
- §7 Till revisorer för verksamhetsåret 2021/2022 valdes Per Axelsson, Helsingborg och Kristina Carlson, Uppsala.
- §8 Till valberedning verksamhetsåret 2021/2022 valdes enhälligt Gunnar Juliusson, Birgitta Lauri och Bertil Ugglå.
- §9 Till ledamöter att representera SFH vid Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling valdes Maria Liljeholm, Johan Theander och Magdalena Kättström.
- §10 Styrelsens förslag på stadgeändring, tillägg av §16, antogs enhälligt.
- §11 Årsavgiften beslutades vara oförändrad för verksamhetsåret 2021/2022, 400 kr.
- §11 Inga övriga frågor anmälda.
- §13 Nästa årsmöte beslutas ske torsdagen 6/10 i Visby.

Lund 211007

Maria Liljeholm
Ordf.

Johan Theander
Skr.

Emma Öhlander
Justeringsperson

Helena Gustafsson
Justeringsperson

Nylansering

LymfomInfo

*För dig som vill veta mer om lymfom
- oavsett om du är patient, anhörig,
vän eller vårdare.*

www.lymfominfo.se



Personen på bilden har inget med sammanhanget att göra

Verksamhetsberättelse för SFH

Verksamhetsåret 2020-10-01 till 2021-10-07

Medlemmar

Svensk Förening för Hematologi har för närvarande 652 medlemmar, varav 459 med fullt medlemskap (läkare), 136 är pensionärer och 57 med associerat medlemskap. Av våra associerade medlemmar har 46 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året bestått av Maria Liljeholm (ordförande), Johan Theander (sekreterare), Cajs Jönzén (skattmästare), Cecilia Karlström (yngre representant) Katarina Nordfjäll (ledamot), Magdalena Kättström (ledamot) samt Per-Ola Andersson (tidigare ordförande). Maria Samuelsson har under verksamhetsåret varit ständigt adjungerad till styrelsen för administrativt stöd, se nedan. Övriga personer med förtroendeuppdrag har adjungerats till styrelsemöten vid behov.

Årsmötet hölls 2020-10-01 digitalt via ZOOM på grund av rådande COVID-19 pandemi. Under verksamhetsåret har styrelsen haft ett fysiskt styrelseinternat, i oktober 2020 i Östersund, samt ett digitalt i maj 2021. Därutöver har nio planerade styrelsemöten hållits digitalt och ett akutinsatt möte genomförts i augusti med anledning av osäkerheten kring huruvida utbildningsdagarna skulle kunna genomföras fysiskt under rådande covidrestriktioner.

Valberedningen har bestått av Gunnar Juliusson och Birgitta Lauri och Bertil Ugglå. Revisorer har varit Per Axelsson och Kristina Carlson.

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

Profilera BMC AB (Maria Samuelsson) har fungerat som administrativt stöd, IT-stöd samt skött praktiska arrangemang kring ST- kurser och andra utbildningsaktiviteter.

Verksamhetsplan

Styrelsen tog i början av verksamhetsåret fram en verksamhetsplan och kommunikerade denna på hemsidan och i medlemstidningen Oss Hematologer Emellan (OHE). Verksamhetsberättelsen följer denna.

Det gångna verksamhetsåret har präglats av COVID-pandemin och dess behov av ständig bevakning och tillkomst av nya frågeställningar och utmaningar. Pandemirelaterade frågor har prioriterats högt och varit ständigt närvarande i föreningsarbetet. Dessutom har pandemin lett till att planerade aktiviteter fått ställas om till digitalt format med mer eller mindre kort varsel.

Fortbildning

Fortbildningsdagarna i hematologi

Fortbildningsdagarna, vilka arrangeras av fortbildningsutskottet, är föreningens viktigaste mötesplats för hematologer i Sverige. Mötet som planerades till Lund i oktober 2020 blev inställt på grund av rådande pandemi och ersatt av en halv dags digitalt möte. Årets möte genomförs 6/10 – 8/10 2021 i Lund med Lars Nilsson, som lokalt ansvarig. Fortbildningsdagarna planeras 2022 hållas i Visby. Mellan åren 2017 till 2019 har sjuksköterskor deltagit i mötet, med både parallella och gemensamma sessioner. Tidigare utvärdering från läkare och sköterskor har överlag varit positiv. I samband med styrelseinternat oktober 2019 togs beslut att fortsätta med gemensamma möten 2020 och 2021. Med anledning av uteblivet fysiskt möte 2020 och därmed utebliven utvärdering, tog styrelsen beslut om att förlänga samarbetet till och med 2022 med fortsatt årlig utvärdering.

E-learning

SFH har i samarbete med Skånes Universitetssjukhus erbjudit webbsända höjdpunkter från ASH. För att ytterligare stärka vetenskapligt högkvalitativ utbildning har SFH i samarbete med KS webbsänt höjdpunkter från EHA. Båda dessa arrangemang har varit välbesökta.

Mätverktyg för fortbildning

En skriftlig fortbildningspolicy har utarbetats samt ett fortbildningsverktyg för strukturerad utvärdering av fortbildning för specialister. Verktyget är poängbaserat, men innehåller även en portföljdel. Målet är att detta ska vara tillämpbart i hela hematolog-Sverige. Mätverktyget kommer att lanseras i samband med fortbild-

ningsdagarna 2021 och därefter finnas tillgängligt för nedladdning via hemsidan.

Uppföljningsdel av chefs- och ledarskapsutbildningen

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer och onkologer har pågått under 2018–2019 i samarbete med Handelshögskolan och svensk förening för onkologi, SOF. En fortsättning och fördjupning av denna utbildning har skett under verksamhetsåret med två digitala utbildningstillfällen. Detta har helt bekostats av RCC i samverkan. Utbildningen avslutas november 2021 och därefter planerar SFH en utvärdering.

ST-utbildning

ST-utskottets arbete

Föreningen har anordnat tre ST-kurser under verksamhetsåret: MDS, AML och högmaligna lymfom. MDS och AML-kurserna genomfördes digitalt. Ett nytt antagnings-system till ST-kurser har implementerats, vilket planeras utvärderas 2022. Kursplatserna har utökats från 25 till 30 och ett policydokument för ST-kurserna har utarbetats. ST-utskottet har under året haft två möten. SFH har liksom tidigare erbjudit frivilligt progresstest och specialisttentamen för ST-läkare. I år skrev sex ST-läkare tentamen.

Utbildningssamarbete med EHA

ST-utskottet erbjöd möjligheten att skriva den europeiska tentamen lokalt.

Fackliga frågor

SFH:s facklige representant Gunnar Larfors har under året bevakat fackliga frågor och viktiga aktiviteter i Sveriges läkarförbund.

Arbetsmiljö

Under året har en enkätundersökning om arbetsmiljö genomförts. Styrelsen har arbetat gemensamt med framtagandet av enkäten, tagit intryck av andra liknande enkäter och diskuterat frågornas utformning. Vi har tillsammans gått igenom svaren utifrån olika perspektiv. 40 % av föreningens yrkesaktiva medlemmar besvarade enkäten och resultaten publicerades i OHE nr 2 2020. Syftet har varit att kartlägga positiva och negativa faktorer i arbetsmiljön och därigenom ge ett underlag för fortsatt arbetsmiljöarbete runt om i landet.

Kvalitetsarbete, forskning och utveckling

Nationella diagnosgrupper

Diagnosgrupperna är centrala för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. SFH stödjer detta arbete genom

ekonomiskt stöd för bidrag till möten samt genom att förmedla viktig information såsom vårdprogramsuppdateringar och fortbildningsaktiviteter. Arbeten med nationella vårdprogram och riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de olika diagnosgrupperna. Nytt för detta år är att nationella riktlinjer för MPN enligt RCC-modell. Flertalet vårdprogram har uppdaterats. Diagnosgruppernas arbetsmöten har under året skett digitalt vilket därmed inneburit mindre efterfrågan på ekonomiskt bidrag.

I mars genomfördes det årliga dialogmötet mellan SFH och alla diagnosgruppsordförande. Mötet hölls digitalt. Fokus låg på nya läkemedel och ordnat införande. Dessutom rapporterade respektive grupp om den imponerande verksamhet som pågår i grupperna. Vi diskuterade även en gemensam hematologisk biobank och den nationella individuella patientöversikten, IPÖ, vilken under året införts vid uppföljning av patienter med myelom.

Nationell hematologisk biobank

Styrelsen har tidigare tagit ett initiativ för att försöka tillskapa en nationell pan-hematologisk biobank. Arbetsgruppen för en nationell hematologisk biobank, tillsammans med Biobank Sverige, bearbetar fortsatt en ansökan till potentiella finansierare. Finansieringsfrågan väntar på sin lösning. En utmaning är att få till finansiering på såväl kort som lång sikt. Fortsatt dialog med SKR och Nollvision cancer planeras för att få stöd i detta, liksom med Blodcancerförbundet.

Nationella patientöversiktsprojekt i INCA

Projektet INCA Patientöversikt (IPÖ) startade 2019 och som hematologisk diagnos deltar myelom. Styrelsen ser projektet som en viktig fråga och en brukargrupp testade översikten 2020. Införande sker våren 2021 och detta presenterades på diagnosgruppsmötet.

Stipendier

Föreningen utlyste stipendier i mars och september. Nytt för i år är att stipendier, förutom för fortbildningsresa, även kunnat sökas för digitala kurser och möten. Ett nytt stipendium på 20 000 kr har instiftats till årets utbildningsinsats 2021 och delas ut på fortbildningsdagarna. Vidare kommer kollegor efter godkänd specialisttentamen erhålla resestipendier à 10 000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Kommunikation

OHE

Medlemstidningen OHE, som ges ut fyra gånger per år, är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hemato-

logi. Jan Samuelsson har fortsatt vara mycket uppskattad redaktör under verksamhetsåret och Maria Samuelsson har svarat för högkvalitativ layout och administration. En artikelserie om forskning i sjukvårdsregionerna samt skapande fritid har startat.

Instagram

SFH har under året öppnat ett Instagram-konto för att synliggöra föreningen, belysa viktiga nyheter och öka kunskapen om föreningens löpande arbete. Kontot har 108 följare. #sfhematologi

Hemsidan

Föreningens hemsida är fortsatt välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete och pågående aktiviteter samt är en viktig plattform för lärande och kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easyweb.

Remisser och uttalanden

En viktig del av det löpande arbetet i föreningen är att framföra synpunkter på remisser. Vanligen inkommer remisser från Svenska Läkarsällskapet (SLS), Svenska Läkarförbundet (SLF) eller Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC). SFH:s svar hittar du i sin helhet på hemsidan under Verksamhet/remisser samt svar.

I januari skickade SFH ett uttalande till Folkhälsomyndigheten, FHM, angående prioritering av riskgrupper inför

COVID-vaccination. I skrivelsen betonades att grupper av patienter med hematologisk cancer har mycket hög risk för svår covidinfektion och död. Vi framförde en önskan om att dessa patienter skulle få möjlighet att vaccineras i en tidigare fas än vad som initialt rekommenderades av FHM.

I samarbete med svensk förening för trombos och hemostas, SSTH, Läkemedelsverket och FHM har kunskapsläget kring biverkningar efter covidvaccination bevakats och en klinisk vägledning framtagits.

I samarbete med FHM och andra specialitetsföreningar, däribland svensk onkologisk förening, SOF, har underlag och formulering kring rekommendation för en tredje dos covidvaccin diskuterats.

Svenska Läkaresällskapet

Föreningen är nu medlemsförening. Dialog kring samlingsformer har skett under året och SLS fullmäktige bevakades av föreningen.

SFH:s budget och resultat

Se separat ekonomisk redovisning vid årsmötet.

För styrelsen för SFH 2021-10-01

Maria Liljeholm
Ordförande

Johan Theander
Sekreterare

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Aleksandra Fatyga, Norrköping, Mathilda Kjellander, Stockholm, Charlotte Levin, Karlstad, Ludvig Sjöström, Lund, Emma Smitt, Gävle, Ingigerdur Sverrisdóttir, Göteborg, Katarina Uttervall, Stockholm, Despoina Violidaki, Lund, Joel Wiggh, Stockholm.
Associerade: Hanne Amdahl, Sobi, Malin Aspehult,

Sobi, Bianca Azizi, Sobi, Henrik Christiansen, Sobi, Lwaki Ebarasi, Alexion, Frederik Estmer, Sobi, Clare Gosling, Sobi, Andrea Kern, Sobi.

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



IFIhub.se

– samlingsplatsen om invasiva svampinfektioner

IFIhub.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 IFIhub.se och glöm inte att skriva upp dig för att få fortlöpande nyheter om uppdateringar.

IFIhub.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 nefrotiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Samtidig administrering med kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika kan förstärka hypokalemi. AmBisome liposomal-inducerad hypokalemi kan

förstärka digitalistoxicitet och den muskel-förlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iaktas vid samtidig behandling med cancerläkemedel pga ökad potential för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 05-2020





SFH:s nya styrelse

Efter årsmötet har styrelsen följande sammansättning; Franz Rommel (ordförande elect), Universitets-sjukhuset Linköping, Kajsa Jönzén (skattmästare), Hudiksvalls sjukhus, Cecilia Karlström (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant), Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, Maria Liljeholm (ordförande), Norrlands

universitetssjukhus Umeå, Johan Theander (sekreterare), Skånes universitetssjukhus Lund, Emma Lennmyr (övrig ledamot), Akademiska sjukhuset Uppsala, Magdalena Kättström (övrig ledamot), Universitetssjukhuset Örebro, Thomas Silfverberg (skattmästare elect), Falu lasarett.

De nya styrelseledamöterna presenterar sig så här;

Franz Rommel; Jag är född 1960 på landet i en liten by i södra Tyskland, läste medicin i Essen, Ulm och München. Efter 11 år vid Universitetssjukhuset i München (LMU) flyttade jag år 2001 tillsammans med min fru och 4 barn till Norrköping. Jag är specialist inom internmedicin, intensivmedicin och hematologi. Sedan 2008 verksam i Linköping med särintresse i lymfoproliferativa sjukdomar.

Verksamhetschef sedan 2009 för Hematologiska Kliniken. Jag jobbar mycket kliniskt eftersom jag aldrig vill släppa det patientnära arbetet och brinner för utbildning av hematologer och sjuksköterskor.

Utanför jobbet finns intresse för alla möjliga slags musik, balett och historia.

Att bli invald i styrelsen för SfHem är en utmaning och jag hoppas att jag kan infria en del av de förväntningarna i vår framgångsrika specialitet.

Emma Bergfelt Lennmyr; Jag jobbar i Uppsala. Efter AT i Skellefteå återvände jag till studentstaden för ST i internmedicin och hematologi. Jag har varit aktiv i SFHs ST-utskott i många år och är det fortsatt i tentamensgruppen. Kliniskt försöker jag fortfarande skapa mig så bred erfarenhet som möjligt inklusive av vår transplan-

tationsverksamhet som ligger mig varmt om hjärtat. Jag har disputerat på behandlingsutfall och patientupplevelse vid ALL och deltagit i diagnosgruppsarbete vilket är både spännande och oerhört lärorikt. Utanför jobbet har jag förmånen att ha barn, bonusbarn och make som delar mina intressen för musik, motion, naturupplevelser och umgänge med vänner. Ridsporten gillar dock inte narkosläkaren så den får jag utöva på egen hand. Jag blev glad över att tillfrågas om styrelsearbete i SFH och ser fram emot att få en inblick i föreningens organisation och att förhoppningsvis kunna bidra till en fortsatt stark, kollegial plattform.

Thomas Silfverberg; Jag är specialist i internmedicin och hematologi sedan 2020 på Falu lasarett. Doktorand vid Uppsala Universitet där jag forskar på olika aspekter på autolog stamcellstransplantation inklusive MS. Jag har suttit i styrelsen i Svenska Läkare mot Kärnvapen som varit drivande i ICAN-rörelsen som fick Nobels fredspris 2017. Har diskuterat kärnvapen med partimedlemmar på plats i Nordkorea såväl som på utrikesministeriet i Moskva. Jag har lämnat en del av mitt hjärta på Madagaskar efter att ha jobbat med hungersnöd för Läkare utan Gränser. Och jag har precis avslutat ett mångårigt projekt om att besöka alla Sveriges 30 nationalparker och undrar vad jag ska göra nu. Jag är hedrad över att ha blivit invald i styrelsen.



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 hos vuxna patienter 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.

Verksamhetsplan 2021/2022 SFH

Svensk förening för hematologi kommer att fortsatt sträva efter en ökad dialog med medlemmar i hela Sverige. Vi kommer att arbeta för att verksamheten ska genomsyras av transparens, synlighet, synliggörande och fortsatt hög kvalitet i föreningens alla aktiviteter.

Mycket gott arbete pågår i hela landet och det är vårt mål att tillsammans med medlemmarna lyfta och synliggöra detta.

Utbildning och fortbildning i vardagen, kloka val i vården och förutsättningar för ökad dialog kommer att ges extra fokus under det kommande året. Vi kommer även att arbeta för att lyfta den benigna hematologin samt skapa ett strukturerat arbetssätt för att kontinuerligt arbeta med läkemedelsfrågor.

Vidare strävar föreningen efter att skapa hållbarhet i alla de delar som under de senaste åren gått från projekt till rutinverksamhet. Arbetsbeskrivningar för pågående aktiviteter underlättar för framtiden, så att föreningens alla aktiviteter kan bibehållas i sin högkvalitativa form. Påbörjat arbete med arbetsbeskrivningar kommer att fortgå under kommande verksamhetsår.

Verksamhetsplanen är utformad i enlighet med uppdragsbeskrivning som anges i stadgarna.

“§ 2. Föreningens huvuduppgifter är att befordra hematologins utveckling och praktiska tillämpning i Sverige genom anordnande av föredrag, diskussioner, kurser och kongresser samt främjande av forskning. Föreningen skall även främja specialistutbildningen i hematologi samt tillvarata ledamöternas fackliga intressen. Föreningen skall stödja och samverka med de nationella grupper som arbetar inom olika hematologiska områden och vid behov ta initiativ till bildande av nya grupper. Som medlemsförening i Svenska Läkaresällskapet avges utlåtande i eller handläggs ärenden som hänskjutits till föreningen.”

Fortbildning

Fortbildningsdagarna i hematologi

Fortbildningsdagarna, vilka arrangeras av fortbildningsutskottet, är föreningens viktigaste mötesplats för hematologer i Sverige. Fortbildningsdagarna 2021 i Lund genomfördes med något reducerat deltagarantal på grund av pandemin. Kommande möte planeras till den 5/10 – 7/10 2022 i Visby med Anders Aldrin som lokalt ansvarig. Mellan åren 2017 till 2021 har hematologisjuksköterskor i

Sverige, HEMSIS, deltagit i mötet med både parallella och gemensamma sessioner. Beslut finns om gemensamt möte till och med fortbildningsdagarna oktober 2022. I årets utvärdering angav en majoritet av läkarna önskemål om fortsatt årliga gemensamma möten och styrelsen avser därför fortsätta samarbetet. Vi kommer att tillsammans med fortbildningsutskottet ta fram en arbetsbeskrivning för hållbart samarbete där samarbetsformer, inklusive ekonomiskt ansvar, definieras. Utvärdering var femte år.

E-learning

Styrelsen arbetar för att stärka E-Learning via hemsidan. Sedan ett par år tillbaka samarbetar SFH med hematologisektionen i Lund för att erbjuda webbsända höjdpunkter från ASH. 2021 introducerades webbsända höjdpunkter från EHA i samarbete med hematologerna på Karolinska sjukhuset. Styrelsen planerar att fortsätta dessa uppskattade och digitalt välbesökta arrangemang.

Mätverktyg för fortbildning

En skriftlig fortbildningspolicy samt ett fortbildningsverktyg för strukturerad utvärdering av fortbildning för specialister utarbetades av föreningen 2021. Verktöget är poängbaserat och innehåller även en portföljdel. Målet är att detta ska vara tillämpbart i hela hematologi-Sverige. Implementering och uppföljning av satsningen planeras under kommande år.

Uppföljningsdel av chefs- och ledarskapsutbildningen

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer/onkologer har pågått under 2018–2019 i samarbete med SFH, Handelshögskolan och svensk förening för onkologi, SOF. Utbildningen har varit mycket uppskattad.

Planerad uppföljningsdel, finansierad av RCC tillsammans med respektive deltagares huvudman, har på grund av pandemin skjutits till 2021. Utbildningen avslutas i november 2021 och vi kommer att genomföra en strukturerad utvärdering därefter.

ST-utskottets arbete

Föreningen anordnar tre ST-kurser under 2022: palliation, benign hematologi och stamcellstransplantation. Under 2022 kommer SFH liksom tidigare att erbjuda frivilligt progresstest och specialisttentamen för ST-läkare. ST-utskottet planerar att anordna möjlighet att skriva den europeiska tentamen lokalt.

Under 2022 ämnar utskottet göra ett pilotprojekt med en avgränsad utbildning som e-Learning i syfte att fylla lucka i målbeskrivningen som inte täcks av nuvarande ST-kurser. För att stärka ST-utbildningen över hela landet kommer ST-utskottet att starta en återkommande nationell föreläsningsserie.

Arbetsbeskrivningar för ST-utskottet och tentagruppens arbete kommer att upprättas.

Utbildningssamarbete med EHA

EHA har många fina utbildningsmöjligheter för ST-läkare. EHA Campus (web-baserat) erbjuder fallpresentationer med frågor, minikurser i specifika ämnen, videoföreläsningar med mera. Master classes innebär fallbaserat lärande i internationella smågrupper.

Flera företrädare för SFH är aktiva i den grupp som arbetar med att ständigt uppdatera det europeiska curriculumet och den europeiska specialisttentamen. Under 2020 har gruppen även lanserat ett europeiskt progresstest, baserat på de svenska erfarenheterna av denna typ av utbildningsverktyg.

Vi stödjer ökat samarbete mellan SFH och EHA och kommer att arbeta för att synliggöra detta. På så sätt hoppas vi stimulera fler läkare i Sverige att nyttja de möjligheter till fortbildning som EHA ger tillgång till.

Fackliga frågor

SFHs facklige representant kommer under året att bevaka fackliga frågor och viktiga aktiviteter i Sveriges läkarförbund.

Arbetsmiljö

Utifrån den arbetsmiljöenkät som genomfördes och redovisades föregående år kommer föreningen skapa en power-point-presentation som kan användas som diskussionsunderlag på den egna kliniken, till exempel i samband med arbetsplatsträff. Presentationen kommer att läggas på hemsidan.

Kvalitetsarbete, forskning och utveckling

Nationella diagnosgrupper

Det fantastiska arbete som pågår i diagnosgrupperna är centralt för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. Här skapas förutsättningar för kunskapsbaserad vård nationellt, gemensam forskning och möjlighet att tillsammans arbeta för ordnat införande av nya läkemedel.

SFH fortsätter att stödja detta arbete genom ekonomiskt stöd för bidrag till möten samt genom att förmedla viktig information såsom vårdprogramsuppdatering och fort-

bildningsaktiviteter. Styrelsen kommer att anordna det årliga diagnosgruppsmötet i mars. Mötet ger diagnosgrupperna möjlighet att rapportera om sin verksamhet samt diskutera gemensamma intresseområden. Arbeten med nationella riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de olika diagnosgrupperna.

SFH kommer under 2022 genomföra en satsning för att stödja och lyfta den benigna hematologin.

Välj vård klokt

SLS kommer 2022 arbeta med det etablerade konceptet choosing wisely, "välj vård klokt". Konceptet syftar till att främja behovsstyrd vård, minimera onödor och slöseri - för såväl patienten som sjukvården. Föreningen önskar delta i detta arbete och kommer diskutera detta vidare.

Stipendier

Med sista ansökningsdag i mars respektive september kommer föreningen utlysa resestipendier. Stipendierna går att söka även för digitalt deltagande. Det nyinstiftade stipendiet på 20 000 kr till "årets utbildare" kommer fortsätta delas ut. Styrelsen kommer arbeta för utökade resestipendium till EHA där fem ST-läkare åker tillsammans med lika många mentorer och gemensamt bevakar olika ämnesområden, vilka återrapporteras i OHE. Vidare kommer kollegor efter godkänd specialisttentamen erhålla resestipendier à 10 000 kr i samband med fortbildningsdagarna.

Kommunikation

OHE

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson kommer att fortsätta som redaktör för tidningen under 2022 och Maria Samuelsson ansvarar fortsatt för layout och administration. Styrelsen välkomnar egna bidrag till tidningen, exempelvis i samband med disputation, vid uppdatering av vårdprogram eller annat av intresse för medlemmarna. För att bredda perspektiven kommer artikelserien skapande fritid fortsätta samt en nytt inslag införas, "hema-hos" med syfte att lyfta hematologers vardag runt om i landet. Under året avslutas artikelserien kring pågående FoUU-verksamhet i våra olika regioner och vi planerar för en artikelserie som lyfter viktiga sköterskefunktioner inom hematologin.

Instagram

För att synliggöra föreningen, belysa viktiga nyheter och öka kunskapen om föreningens löpande arbete startade under föregående verksamhetsår ett Instagramkonto,

sfhematologi. Kontot användas för envägskommunikation. Kanalen har varit uppskattad bland medlemmarna och vi avser därför att fortsätta använda detta media.

Ökad dialog

För att underlätta för medlemmarna att framföra åsikter till föreningen planerar styrelsen en SFH-monter på fortbildningsdagarna samt kortare digitalt deltagande på ST-kurser. Styrelsen utreder också möjligheten att skapa lokala representanter som kan lyssna in viktiga frågor från medlemmarna. För ökad information och närvaro planeras nyhetsbrev en gång per kvartal.

Hemsidan

Föreningens hemsida är fortsatt välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete och

pågående aktiviteter samt är en viktig plattform för lärande och kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easyweb.

Remisser

Möjligheten att framföra åsikter på inkommande remisser är en viktig del i det löpande föreningsarbetet. Vi är remissinstans för SLS, SLF och RCC. Remisserna ger oss, förutom möjligheten att lämna synpunkter, även en god inblick i vilka frågor som för närvarande bereds i de nämnda organisationerna samt på socialdepartementet. Föreningens svar finns samlade på hemsidan. Vi kommer fortsätta med att synliggöra SFHs ställningstagande i olika frågor, exempelvis genom kortfattade sammanfattningar i OHE.

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2021		
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		
2022		
20-21/1	Svenska AML gruppen	Sigtuna
21/1	Svenska mastocytosgruppen	Stockholm
27/1	Svenska myelomgruppen	Göteborg
16/3	Svenska MPN gruppen	Nya Karolinska/Solna
19-20/5	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn
19/5	BMT gruppen	Arlanda
ST-kurser		
2022		
26-26/1	Palliation	Söderköping
27-29/4	Benign hematologi	tbd
3-5/10	Transplantation	Visby

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

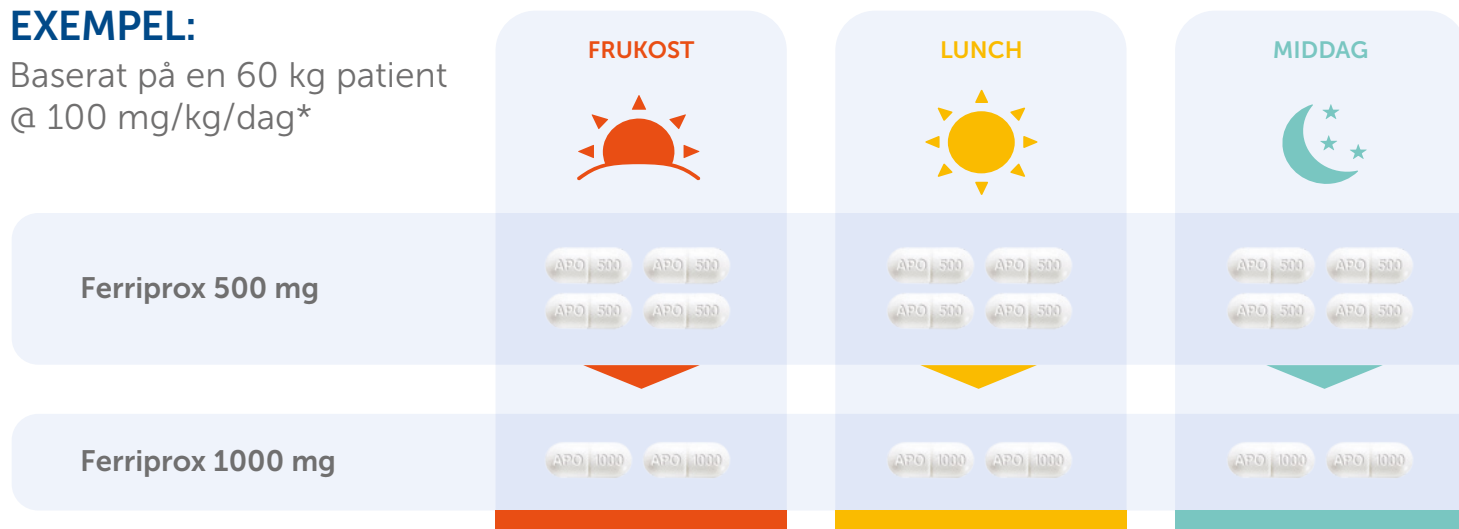
Ett flertal möten kan komma att antingen ställas in eller genomföras virtuellt. Vi uppdaterar kalendariet på hemsidan så fort besked kommer. För deltagande i möten utomlands krävs som regel bevis på Covidvaccination, genomgången infektion eller negativt aktuellt pcr test.

FERRIPROX 1000 MG

Reducerar upp till halva mängden tabletter för patienten

EXEMPEL:

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



*Deferipron 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 (deferipron), 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 korrigering. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Tidigare återkommande neutropeniepisoder. Tidigare agranulocytos. Graviditet. Amning. På grund av den okända 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:** Deferipronbehandling bör påbörjas och handhas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med talassemi. Behandling med deferipron skall inte initieras om patienten lider av neutropeni. Deferipron 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 deferipronbehandling. Patienterna ska vara medvetna om att de ska kontakta sin läkare om de upplever symptom som indikerar infektion (såsom feber, halsont och influensaliknande symtom). Avbryt omedelbart deferipron om patienten upplever infektion. Förslag till behandling av fall av neutropeni finns i produktresumén. Det rekommenderas att en sådan behandlingsplan utarbetas innan behandling med deferipron påbörjas. Med tanke på de genotoxiska resultaten kan man inte utesluta möjligheten att deferipron kan vara karcinogent. Övervakning av plasma Zn²⁺-koncentrationen, samt supplementering om brist föreligger, rekommenderas. Med tanke på att deferipron 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 deferipronbehandling. Man måste noga försäkra sig om att järnkelatbildningen hos patienter med hepatit 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 järndeferipronkomplexet. 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 deferipron. Förskrivande läkare bör komma ihåg att användningen av doser över 100 mg/kg/dag inte rekommenderas. Användning av deferipron 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 deferipron 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 para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** Samtidigt bruk av aluminiumbaserade syraneutraliserande medel och deferipron 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 deferipron 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 deferipron om de blir gravida eller planerar att bli gravida. **Amning:** Deferipron 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.

En chefs funderingar kring arbetsmiljö

Jag har blivit ombedd att i egenskap av chef för en hematologisk verksamhet kommentera den arbetsmiljöenkät som föreningen genomförde under hösten 2020. Resultatet av enkäten presenterades i årets nummer 2 av OHE. Vi skall själva ha arbetsmiljörund om ett par veckor så det är högst aktuellt för mig att fundera över hur mina kollegors arbetsmiljö ser ut och vad jag kan bidra med för att förbättra den.

Föreningens arbetsmiljöenkät återspeglar det jag tycker mig ha sett i de medarbetarenkäter som Sahlgrenska genomfört under min tid som chef. Medarbetarna upplever att det är ett alltför högt tempo i den kliniska vardagen och känslan av att inte hinna med sitt arbete är påtaglig för många. Samtidigt känner man att arbetet har en stor meningsfullhet och det finns en god kollegial sammanhållning.

När det gäller arbetsbördan och stressen finns det lite olika sätt att angripa problemet. Det ena är ju att helt enkelt försöka få ökade resurser (i praktiken mer budget för fler läkare i schemat). Det är ofta svårt att argumentera för detta uppåt. Att man högre upp i organisationen (åtminstone här på Sahlgrenska) har förståelse för de ökande läkemedelskostnaderna är naturligtvis skönt men att få samma förståelse för behovet av ökade andra resurser pga ökad prevalens och allt mer komplicerade behandlingsbeslut är svårare. Jag funderar på att på något sätt åskådliggöra detta genom att visa på vad ökade prevalenssiffror innebär konkret på vår egen enhet i form av fler läkarbesök och sköterskebesök och ökade kostnader för lab och röntgen. Onkologkliniken på Sahlgrenska har gjort liknande analyser av patientgrupper som med modern behandling får en påtagligt förbättrad överlevnad. Det är inte självklart att man får mer resurser men det blir viktiga och konkreta fakta i argumentationen.

Kan vi påverka vårt arbetssätt så att arbetsbördan blir lättare? Åtminstone i min organisation finns ett återkommande mantra om att vi måste arbeta "effektivare" för att klara vårt uppdrag. Ganska irriterande men samtidigt är det ju vi som bäst kan vår verksamhet och därmed är bäst skickade att försöka identifiera nya bättre arbetsätt. Som ett enkelt exempel ska vi på vår enhet försöka

att i högre utsträckning meddela patienter ändrade ordinationer av kortison och perorala cytostatika via 1177 istället för telefon. Förmodligen något som många av er redan är igång med. Många sådana här till synes små förändringar kan ju sammantaget förbättra den kliniska vardagen.

Enkäten visar också tydligt att många är missnöjda med den administrativa bördan. Våra sekreterare och kanslisterna är också hårt belastade men det är viktigt att ha en bra kommunikation med dessa yrkesgrupper för att kunna lyfta över rent administrativa uppgifter till rätt personer. Har precis diskuterat med vår sekreterarchef om det framtida scenariot med läkare som dikterar direkt in i journalsystemet och en helt förändrad roll för de medicinska sekreterarna. Här tror jag det gäller att redan nu försöka se vilka andra kvalificerade arbetsuppgifter de kan ta för att bli underlätta för läkargruppen. Förmodligen så ligger detta några år in i framtiden så i väntan på detta paradigmskifte på sekreterarsidan måste vi jobba vidare med andra saker.

I enkäten anger en stor andel att bristen på vårdplatser är den viktigaste orsaken till en dålig arbetsmiljö. Vår tidigare ordförande P-O Andersson och två av hans kollegor i Borås påtalar på ett utmärkt sätt i Göteborgs-Posten den 19 oktober den bistra sanningen att Sverige är det EU-land med minst antal vårdplatser per invånare och trots det låter vi antalet minska ytterligare. De beskriver hur överbeläggning och utlokalisering av patienter i över 20 år har lett till ökade vårdskador och onödiga dödsfall. Dessutom ser vi alltså hur detta påverkar arbetsmiljön för våra läkare men naturligtvis också för våra sköterskor. Även om jag har personalsvar för läkargruppen är det viktigt att även engagera mig i sköterskornas situation. Vi är ju helt beroende av varandra i teamarbetet runt patienten vilket innebär att arbetsmiljöproblem inom sköterskegruppen direkt drabbar vår egen arbetsmiljö.

Förutom arbete med optimala resurser och förändrade arbetssätt har vi hos oss provat på att jobba med sk reflektionsgrupper (Läkartidningen 27-29/2018). Kollegorna Valdemar Erling och Mariana Villegas har tagit initiativ till att starta dessa grupper där en handfull

läkare får träffa en helt utomstående person, i vårt fall en person som är både socionom och leg. Psykoterapeut, för att reflektera över det som man möter, berörs av, funderar över och brottas med i sin kliniska vardag. Arbetssättet har utgått ifrån en studie gjord på sjukvårdspersonal i Kalmar. Resultatet visade att deltagarna upplevde en lägre grad av utmattning, mådde bättre och kände sig mindre stressade. De upplevde även en ökad delaktighet, kände att de fått ett ökat stöd i arbetet och större möjlighet att utvecklas. Vi började hösten 2019 med 5 träffar med ca 3 veckors mellanrum. Inser nu att vi pga pandemin inte riktigt hunnit utvärdera detta. Men själv är jag positiv till den här typen av aktiviteter där läkarna tillsammans kan bearbeta en inte sällan helt orimlig arbetssituation.

Enkäten visar också att 35 % av de som svarat (43 % av ST-läkarna) uppger att de ibland övervägt att lämna hematologin. Viktigaste orsaken är "känsla av att inte hinna med sitt arbete". Naturligtvis oroande och detta gör ju arbetsmiljöarbetet ännu viktigare för att säkerställa att nästa generation hematologer får en hållbar arbetssituation. I det sammanhanget tänker jag på vikten av att

hålla koll på rekryteringsbehovet. Att hela tiden tänka 5 respektive 10 år framåt för att ha goda marginaler vad gäller optimal läkarbemanningen. Tiden från start av ST till någorlunda självgående hematolog är lång.

Sedan har ju varje individ ett eget ansvar för att försöka bidra till att den egna arbetsmiljön blir hållbar. Här kan det ju se olika ut beroende på att vi är olika som personer och har olika sätt att arbeta. Detta gäller ju även mig som chef och det som hjälpt mig genom åren har nog varit några enkla saker som att försöka hålla mina arbetstider, att alltid avsätta tid för lunch och i samband med den lämna arbetsplatsen och t ex äta lunch i personalmatsalen och att så långt det är möjligt undvika att läsa jobbmejl utanför arbetstid.

Med dessa spridda funderingar vill jag uppmuntra föreningen till fortsatt engagemang i arbetsmiljöfrågor. Initiativet med arbetsmiljöenkäten var väldigt bra.

Lars Möllgård, sektionchef
Sektionen för Hematologi och Koagulation
Sahlgrenska Universitetssjukhuset



Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och behandling – nu och i framtiden

Ulfunda slott | 6-8 april 2022

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Kursansvariga:

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

Program

Onsdag 6 april

09.30 – 10.00 Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10 Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.30 Introduktion lymfom
10.30 – 10.40 Paus
10.40 – 11.40 Basal lymfopatologi och genetik
11.40 – 12.40 Indolenta B-cellslymfom
12.40 – 13.40 Lunch
13.40 – 15.10 Aggressiva B-cellslymfom
15.10 – 15.40 Kaffe
15.40 – 16.40 Patientfall 1
16.40 – 17.40 Patientfall 2
Middag

Torsdag 7 april

09.00 – 10.00 Mantelcellslymfom
10.00 – 10.30 Kaffe
10.30 – 11.45 KLL
11.45 – 12.15 Epigenetik
12.15 – 13.15 Lunch
13.15 – 14.30 T-cellslymfom
14.30 – 15.15 Hodgkinlymfom
15.15 – 15.45 Kaffe
15.45 – 16.45 Patientfall 3
16.45 – 17.45 Patientfall 4
Middag

Fredag 8 april

08.30 – 09.30 CAR-T celler
09.30 – 10.15 Bispecifika antikroppar
10.15 – 10.45 Kaffe
10.45 – 11.30 Hudlymfom
11.30 – 12.00 Framtidens lymfombehandling
12.00 – 13.00 Lunch och avfärd

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

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

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på
www.lipus.se Lipus-nr 20210085





Rapport från fortbildningsdagarna Lund 6-8/10 2021

Så efter en ofrivillig paus under 2020 orsakad av Coronaviruspandemin var det dags för de årliga Fortbildningsdagar i Hematologi. Detta året ägde mötet rum i Lund på Akademiska Föreningens hemvist. Hela tillställningen var självklart anpassad till omständigheterna men det gjorde inte att den samlade kompetensen inom svensk hematologi hade mindre trevligt. Man fortsatte även detta år med en tradition som grundades 2017 och välkomnade hematologisjuksköterskor, om än i något mindre antal.

Onsdag 6 oktober

Best of Aggressiva Lymfom ST-utbildning

Efter vederbörliga hälsningar mellan erfarna kollegor samt nytilkomna ST-läkare, drog man igång mötet med en sammanfattande föreläsning om ST-utbildning i Aggressiva lymfom som precis hade avslutats i Lund.

Kursledaren **Karin Ekström Smedby** (Stockholm) har tillsammans med **Kristina Drott** och **Mats Jerkman**

(Lund) pratat om registerdata och deras inverkan på behandlingstrategi, nya behandlingar och vilken plats de har i behandlingen samt den spännande framtiden inom lymfombehandlingen.

I första delen presenterade man registerdata på DLBCL från år 2007-2014. En stor del av patienter får inte primär kurativ behandling vid diagnosen. De som kan få en kurativ behandling har uppnått 5-årsöverlevnad över 65 %. Relaps noteras hos 23 % av dessa patienter,

majoriteten av dem under de första 12 månaderna. Relapsrisken skiljer sig mellan lågriskgruppen (ca 12 %) och högriskgruppen (35 %). CNS recidiv är sällsynt med nuvarande strategier för CNS-profylax (3 %) med en tydlig skillnad mellan lågrisk (<1 %) och högrisk (ca 8 %) patienter enligt CNS-IPI score. Från registerdata har man även sett en distinkt olikhet mellan patienter med tidigt recidiv som sällan klarar sig till en autolog-SCT och sent recidiv som uppnår autolog-SCT i drygt 65 % av fallen. I framtiden kommer man sannolikt att ha nytta av en genetisk klassifikation baserad på tidigare arbete av bland andra Wright et al. som kunde urskilja 7 distinkta genetiska grupper med eventuella terapeutiska implikationer.

I den andra delen av presentationen fokuserade Kristina Drott och Mats Jerkeman på nya behandlingar som antingen har kommit eller är på väg som jag kortfattat listar nedan. Med BiTE-Ab har man sett en bra effekt även hos patienter som har genomgått en autolog-SCT eller en behandling med CAR-T celler men måttlig förekomst av CRS och sällsynta CRES. Denna behandling kan även vara ett bra alternativ till de som inte klarar R-CHOP. Det pågår även utvärdering av nya kombinationer som Brentuximab-Vedotin + CHOP mot storcelligt anaplastiskt lymfom, Romidepsin + Lenalidomid mot TCL och nya kombinationer för palliativ behandling av DLBCL som Tafasitamab + Lenalidomid. Man diskuterade också rollen av ctDNA analys med phasED-seq för sjukdomsmonitorering. Lymfomgruppen värderar även rollen av CAR-T behandling som alternativ till autolog-SCT i första recidiv. POLARIX-studien utvärderar polatuzumab vedotin + R-CHP versus R-CHOP som primärbehandling mot DLBCL. Man inväntar även CAR-T behandlingar mot MCL.

Välkommen

Efter lymfomsammanfattningen var det dags för välkomnande ord från årets organisatör och huvudansvarig



Lars Nilsson samt från hematologisjuksköterska **Sara Petersson**, vars stora insatser hjälpte till att förverkliga fortbildningsdagarna trots pandemins verkningar.

Immunterapi vid myelom

På kvällen har professor Niels van de Donk (Amsterdam) pratat om Immunterapi vid multipelt myelom. Han inledde föreläsningen med några ord om daratumumab och dess effekt på T-celler. Man har sett ökad aktivering förmodligen beroende på eliminering



av B-celler vilket kan spela roll vid CAR-T och BiTE behandlingar. Daratumumab ska övervägas även som primärbehandling till äldre/sköra patienter i form av t.ex. Dara-RevDex eller Dara-MPV. Man har även diskuterat rollen av MRD vid myelom både för prognosvärdering och behandlingsbeslut och för vilken behandling man ska välja initialt. Enligt prof van de Donk är sistnämnda beslutet rätt så enkelt med filosofin "best treatment upfront". Fokus skiftades sedan till behandling av trippelrefraktära myelom där patienter med nuvarande terapimöjligheter uppnår en bra respons i ca 30 % med PFS på ca 5 månader, vilket är väldigt dystra siffror. Som alternativ har man Belantamab-mafodotin och självklart en grupp av terapier kända som T-cell redirecting therapies som består av 3 subgrupper.

Den första är CAR-T celler representerade av framförallt Cilta-Cel nu godkänd av FDA. 80 % av trippelrefraktära patienter uppnår en bra respons med bra PFS och tecken till platå efter 2 år. Ett annat alternativ kommer kanske att vara "off the shelf" CAR-T produkter som potentiellt kan komma att eliminera den långa väntetiden och är under utveckling. Tredje alternativ är BiTE antikroppar representerade av Teclistamab (65 % ORR), Elranatamab (83 % ORR) och Alnuctamab (89 % ORR). Det är dock viktigt att nämna att patientgrupperna vara lite olika i dessa studier och att de tre preparaten också varierar i frekvens av biverkningar, nämligen CRS. Man har observerat resistensutveckling hos myelompatienter som kan vara baserad på tumörrelaterade faktorer, T-cell karakteristika och olika aspekter av mikromiljön. Man kan sannolikt påverka effekten av BiTE behandling genom att välja en bra terapi före BiTE. Daratumumab kan minska antalet av Treg och Breg celler och IMiDs kan stimulera T-cell aktivitet in vitro. Andra läkemedel under utveckling omfattar talquetamab (ORR ca 70 %), cevostamab (ORR ca 60 %) och BiTE riktade mot CD19 som eventuellt kan eliminera myelomstamceller.



Mingeltallrik

Efter Föreläsningen var det dags för socialt umgänge med fortsatt hänsyn till pandemireglerna. Kulturprogrammet var varierande och man fick även sjunga med Henrik Widegren, ÖNH läkare låtskrivare och artist vars "sjuka sånger" omfattade allt från olika användningar av stetoskop till geistzeit ("spirit of the age") fokuserade låtar om pandemin.

Kulturvandring

Torsdagen började för vissa tidigt med en kulturvandring bland Lunds sevärdheter. Om man ville vara med var man dock tvungen att stiga upp med tuppen eftersom programmet började redan klockan sex.

Allogen transplantation

För oss som hade lite lägre ambitioner började föreläsningarna klockan 8 med en presentation om allogen stamcellstransplantation fokuserad på haploidentiska givare samt GvHD profylax och behandling. **Stina Wichert** (Lund) presenterade data både från Lund och europeisk statistik från 2019 som visar att av genomförda transplantationer var ca 20 % med haploidentisk givare. Anledningen till detta är framförallt att man hittar en passande haploidentisk givare till ca 95 % av patienter, jämfört med ganska lågt antal identiska givare och ca 80 % patienter där man hittar en välmatchad registergivare. Man har sammanfattat 3 olika approacher för haplo-SCT, det vill säga alfa-beta T-cellsdepletion, en så kallad Beijing protokoll/GIAC och en omanipulerad skörd med högdos cyklofosfamid given efter transplantation. I Lund har man mest använt sig av det första alternativet med bra resultat, låg förekomst av GvHD och få relapser, men långsam immunrekonstitution och förekomst av infektionskomplikationer och virusreaktiveringar. Viktiga aspekter som måste vägas in är donatorspecifika antikroppar, donators ålder, könsmismatch, ABO mismatch och CMV serostatus.

Efter pausen presenterade **Albert Sigurdsson** ett patientfall med ett exempel på GvHD och **Beata Tomaszewska-Toporska** (Lund) gick sedan vidare till en presentation om GvHD. Akut GvHD uppstår hos 40-80 % av patienter, oftast av en mild grad som endast kräver lokal behandling. Vid akut GvHD kan man använda sig av olika immunsuppressiva läkemedel såsom steroider, Jakavi eller Ibrutinib. Kronisk GvHD kan likna en autoinflammatorisk kollagenos som ofta påverkar lungorna, tarmen, huden och hematopoiesen. Förstalinjens behandling är även här steroider med alternativ för andra linjen såsom CyA, MMF, Jakavi, Ibrutinib och ECP. Behandling av kronisk GvHD är oftast långvarig och kan ge upphov till sena biverkningar.



Hemofili

Nästföljande föreläsning från **Jan Astermark** (Malmö) handlade om Hemofili och nya behandlingar. Cirka 80 % av hemofilifall är typ A med faktor VIII brist och 30 % av dessa uppstår de novo. I Sverige ligger incidensen på ca 1:5000 män. Beroende på faktor VIII koncentration delas hemofili A in i svår (koncentration <1 %), moderat (koncentration <5 %), och mild (koncentration 5-40 %). Som standardbehandling har länge använts virusinaktiverad plasmakoncentrat, sedan har det även tillkommit rekombinanta produkter med längre halveringstid. 30-50 % av patienter utvecklar antikroppar mot faktor VIII. Nya terapier

delas i princip in tre kategorier. I första kategorin ingår bispecifika antikroppar som Emicizumab som ersätter faktor VIII och binder faktor X och faktor IXa, i andra gruppen är det läkemedel som rebalanserar koagulationsystemet genom att till exempel inhibera TFPI, antitrombin och PC/PS. I den tredje och kanske mest spännande kategorin ingår gentterapi. I Lund har man behandlat 4 patienter med en AAVV (adeno-associerad virus vector) som transporterar en icke-integrerande episomal DNA med promotor och en gen för normal faktor VIII. Man har uppnått en long-term expression med ca 30 % koncentration av faktor VIII i plasma. Denna behandling är dock inte lämplig till barn just på grund av icke-integrerande karaktär.

Andra studier använder sig av en lentiviral vektor med chDNA integrering med olika för- och nackdelar.

CAR-T

Efter kaffepausen introducerade **Magnus Essand** (Uppsala) principer för CAR-T teknik och betydelsen av inte bara Ab-domänen utan också den intracellulära ko-stimulatoriska domänen. Viktiga praktiska aspekter av behandling med CAR-T celler är val av lymfodepletion, bridging



terapi och specifik toxicitet av CAR-T behandling som innefattar CRS, CRES/ICANS, långdragen cytopeni och B-cells depletion.

CRS karakteriseras av ökad nivå av IL-6, CRP och ferritin och presenterar sig ofta med infektionsliknande symtom, vilket gör att i flesta fall får patienten även antibiotika behandling förutom steroider och eventuellt Tocilizumab. CAR-T celler passerar BBB och kan troligen interagera med CD19-uttryckande perivaskulära celler i hjärnan vilket kan provocera en CRES. Det finns förmodligen åtminstone viss korrelation mellan behandlingseffekten och cytopenier som oftast går över inom 2-3 månader. G-CFS kan användas vid persisterande neutropeni. Körtisonbehandling minskar sannolikt inte behandlingseffekt och kan användas vid tecken till CRS eller CRES.

Gunilla Enblad (Uppsala) gick sedan igenom olika läkemedel och studier som pågår såsom ZUMA-1, Scholar, TRANSCEND och Juliet för DLBCL. Registrerade läkemedel i Sverige är Tisagenlecleucel (Kymriah) mot B-ALL och Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) mot DLBCL. Det finns en nationell rond som man kan delta i om man har en kandidat för CAR-T terapi och ett specialiserat nätverk SWECARNET (Sweden's network for clinical use of CAR T cells) som man kan kontakta. I framtiden inväntar man studier med CAR-NK celler som kan bli ett uppskattat tillägg i arsenalen mot hematologiska sjukdomar.

I tredje delen av föreläsningen pratade Magnus Essand om applicering av CAR-T mot solida tumörer. Man måste ta hänsyn till en komplex mikromiljö vid denna typen av cancer som generellt minskar effekt av terapin. Forskning pågår om koppling av NAP aktivator till receptorn

och med detta stimulering av "bystander cells" både T-celler, NK-celler och makrofager.



Meet the Expert

Meet the Expert sektionen var delad i tre parallella föreläsningar presenterade av **Johan Richter** från Lund (KML), **Hans Hagberg** från Uppsala (Knepiga fall) och **Martin Höglund** från Uppsala (BPDCN). Hans gick igenom komplicerade eller sällsynta diagnoser från HLH till Kikuchi disease. Johan har fokuserat bland annat på när och hur ska man sluta med behandling mot KML och Martin har givit en samlad beskrivning av den sällsynta sjukdomen blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.



MDS-Nya läkemedel

Föreläsningen om nya läkemedel mot MDS presenterades av **Martin Jädersten** och **Magnus Tobiasson** (Stockholm). Vid lågrisksjukdomar har man fokuserat på anemi med läkemedel som Luspatercept (man har uppnått 38 % transfusionsoberoende i RS-MDS patientgrupp), HIF inhibitor Roxadostat (38 % transfusionsoberoende) och telomerasinhibitorn Imetalstat (37 % transfusionsoberoende).

Vid högrisk MDS har man fokuserat på både nya och befintliga läkemedel. Med IRAK4 hämmare CA-4948 har man uppnått 33 % remission rate hos patienter med högrisksjukdom. I en fördjupande presentation om Venetoclax fokuserade man på både verkningsmekanism, relation med oxidativ fosforylering, reaktiva syrgasradikaler och senare på aspekter med kombination med andra läkemedel som Vidaza. Uppföljningar av genetiska avvikelser har inte producerat något slutgiltigt svar utan man har konstaterat att i vissa fall lyckas vi slå ut några kloner utan ett säkert prognostiskt värde. IDH1/2 inhibitorer har visat lovande effekt med ORR omkring 50 %. Ett frågetecken finns för eventuell kombination med Vidaza. I framtiden kommer kanske även kombinationer av Vidaza och immun checkpoint hämmare som Magrolimab (CD 47 inhibitor) och Eprenetapopt (binder och stabiliserar p53). Man har även diskuterat rollen av MRD monitorering baserad på individuella mutationer erhållna med NGS.

Patientfall presenterades av **Joel Wiggh** som har beskrivit ett fall av DDX41 muterad MDS patient och **Linn Deleskog**.

Middag

Middagsunderhållning omfattade bland annat Lunda-hematologen Daniel Roth som sjöng sina egna låtar och spelade piano, forsknings-sjuksköterska Heidi Magnusson och hennes kamrater i Jammingbirds samt Lunds spexare.

Eosinofilen

Sista dagen inleddes av **Christine Wennerås** som pratade om både fysiologiska och patologiska funktioner av eosinofila leukocyter. Förutom dess välkända roller i allergi och immunsvar



mot parasiter beskrev föreläsaren även balansen mellan neutrofila och eosinofila granulocyter samt en mycket mer komplex funktion i regleringen av immunförsvaret. Det finns stora skillnader mellan funktion av eosinofila i mus och människa som komplicerar forskningen om ämnet, trots detta har man dock kunnat påvisa att eosinofila kan inhibera Th1/Th2/Th17 T-cells svar och galectin-10 som står för 10 % av granulinnehåll och är en viktig del av Treg immunhämmande reaktion. Möjligen på grund av den viktiga rollen i balansering av immunreaktioner ser man extremt sällsynt ärftliga hypoeofinofila syndrom. Man har även diskuterat den positiva prognostiska effekten av eosinofili vid GvHD.

Välkommen till Visby

I pausen mellan föreläsningarna fick vi ett varmt välkomnande från **Anders Aldrin** till nästa års fortbildningsdagar som kommer att äga rum i Visby på Gotland, även detta möte kommer att vara gemensamt med sjuksköterskorna.

Dyra/Nya läkemedel

Under andra delen av fredags-förmiddagen bevittnade deltagarna en diskussion mellan NT-rådet representerat av **Gerd Lärfars**, TLV representerat av **Jonathan Lind Martinsson** och LIF representerat av **Dag Larsson**. Det hela modererades alldeles utmärkt av **P-O Andersson**. Det presenterades olika synpunkter

från både industrins, patientens, läkarens och NT-rådets perspektiv. I vissa stunder hettade diskussionen till precis som i verkligheten där det ibland inte är så lätt att nå en överenskommelse med bäst nytta för patienten. Som vanligt måste man kompromissa men debatten var stimulerande och ledde förhoppningsvis till många spännande funderingar inför framtiden.





hematologiska verksamheten i världen och i Sverige.

Letermovir (termi-nase complex hämmare av CMV) har visat en statistiskt signifikant skillnad i överlevnad vid användning som profylax till allogentransplanterade patienter. Man ska vara medveten om många interaktioner med andra läkemedel som till exempel Vorikonazol, CyA och Tacrolimus. Det kan även uppstå abortiva infektioner med lågt antal kopior detekterade med PCR. I Lund har vi dock inte noterat en enda CMV infektion under pågående profylax med Letermovir.

Långtidsuppföljning efter tumörbehandling

På sektionen om sena biverkningar av cytotoxisk terapi och radioterapi har föreläsarna **Lars Hjorth** och **Cecilia Follin** anknutna till mottagningen "Sena effekter efter barncancerbehandling" vid barnkliniken i Lund sammanfattat vanligaste komplikationer av ovannämnda och betonad viktigheten av långtidsuppföljning. Fokus lades på sekundära effekt av strålbehandling mot känsliga område som thorax och nervsystemet. Särskild hos patienter som har fått radioterapi som barn kan man observera deformiteter, förekomst av organfibros och nedsatt kognition. Man rekommenderar även regelbundna kontroller för förekomst av sekundära maligniteter som ofta förekommer många år efter behandling mot primär cancersjukdomen. Man har diskuterat olika system som fungerar i landet och en stor betydelse av samarbetet och överrapportering mellan pediatrika enheter och vuxnhematonekologi. För transplanterade patienter i Lund har man valt dubbeluppföljning på både mottagning för sena effekter efter barncancerbehandling och vuxen SCT-mottagning för att minimera risken för komplikationer. Hos unga vuxna patienter är det även viktigt att lägga tid på monitorering av psykosociala aspekter och motivering till vidare uppföljning för att undvika en compliancebrist som kan inträffa.

Detta läkemedel är inte godkänt för behandling av CMV på grund av hög risk för resistensutveckling. Marbavir är ett läkemedel som befinner sig i fas III studier mot R/R CMV. 56 % av patienter i studien har uppnått virus clearance vs 24 % med best available therapy. Läkemedel har låg toxicitet och man kan ansöka om compassionate use. Det finns även studier med T-cellterapi mot CMV.

CMV + covid update

I sista delen av mötet har **Per Ljungman** (Stockholm) föreläst om CMV profylax och behandling samt senare om COVID-19 pandemins påverkan på den



Efter pausen redogjorde **Wilhelmina Näs** för ett fall av COVID-19 infektion hos en hemato-onkologisk patient och prof Ljungman har fortsatt med en sammanfattning av studier och befintliga data om COVID-19 infektioner hos hematologiska patienter. The European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) har beskrivit ökad mortalitet hos hematologiska patienter med KLL, MM och Hodgkin lymfom. Negativa prognostiska faktorer vid COVID-19 infektion var ålder och aktiv behandling samt tillförsel av anti-CD20 antikroppar under de senaste 12 månader innan infektion. En av de högsta mortalitetsdata har beskrivits hos CAR-T behandlade patienter, tvärtom hos MPN patienter har man inte detekterat en ökad mortalitet. Specifik terapi mot COVID-19 rekommenderas generellt inte. I undantagsfall kan Remdisivir eller Molnupinavir övervägas. Polyklonala antikroppar kan användas som post-expositionsprofylax till seronegativa. Antiinflammatoriska läkemedel ska ordinerats individuellt.

Vaccination mot COVID-19 innebär immunaktiverande effekt och ökad risk för GvHD hos transplanterade patienter. Man har observerat nedsatt svar på vacciner hos KLL patienter. Detta var beroende på given behandling och bästa svaren uppnås hos icke-behandlingskrävande patienter, de sämsta svaren noterades hos patienter behandlade med Imbruvica. Vid rituximab-behandling är det tidsberoende och man ska helst vaccinera innan eller minst 6 månader (12 månader enligt vissa källor) efter erhållen rituximab. Man ska avvakta med vaccination till patienter med djup lymfopeni, hypogammaglobulinemi eller pågående BiTE behandling. Patienter ska generellt revaccineras 6 månader efter HSCT.

Petr Stanek
ST-läkare Lund



CALQUENCE® (akalabrutinib)

Andra generationens BTK-hämmare för tidigare obehandlad eller relapserad/refraktär KLL^{1,2}

*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 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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Calquence (akalabrutinib) Indikationer: 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.

Varningsföreskrifter och begränsningar: Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och sätt in lämplig medicinsk behandling. Fall av viral reaktivering av hepatit B-reaktivering har rapporterats hos patienter som fått Calquence. Hepatit B virus-status (HBV) bör fastställas innan behandling med Calquence påbörjas. Övervaka patienten för symtom på förmaksflimmer och fladder och ta ett EKG om medicinskt befogat.

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. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Senaste översyn av produktresumén: 2021-06-24. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tfn 08-553 260 00. www.astrazeneca.se



Årets avhandling

De nominerade till priset var (i bokstavsordning) Marcus Fager Ferrari (Lund), Maria Jassinskaja (Lund), Hallgerdur Kristjánsdóttir (Göteborg), Mattias Mattsson (Uppsala), Charlott Mörtz (Uppsala) och Louise Pettersson (Lund).

Årets avhandling tilldelades Maria Jassinskaja för avhandlingen "Molecular and Functional Dynamics of Hematopoietic Progenitor Cell Fate During Ontogeny"

Nomineringskommittén bestående av Peter Hokland, Satu Mustjoki och Carsten Utoft Niemann lämnade följande motivering till sitt val;

The undersigned committee has carefully evaluated the six theses submitted for evaluation. It has been a pleasure to experience the quality and breadth of Swedish hematology, as evidenced by these theses, all of which reveal science with a clear international scope.

Among these, we nominate that of Maria Jassinskaja as the best for the following reasons.

1. She has submitted 3 papers as sole 1st author.
2. Two of these are already published in a highly respected, high impact factor journal.
3. The subject of the thesis ("Molecular and Functional Dynamics of Hematopoietic Progenitor Cell Fate During Ontogeny") has a high novelty value and clear indirect clinical implications.
4. The experimental setup throughout the thesis is very advanced encompassing deep molecular biology, extensive bioinformatics as well as up-to-date functional assays, including very interesting animal models.

The thesis of Maria Jassinskaja thus exemplifies everything, which a PhD student in laboratory hematology should include. We are in no doubt that it would rank among the top 5 % of theses, irrespective of medical specialty or country of origin.

The main supervisor is to be congratulated with a PhD thesis like the present one, and the Society can be proud to have among its members a student like Maria Jassinskaja.

Frivilliga specialistexaminationen

I Lund examinerades som vanligt ett antal unga blivande hematologer av rutinerade kollegor. De som detta år tog examen var; Signe Danielsson (Örebro) Christopher Day (Göteborg), Emma Lennmyr (Uppsala), Sara Lundgren (Varberg), Wilhelmina Näs (Göteborg), Helna Pettersson

(Uddevalla). Som bevis på SFH:s uppskattning fick dessa kollegor ett resestipendium på 10.000 kr för deltagande i kurs,/kongress eller studiebesök, samt ett litet glaskonstverk av Fredrik Nielsen.



Vad ger du dina patienter efter Revlimid?



11.6
MÅNADER

Median PFS efter en tidigare behandling*

Vd

PVd

20.7
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 reciderande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos 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 sädesvätska under behandling, även hos steriliserade män.

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

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

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

Nya primära maligniteter, såsom icke-melanom hudcancer, har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig 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 exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid hudutslag av grad 2-3. Behandling med pomalidomid måste avbrytas permanent vid angioödem 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 hypotyreoidism 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 differentialdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symptom eller med kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symptom. Patienter 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 alternativ 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 pomalidomiddosen 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 pomalidomide i kombination med dexametason var pneumoni. Övriga allvarliga biverkningar innefattade febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni och VTE-biverkningar. Se produktesumén för fler biverkningar.

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

För fullständig information om dosering, varning 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

Här presenterar Maria Jassinskaja sin avhandling



Min avhandling har haft det övergripande målet att karaktärisera skillnader i molekyllär komposition och cellulär funktion mellan fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller för att bättre kunna förstå hur ontogeni-specifika molekyllära signaler driver normal hematopoies och leukemiutveckling hos spädbarn och vuxna. I Artikel I och II var det specifika målet att kartlägga skillnader i proteinkomposition och dess oxideringsgrad i den population celler som hyser all blodstamcellsaktivitet hos foster och vuxna. I Artikel III undersökte vi funktionella och molekyllära skillnader mellan hematopoetiska progenitorceller programmerade att producera myeloida eller lymfoida celler hos foster och vuxna för att kartlägga signaler som styr produktionen av olika blodcellstyper under olika livsstadier. I avhandlingens sista arbete, Artikel IV, fokuserade vi på att karaktärisera de intra- och extracellulära signaler som är aktiva under initiering och progression av MLL-rearrangerad akut leukemi härstammande från fetala eller vuxna hematopoetiska progenitorceller.

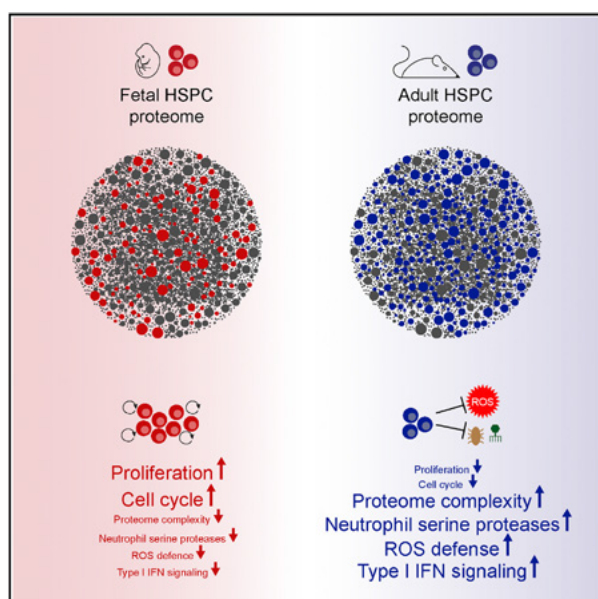
Hematopoetiska stamceller bildas tidigt under foster-tiden i embryots artärer, och färdas därefter till levern som är det huvudsakliga blodbildande organet fram till kort före födseln, när blodstamcellerna flyttar sig till sin slutgiltiga destination – benmärgen. Utvecklingen av blodets immunceller skiljer sig avsevärt åt hos foster och vuxna. Den fetala blodutvecklingen är en aktiv process, där cellerna delar sig snabbt och ökar i antal för att kunna tillgodose det växande fostrets behov och bygga upp grunden till blodsystemet. I den vuxna individen däremot är det viktiga med blodutvecklingen att upprätthålla balans i blodsystemet. Många vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller är därför under normala förhållanden i ett vilande stadium där de inte genomgår celledelning. Det är dock inte bara under normal blodutveckling som foster och vuxnas blodutveckling ser olika ut.

Det finns stora skillnader i vilken typ av leukemi som oftast drabbar barn och vuxna, och hur känsliga cellerna är för uppkomsten av cancer. När det gäller akut leukemi drabbas barn oftast av typen akut lymfatisk leukemi (ALL), medan vuxna oftare drabbas av akut myeloisk leukemi (AML). Tyvärr har man ännu inte kunnat identifiera det molekyllära maskineriet som ligger till grund för cellernas olika egenskaper, vilket hindrar utvecklingen av nya typer av behandling mot leukemi. I alla artiklar som inkluderas i min avhandling har vi förutom att undersöka fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorcellers funktion studerat hur proteomet – som är den samlade bilden av alla proteiner inom en cell – skiljer sig mellan fetala och vuxna blodceller. Fördelen med det tillvägagångssättet över "traditionella" transkriptomcentrerade metoder, där förlagan till proteinet (mRNA) studeras,

kommer av att det är proteinerna som utgör cellens maskineri och att studera dem därför ger en mer korrekt bild av vad som pågår i cellen.

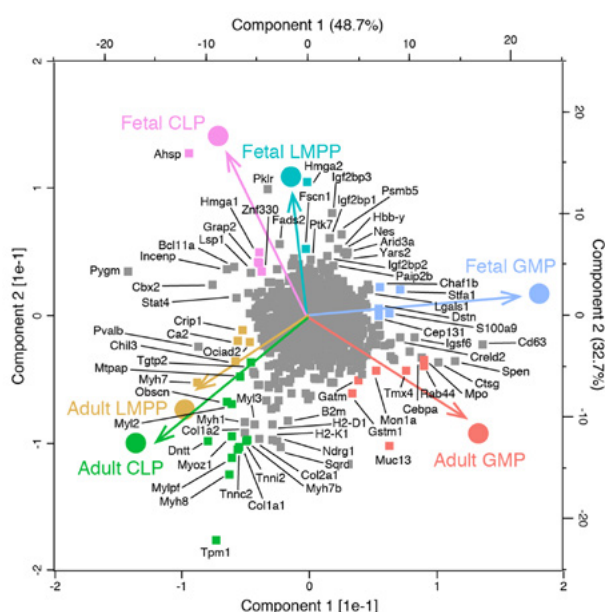
I Artikel I kartlade vi hur proteomet skiljer sig mellan fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller. Vi detekterade och kvantifierade närmare 7000 proteiner, utav vilka 454 visade statistiskt signifikant skillnad i uttryck mellan fetala och vuxna celler. Särskilt intressant var vår upptäckt att 26 proteiner med kraftiga skillnader i uttryck på proteinnivå aldrig tidigare hade visats skilja på mRNA-nivå, vilket belyser behovet av ett skifte mot proteomcentrerade analyser i forskningsfältet. Våra data visade att de proteomiska signaturerna i fetala hematopoetiska stam- och progenitorceller är starkt kopplade till processer som har att göra med celledelning, medan vuxna celler i stället definieras av proteiner involverade i en bredare grupp processer, så som till exempel immunrespons och glykolytisk metabolism. Vi kunde visa skillnader mellan fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller i proteinkomplexstökometri så väl som ett flertal viktiga cellulära processer, där proteiner involverade i antimikrobiellt skydd, skydd mot fria radikaler och Typ I interferon-signalering visade särskilt dramatiska skillnader i uttryck mellan de två celltyperna. Vår proteomdata såväl som funktionella experiment pekade mot att fetala hematopoetiska stam- och progenitorceller generellt är sämre utrustade med proteiner involverade i immunförsvaret samt proteiner involverade i det antioxidantiska försvaret via S-glutationylering, vilket kan indikera en större känslighet mot proteinskador orsakade av oxidation i de fetala cellerna.

För att undersöka detta vidare genomförde vi en masspektrometrisk analys för att karaktärisera reversibla cysteinmodifikationer i fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller (Artikel II). I linje med det låga uttrycket av proteiner involverade i skyddet mot fria radikaler visade vår analys en generellt högre oxidationsnivå hos cysteiner i fetala celler, såväl som ett större antal peptider med signifikant högre oxidationsstatus i fetala relativt vuxna celler (174 respektive 31 peptider). Detta tyder på att redoxsignalering har en speciellt viktig roll i regleringen av fetal hematopoes. Fetala oxidationskänsliga proteiner var associerade med biologiska processer kopplade till metabolism och translation, två processer som genomgår kraftiga ontogenkopplade förändringar i hematopoetiska stam- och progenitorceller. Våra slutgiltiga analyser i Artikel I visade att neutrofilserinproteaset Elane och den inflammatoriska cytokinen IFN α påverkar funktionen av fetala och vuxna hematopoetiska stam- och progenitorceller olika. Vi kunde visa att trots att fetala celler befinner sig i en IFN α -låg miljö och uttrycker låga nivåer av proteiner involverade i Typ I interferon-signalering relativt vuxna celler så svarar de fetala cellerna dosberoende på stimulering med IFN α . Låga nivåer av IFN α främjar expansion av fetala lymfomyeloida progenitorer *in vivo*, medan höga nivåer försämrar fetala hematopoetiska stamcellers regenerationsförmåga. Vi kunde också visa att hematopoetiska stam- och progenitorceller erhåller vuxenlika nivåer av IFN α -receptorn (IFN α R) och MHC Klass I mindre än en vecka efter födseln, vilket indikerar att en förstärkning av inflammatoriska reaktionsvägar är en tidig händelse i övergången från fetal till vuxen hematopoes.



Den molekylära kompositionen och funktionen hos lymfoid- och myeloidprogrammerade hematopoetiska progenitorceller har huvudsakligen studerats hos vuxna djur, och fram tills nyligen endast på transkript-nivå. Bristande kunskap kring de molekylära program som styr differentiering i fetala jämfört med vuxna hematopoetiska progenitorceller representerar ett hinder mot att förstå vad som driver differentiering mot lymfoida och myeloida celler under olika utvecklingsstadier, både i normal hematopoes och vid leukemi. För att ta itu med dessa frågor genomförde vi i Artikel III en omfattande jämförelse av funktionen och proteomet hos fetala och vuxna lymfomyeloida multipotenta progenitorer (LMPP), lymfoida progenitorer (CLP) och granulocyt-monocytprogenitorer (GMP). Våra initiala *in vitro*-studier bekräftade att de tidigare etablerade vuxna immunofeno-typiska definitionerna

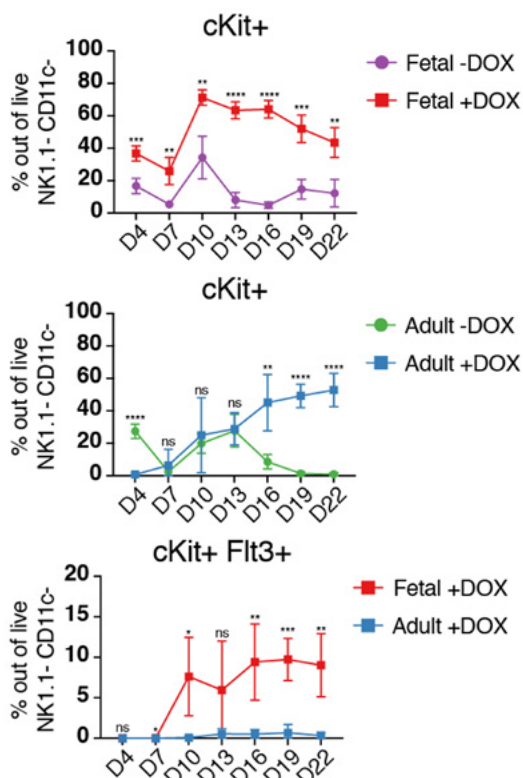
av LMPP, CLP och GMP markerar cellpopulationer med lymfomyeloid, lymfoid-partisk och myeloid-begränsad potential även hos foster. Vi kunde vidare demonstrera att alla tre celltyper hos vuxna har en starkare myeloid potential än motsvarande celler hos foster. Den låga frekvensen av LMPP, CLP och GMP i den fetala levern och den vuxna benmärgen begränsade kraftigt antalet celler som kunde samlas in för masspektrometri (MS)-baserad proteomisk analys. Vi la därför ner stora ansträngningar på att optimera ett proteomiskt arbetsflöde där vi implementerade inStageTip (iST)-baserade metoder för provförberedning och prefraktionering tillsammans med isobarisk peptidmärkning, vilket möjliggjorde en femfaldig reduktion i antalet celler som krävs för proteomisk analys jämfört med Artikel I. Med hjälp av denna metod kunde vi identifiera och kvantifiera 4,189 proteiner från ett startmaterial på 100,000 fetala och vuxna LMPP, CLP och GMP per prov.



Vi kunde visa att proteinuttryck korrekt separerar de sex celltyperna enligt utvecklingsstadium och differentieringspotential. Vår data indikerade att generiska fetala cellegenskaper, så som de vi tidigare identifierade i Artikel I och som inkluderar högt uttryck av proteiner kopplade till cellcykeln och translation, är tydligt representerade i lymfoidkompetenta progenitorer (LMPP och CLP) men saknas i myeloid-begränsade progenitorer (GMP). Attribut som traditionellt kopplas till vuxen hematopoies, så som ett högt uttryck av proteiner kopplade till immunförsvaret och redoxhomeostas, var representerade i både lymfoida och myeloida vuxna progenitorceller. Den unika proteinsignaturen för fetala GMP var kopplad

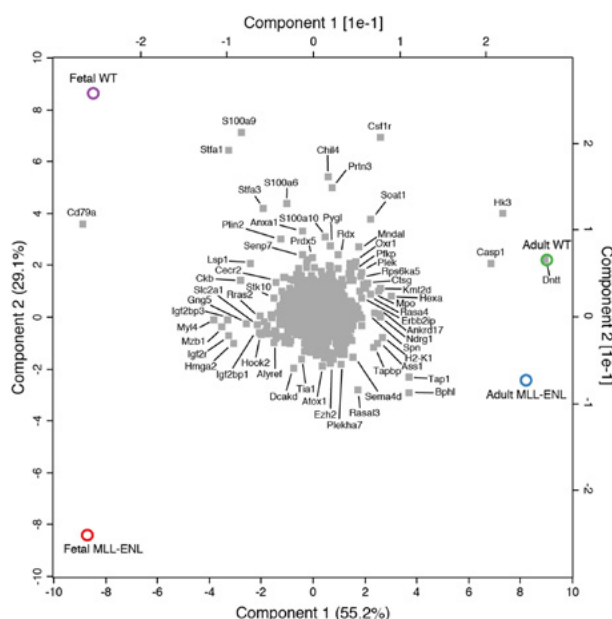
till inflammation och sårhäkning och visade ett nära släktskap med vuxna megakaryocytprogenitorer (MkP), vilket tillsammans med den lägre myeloida potentialen i fetala relativt vuxna GMP indikerar att fetala GMP mer liknar effektorceller än progenitorceller. I linje med vår *in vitro*-analys visade våra proteomdata att myeloida proteinsignaturer är dämpade i fetala jämfört med vuxna progenitorer. Vi identifierade transkriptionsfaktorn *Irf8*, som är en masterregulator av myeloid differentiering, som signifikant lägre uttryckt i fetala jämfört med vuxna GMP. I linje med denna transkriptionsfaktors kända roll i differentiering mot monocyter observerade vi en lägre kapacitet att generera fullmogna inflammatoriska monocyter hos fetala jämfört med vuxna GMP. Defekten i monocytdifferentiering kunde delvis reverseras genom att höja uttrycket av *Irf8* i de fetala cellerna, vilket bekräftar att *Irf8* reglerar en tidigare okänd ontogeni-specifik skillnad i myeloida progenitorers kapacitet att generera monocyter. Sammanfattningsvis har vårt arbete i Artikel III belyst en rad tidigare okända funktionella och molekylära skillnader mellan fetala och vuxna lymfoida och myeloida progenitorceller, samt bidragit med nya insikter om de molekylära signaler som styr ontogena skillnader i cellöden på proteinnivå.

Ett stadigt växande antal studier indikerar att ontogeni-specifika intra- och extracellulära signaler spelar en avgörande roll i att avgöra sjukdomstyp och utfall av MLL-rearrangerad leukemi. Väldigt lite information finns dock att tillgå kring de molekylära händelser som styr de tidigaste stegen i leukemisk transformation, speciellt vid leukemi initierad under fostertiden. I Artikel IV hade vi därför målsättningen att klarlägga hur ontogeni-specifika faktorer i cellernas inre och yttre miljö bidrar till utveckling av olika undertyper av MLL-rearrangerad leukemi. För att kunna göra detta använde vi oss av en inducerbar musmodell av leukemi driven av MLL-ENL (iMLL-ENL-möss) för att genomföra en proteomisk och funktionell karaktärisering av leukemi med ursprung i fetala eller vuxna celler. Vi fokuserade våra analyser på leukemi initierad i LMPP eftersom dessa progenitorer tidigare har visats vara bland de mest potenta leukemii-nitierande cellerna vid inducerat uttryck av MLL-ENL, och dessutom visar kraftiga ontogeni-specifika skillnader i differentieringsförmåga och molekylär komposition (Artikel III). Vi kunde visa att uttryck av MLL-ENL i fetala så väl som vuxna celler leder till en partiell blockering av differentiering och en ackumulation av celler som uttrycker stamcellsmarkören *cKit* över tid *in vitro*, vilket indikerar att MLL-ENL ger en leukemistamcellsliknande karaktär till hematopoetiska progenitorer oavsett deras ontogena ursprung.



Vad som var särskilt intressant var att fetala LMPP med MLL-ENL-uttryck dessutom producerade en population celler som utöver att uttrycka cKit även uttryckte den lymfoida markören Flt3, vilket är en fenotyp kopplad till tidiga lymfoida progenitorer. Sådana celler fanns inte närvarande bland vuxna MLL-ENL-uttryckande cellers avkomma, och vuxna celler producerade i stället intermittent ett stort antal myeloida blaster. Således tyder vår data på att de internt programmerade skillnaderna i differentieringspotential som vi tidigare har observerat i progenitorer från foster och vuxna vildtypsmöss (Artikel III) behålls vid leukemisk transformation *in vitro*. Den extracellulära miljöns utvecklingsstadium har tidigare visats bidra starkt till utfall i så väl normal hematopoies som vid leukemi. Vi ämnade därför härnäst att klargöra hur olika extracellulära miljöer kan influera sjukdomstyp och sjukdomsutveckling i MLL-rearrangerad leukemi av fetal och vuxen härkomst. För att åstadkomma detta transplanterade vi fetala och vuxna LMPP från iMLL-ENL-möss till neonatala och vuxna mottagarmöss. Även om ingen av de neonatala mottagarna utvecklade leukemi under experimentets gång kunde vi visa att endast fetala celler är kapabla att långsiktigt upprätthålla hematopoies i neonatala mottagare. Vuxna mottagare utvecklade AML med liknande latens oavsett donatorcellens ursprung, vilket bekräftar att fetala såväl som vuxna LMPP kan ge upphov till leukemi *in vivo* vid inducerat uttryck av MLL-ENL. För att undersöka vilka molekylära nätverk som är aktiva i de tidigaste stegen av leukemisk transformation

tillämpade vi härnäst det proteomiska arbetsflöde som vi utvecklade i Artikel III på fetala och vuxna vildtyp- och iMLL-ENL-LMPP där uttryck av onkogenen hade inducerats *ex vivo*. Från ett startmaterial på 40,000 celler per prov i 16-plex kunde kvantifiera nära på 3,000 proteiner över alla fyra analyserade förhållanden. Proteinuttrycket separerade cellerna tydligast efter utvecklingsstadium, men kraftiga skillnader i proteinuttryck var även tydliga mellan normala och leukemiska celler från både foster och vuxna möss. De huvudsakliga molekylära attribut som var konserverade vid leukemisk transformation över olika utvecklingsstadier var en dämpning av proteiner associerade med differentiering och kolhydratsmetabolism, vilket indikerar att blockering av differentieringsförmåga och metabolisk omprogrammering är signum för malign transformation i MLL-rearrangerad leukemi oavsett ontogent ursprung. Vi kunde däremot se tydliga ontogenispecifika uttrycksmönster av proteiner kopplade till inflammation; dessa proteiner uppreglerades i vuxna transformerade jämfört med friska celler, medan det motsatta skedde i fetala celler.



Vårt arbete i Artikel IV visar på att MLL-ENL-medierad leukemiutveckling styrs av ett komplext samspel av intra- och extracellulära signaler som i synergi driver utveckling av olika undertyper av leukemi. En ökad förståelse för de ontogent konserverade samt skilda attributen i MLL-rearrangerad leukemi kommer kunna bidra till att guida forskare och kliniker vid utveckling av nya behandlingsmetoder som selektivt inriktar sig på leukemicellernas svagheter vid blodcancer hos spädbarn och vuxna.

DARZALEX[®] (daratumumab) rekommenderas* från FÖRSTA BEHANDLINGSLINJEN för patienter med MULTIPLET MYELOM^{1,2}

Tillägg av DARZALEX[®] visar signifikant:

**Fler patienter med djupa behandlingssvar
i första och andra linjen jämfört med enbart
standardbehandling^{†‡}**

**Längre tid till sjukdomsprogression i
första^{3,4} och andra linjen³ jämfört med
enbart standardbehandling^{†3,4}**

**Förlängd totalöverlevnad
i första linjen för D-VMP vs VMP³**
HR=0,60 (95 % CI: 0,46–0,80; p=0,0003)

*Rekommenderas av NT-rådet och Nationella Vårdprogrammet Myelom^{1,2}

† Mätt som MRD (minimal kvarvarande sjukdom)-negativitet: D-VMP 22,3 % vs VMP 6,2 % (p<0,0001)³; D-VTd 63,7 % vs VTd 43,5 % dag 100 efter transplantation (p<0,0001)³; D-Vd 8,8 % vs Vd 1,2 % (p=0,0001)³

‡ Median PFS: D-VMP 36,4 mån vs VMP 19,3 mån (p<0,0001)³; PFS vid första randomiseringen: D-VTd vs VTd HR=0,47 (95 % CI: 0,33–0,67; p<0,0001)⁴; PFS vid andra randomiseringen: D-VTd vs VTd HR=0,47 (95 % CI: 0,33–0,67; p<0,0001)³; Median PFS: D-Vd 16,7 mån vs Vd 7,1 mån (p<0,0001)³

D-VMP = Darzalex, Velcade (bortezomib), Melfalan, Prednison; D-VTd = Darzalex, Velcade, Talidomid, dexametason; D-Vd = Darzalex, Velcade, dexametason

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

DARZALEX[®] (daratumumab), Rx, EF, L01XC24. Anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning.

Beredningsform och styrka: 5 ml injektionsflaska innehållande 100 mg samt 20 ml injektionsflaska innehållande 400 mg daratumumab för beredning av intravenös infusionslösning (IV) samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering (SC).

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, samt i kombination med pomalidomid och dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdoms-

Referenser

1. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2021-05-11 <https://janusinfo.se/>
2. Nationellt Vårdprogram Myelom 2021-04-27 Version: 3.0 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blood-lymfom-myelom/myelom/varprogram/nationellt-varprogram-myelom.pdf>
3. Darzalex (daratumumab) Produktresumé 06/2021, www.fass.se
4. Moreau P et al. Lancet. 2019;394(10192):29–38.

progression under eller efter den sista behandlingen. Darzalex är också indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. Darzalex är indicerat i kombination med cyklofosfamid, bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja (AL) amyloidosis.

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 ABO- och Rh-blodgrupp påverkas inte.

Pris: Darzalex rekommenderas av NT-rådet i kombination med VTd, VMP, Vd samt i monoterapi. Darzalex ingår inte i läkemedelsförmånen. För pris och fullständig produktresumé se www.fass.se.

Datum för senaste godkända produktresumé: SC 06/2021, IV 07/2021.

Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden.

Årets Utbildningsinsats

På medicinkliniken på Sundsvalls sjukhus arbetar Emma Ölander, överläkare inom internmedicin och hematologi. Emma fick i samband med utbildningsdagarna motta pris för Årets Handledarinsats, nominerad av sina ST-läkare på hematologen.

På hematologen i Sundsvall arbetar två specialister i hematologi på heltid, i bakgrunden har vi därtöver en hematolog som numera är verksamhetschef och två hematologer som arbetar för Umeå universitet. I vårt uppdrag har vi hand om det mesta inom benign och malign hematologi (förutom transplantation), vi har även hand om lymfom. Enheten har cirka åtta slutenvårdsplatser, dagvårdsverksamhet och mottagning. Vi har en beredskapsjourlinje dygnet runt och ett länsövergripande ansvar för den akuta hematologin innefattande akuta leukemier. Vi hematologer (och blivande sådana) blir internmedicinska dubbelspecialister för att också kunna delta i bakjournsuppdraget inom internmedicin. Uppdraget för hematologen i Sundsvall är således stort, inte minst i förhållande till bemanningen, och enheten har i många år stöttats av hematologstafetter. Men framtiden ser ljus ut då vi glädjande nog har fyra ST-läkare under utbildning. Det finns en stark samhörighet mellan oss kollegor på enheten med ett fint klimat där vi har högt i tak för alla tänkbara frågor och funderingar. Vi ST-läkare är tacksamma till våra två specialister Emma Ölander och David Erixon för detta.

När vi läste i OHE att man kunde nominera en kollega till Årets Utbildningsinsats så var det självklart för oss att nominera Emma. Som det beskrevs i nomineringen så brinner Emma för den klinisknära kontinuerliga utbildningen och handledningen av såväl oss blivande hematologer som andra kollegor. Hon håller regelbundet i seminarium för alla ST-läkare i regionen om "Det Svåra Samtalet", föreläser för oss och andra kollegor samt håller i utbildning för patienter i Cancerskolan. Hon är en otroligt fin handledare och förebild i det patientnära arbetet för såväl ST-läkare som för andra kollegor och läkarstudenter. Oavsett hur mycket hon själv har att göra tar hon sig alltid tid för frågor och ställer upp när någon behöver hjälp. Hon får oss att känna oss sedda och utmanar oss att utvecklas



samtidigt som hon ser till att vi har hennes stöd bakom oss på vägen. Att vara tillgänglig är Emmas recept på bra handledning. Eller, som Emma själv uttryckte det när denna utmärkelse uppmärksammades i regionen: "Ingen som ställer en fråga till mig ska någonsin känna att de stör, det är viktigt för mig. Jag är mån om att alla ska få bra stöttning och jag tycker verkligen om att handleda och undervisa".

Vi kan tycka att man allt för sällan uppmärksammar personer likt Emma, som är fantastiska kliniker och handledare men som inte hörs eller syns så mycket utåt sett. Därav är vi oerhört glada, tacksamma och stolta över att hon har blivit tilldelad ovanstående pris – för hon förtjänar det verkligen! För oss är ett fint arbetsklimate en av de viktigaste faktorerna för att ha en välfungerande vardag, där vi yngre kollegor får det stöd och hjälp vi behöver för att kunna utvecklas i vår progress mot blivande hematologer, och där gör Emma en ovärderlig insats.

//Deborah Boström, Emelie Andersson, Linda Westman, Bahareh Beheshti,

Samtliga ST-läkare på hematologen på Sundsvalls sjukhus



När mina två världar möts

Det är höstens vackraste dag. Björklöven lyser gyllene i träden över det hemoglobinröda blåbärsriset.

Tystnaden bryts bara av en hackspett som hackar i takt med min tvååriga sons dunkande med spaden på en hink i sandlådan.

Just idag känns det som en välsignelse att vara hemma med ett förkyllt barn.

En ekorre sätter sig i en gran bredvid, när det plötsligt ringer på telefonen från hemligt nummer. Min son upptäcker ekorren och börjar peka och upphetsat nynna på en bekant barnvisa. Jag rycks ur min idyll medan hematopatologen presenterar sig.

-Ja, det här benmärgsprovet du tog igår, det visar ingen lymfocytökning, ingen blastökning, ingen ökad förekomst av hemofagocyterande celler...

Dagen innan hade jag bedömt en medelålders kvinna på IVA med en klinisk bild av uttalad inflammation, multiorgansvikt och cytopenier, diagnos ännu oklar. I min iver efter benmärgsprovtagningen hade jag fyllt i

mitt mobilnummer och snabbsvar på PAD-remissen, föga anandes hur min morgondag skulle se ut.

-Uppfyller patienten kriterierna för HLH?

Jag tänker febrilt och försöker minnas alla åtta diagnos-kriterier och hennes labbprover, men distraheras av att min son för att påkalla min uppmärksamhet sjunger ännu högre och bankar på mig med sin spade. Jag mumlar bara något ohörbart till svar på frågan medan jag ser hur ekorren försvinner bort. Jag samlar mig något och efter en kort stunds ytterligare informationsutbyte tackar jag för samtalet och lägger på. Hackspetten har tystnat.

Det sägs att man för sin sinnesro ska hålla arbete och privatliv väl separerade. För egen del har fungerat ganska väl, kanske på grund av att allt mitt jourarbete hittills har varit på plats på sjukhuset. Detta kommer snart att ändras, och jag inser att jag måste vänja mig vid att den skyddande slöja som jag låter omge det fridfulla hemmalivet framöver kommer ryckas bort mycket fortare än den kvart det tar att cykla till sjukhuset.

Jakob Bergman, nybliven specialist i Hematologi, Falu lasarett

VID BEHANDLING AV ÅTERKOMMANDE
OCH REFRAKTÄRT MULTIPELT MYELOM

SARCLISA®
(isatuximab)

ÖKA MÖJLIGHETERNA FÖR DINA PATIENTER



Tillägg av SARCLISA till karfilzomib och dexametason (Kd) eller pomalidomid och dexametason (Pd) gav en signifikant förlängd PFS jämfört med enbart Kd eller Pd.^{2,3}

IKEMA: SARCLISA + Kd vs Kd (N=302)

mPFS NR^a
vs 19,15 mån för endast Kd
HR=0,531
(99% KI: 0,32, 0,89; P=0,0013)



**Förlängd
PFS¹**

ICARIA-MM: SARCLISA + Pd vs Pd (N=307)

mPFS 11,53 mån
vs 6,47 mån för endast Pd
HR=0,596
(95% KI: 0,44, 0,81; P=0,001)

^amPFS var inte nådd vid den prespecifierade interimanalysen vid 19 månader.²

Läs mer på [Sarclisa.se](https://www.sarclisa.se)

Vanligaste biverkningar¹⁻³

I ICARIA-MM, var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) neutropeni (46,7 %), infusionsrelaterade reaktioner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), övre luftvägsinfektion (28,3 %), diarré (25,7 %) och bronkit (23,7 %)

I IKEMA, var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) infusionsrelaterade reaktioner (45,8 %), hypertoni (36,7 %), diarré (36,2 %), övre luftvägsinfektion (36,2 %), pneumoni (28,8 %), trötthet (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkit (22,6 %) och ryggsmärta (22,0 %).

Referenser: 1. Sarclisa produktresumé 06/2021. 2. Attal M et al. Lancet 2019;394:2096-107. 3. Moreau P et al. Lancet. 2021;397(10292):2361-71

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SARCLISA® (isatuximab) 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF ATC-kod: L01XC38. **Indikation:** Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen, och i kombination med karfilzomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling. **Dosering:** Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt i kombination med pomalidomid och dexametason eller i kombination med karfilzomib 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: 06/2021

Seiretsu Chakuza Mokuso



Så börjar ett träningspass *laido*. Vi ställer upp i gradordning, sedan sitter vi ner en kort stund för tyst reflektion. Jag tömmer huvudet på allt som finns utanför *Dojon*. Målet för mig är *Muga Mushin*, att vara utan själv och utan tanke, ett sinne lugnt som vatten. Vägen dit är att inte forcera utan att låta det hända, vilket inte är så lätt efter en ibland stressig dag på jobbet. Jag lyckas inte så bra, men jag har tränat *lai* (mental närvaro och omedelbar reaktion) i bara 6 år, så jag har fortfarande en lång väg framför mig.

Ett vanligt pass fortsätter efter en påhälsningsceremoni med *Suburi* (träningshugg) och *Kihon*, grundläggande tekniker som att dra svärdet, att förflytta sig med bibehållen balans vid varje tidpunkt och att stoppa undan svärdet. Resten av passet ägnas åt att träna olika *Kata*, förutbestämda former som är tänkta att användas i vissa situationer, som till exempel hur man borde göra när man vaknar nattetid och misstänker att en illasinnad ninja har tagit sig in i sovrummet (*Muso Shinden Ryu*, *Okuden*, *Tachi-waza*, *Kata #5: Shinobu*). Det är inte ovanligt att träna samma rörelse tiotals gånger utan att känna att den blir bra - är jag nöjd med en *kata* betyder vanligtvis bara att jag inte har märkt vad jag gör för fel. Att fortsätta ändå och övervinna frustrationen är för mig också en del av *laido*. Vid slutet av passet samlas vi för avhälsningsceremonin och vi avslutar med *Mokuso*.

Vad som drog mig till kampkonsten i början var samuraisvärd. Svärd är ju häftiga, bara fråga kirurgen. En kompis till mig tyckte att det skulle kunna passa mig, så jag var med ett pass. Träningen är intensiv, men bygger bra kroppsstyrka. Jag var kanske lite ivrig då och kunde inte röra mig i ett dygn efteråt så jag lät sporten vila i några år. Men jag glömde aldrig hur det kändes, den speciella atmosfären i *Dojon*, elegansen av högt graderade utövare och så började jag igen när jag gavs tillfälle vid flytten till Linköping. Vi tränar med japanskt svärd som är lätt böjt för att möjliggöra att dra och skära direkt från *saya* (baljan). I början av karriären är svärdet av trä, efter ett år brukar de flesta träna med svärd av

metall och efter några år börjar man våga sig på ett vasst slipat svärd. Av den anledningen tränar vi nästan alltid för oss själva och mot en imaginär motståndare. Tanken är att kunna gå segrare ur striden mot en utövare som är minst lika bra som en själv. Det gör att vi inte tränar för att bli bättre än någon annan utan för att bli bättre än vi var när passet började. Visst finns det tävlingar i *laido* också, men deras funktion är, för mig i alla fall, att träna att prestera under stress, att utföra formerna med samma korrekthet och effektivitet framför en domarpanel som hemma i *Dojon*.

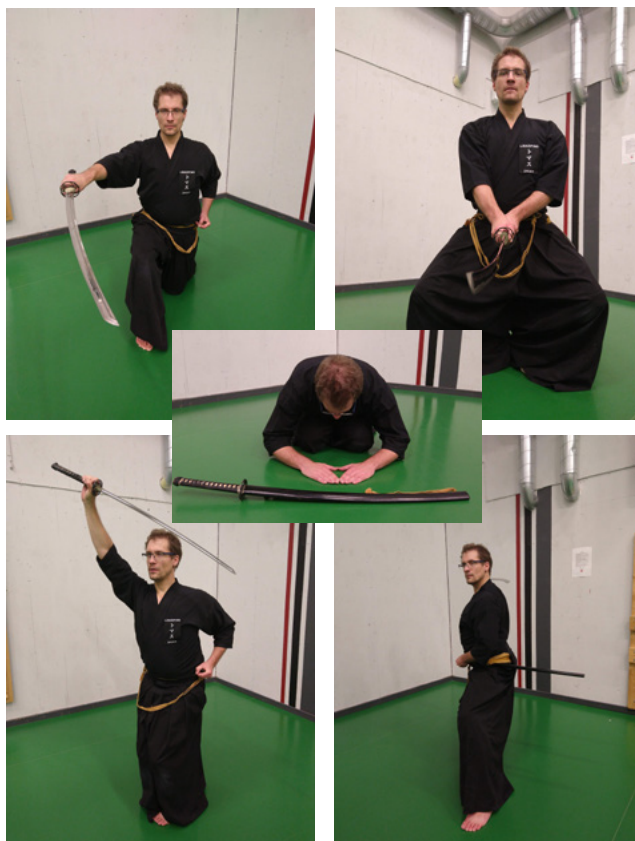
Träningen är inte bara ett tufft fyspass där vi tränar styrka i armar, ben, bröst, rygg och core, kroppshållning och balans utan så mycket mer. För mig ingår det även historiska detaljer, från 1400-talet när *Koryu* (traditionell kampkonst) *Tenshin Shoden Katori Shinto-ryu* grundades, genom 1932 när stilen vi tränar i Linköping, *Muso Shinden-ryu* grundades till 2000-åren när laidosektionen i Linköping återupplivades. Det är också de filosofiska och spirituella aspekter som ingår i Budo (kampkonst), till exempel koncept som *Jo-ha-kyu*, som kan betyda allt mellan långsamt-snabbare-snabbt till beredskap-beslut-satsning och som egentligen kommer från japansk teater. Det finns flera A4-sidor fyllda av koncept som är relevanta i *laido* och flera böcker skrivna om varenda en av dem. Är man lagd som jag och gillar att nörda ner sig är *laido* ett väldigt tacksamt fritidsintresse. Det har även användning utanför *Dojon*, ta *Mokuso* (tyst reflektion) till exempel.

Sedan jag tränar har jag för vana att meditera. När det är stressigt på jobbet och jag inte känner mig så hungrig lämnar jag mina sökare ifrån mig, tar min *Zabuton* (sitt-dyna) och går till sjukhuskyrkan för att få lite avstånd från allt. Jag ställer in appen "Insight Timer" på 25 minuters tystnad och låter det hända att jag slutar tänka. Det är inte lätt, om du har testat att Zen-meditera kan du säkert hålla med om det. Det är lätt att somna, men det är också lätt att bli glad över när man upptäcker att man inte tänker på något, och då tänker man ju igen på något. Även det är en

resa där jag har många många år kvar. Men jag tycker att det är värt det, känslan efter meditation i lunchrasten är fantastisk, varenda rörelse känns som en ritual.

En annan sak som jag uppskattar mycket med *laido* eller *Budo* generellt är feedback-kulturen. Jag är uppvuxen och har gått grundutbildning i Tyskland där återkopplingen är mycket rakare men också mindre snäll än i Sverige. Min upplevelse är att jag behöver vara mycket försiktig i hur jag lägger fram kritik på jobbet för att inte utlösa

ner träningen under stora delar av 2020 och 2021. För oss alla var det stressiga dagar på jobbet, i min roll som SCT-planeringsansvarig läkare blev logistiken plötsligt mera komplex, planeringar fungerade inte längre och det blev fler ändringar kort inpå transplantationen. Samtidigt försvann möjligheten till mental återhämtning i *Dojon*, avskärmad från omvärlden genom *Mokuso*. Det var tuffa månader och flera klubbkompisar hade disciplinen att fortsätta träna i hemmet, dock inte jag. Men precis som samhället och vården anpassade sig *laido*-



kontraproduktiva försvarsmekanismer. Inte så i *Dojon*. Kulturen och traditionen tillåter inget försvar, bara "*Hai, sempa!*" - Ja, mentor. Även om *Budo* har mycket mer hierarki än samhället i Sverige i övrigt är det viktigt att vi aldrig tillbakavisar återkoppling från lägre graderade *laidoka*. Om en träningskamrat som har mindre erfarenhet än jag ser något fel i det jag gör är det ju extra viktigt att jag tar hand om det. "*Hai, tack så mycket*" heter det då. Jag upplever det som en befrielse att kunna ge rak återkoppling utan att mina motiv ifrågasätts och det har inte bara varit en gång att jag önskade att alla som jobbar inom svensk sjukvård skulle kunna gå och träna några pass *laido*.

Till sist några ord om coronasituationen. Pandemin gick ju såklart inte förbi vår klubb. Även om vi, av uppenbara skäl, alltid höll två svärdslängder avstånd fick vi stänga

världen till den nya situationen och det blev Zoom-träning istället. Barnens allrum hemma blev *Dojo*, jag fick skaffa ett kortare svärd för att inte hugga i taket, men träningen blev av. Visst jobbar jag fortfarande på att få bort muskelminnet från ett kortare svärd och försiktigare hugg, men i det stora hela var det en succé. Vi kunde även träna tillsammans med systerklubben i Stockholm som vi tidigare inte gjorde så ofta. Men som många andra klubbar i landet tappade vi medlemmar. Nu när samhället har öppnats upp tränar vi på plats igen och det är glädjande nog några nya ansikten som har börjat denna termin. Vår förhoppning är att medlemstalen kommer att återhämta sig. Kanske du är intresserad att testa på en klubb i närheten?

Thomas Erger
Shodan *laido*
Linköpings Budoklubb

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. Filmraderad 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

Rapport från MPN registret

MPN registret startades 2008 efter initiativ av de svenska representanterna i Nordic MPN Study Group. Registret är ett nationellt kvalitetsregister inom Blodcancerregistret omfattande diagnoserna Polycytemia vera PV, Essentiell trombocytemi ET, Myelofibros (MF), Prefibrotisk myelofibros (pre-PMF), MPN-U, Kronisk eosinofil leukemi samt Kronisk neutrofil leukemi där de två sistnämnda diagnoserna är mycket ovanliga. MPN registrets uppbyggnad medger att cancerregistrering av MPN kompletteras med fördjupade data rörande diagnostik och behandling av MPN. Större förändringar över tid har varit införandet av en uppföljningsregistrering vart 3:e år 2013 och inkludering av pre-PMF som en separat diagnos under 2020. Data från registret presenteras sedan 2020 framför allt som en interaktiv rapport med möjlighet för användaren att själv välja ut data som presenteras.

Under 2019 bildades en ny svensk MPN grupp. Gruppen har i samarbete med RCC i samverkan tagit initiativ till att utarbeta nationella riktlinjer för MPN vilka utkom i en första version i januari 2021. I dessa riktlinjer definieras kvalitetsindikatorer för MPN vården och dessa kvalitetsindikatorer är nu en integrerad del av MPN registret.

MPN registrets styrgrupp består av representanter från samtliga sjukvårdsregioner där Anneli Enblom-Larsson, Sunderby sjukhus är representant för Norra regionen, Anna Ravn Landtblom, Södersjukhuset för Stockholm/Gotland, Marie Lindgren, Kalmar för Sydöstra regionen, Björn Andreasson, Uddevalla för Västra regionen, Stefan Scheduling, Lund för Södra regionen och Erik Ahlstrand, Örebro är registerhållare och representant för Mellansvenska sjukvårdsgruppen. MPN registrets stödgrupp kommer från RCC Stockholm/Gotland.

Några av MPN registrets syften är att;

1. Kartlägga hur MPN diagnoser ställs i Sverige.
2. Utvärdera följsamhet till Nationella vårdprogrammet för MPN.
3. Skapa en nationell databas som underlag till kliniska och epidemiologiska studier av MPN.
4. Beskriva komplikationer och överlevnad hos MPN patienter över tid.

I följande presentation följer en kort presentation av MPN registret utifrån dessa mål. Redovisade data är öppna och allmänt tillgängliga via den interaktiva årsrapporten för MPN registret, <https://statistik.incanet.se/mpn/>.

1. Kartlägga hur MPN diagnoser ställs i Sverige

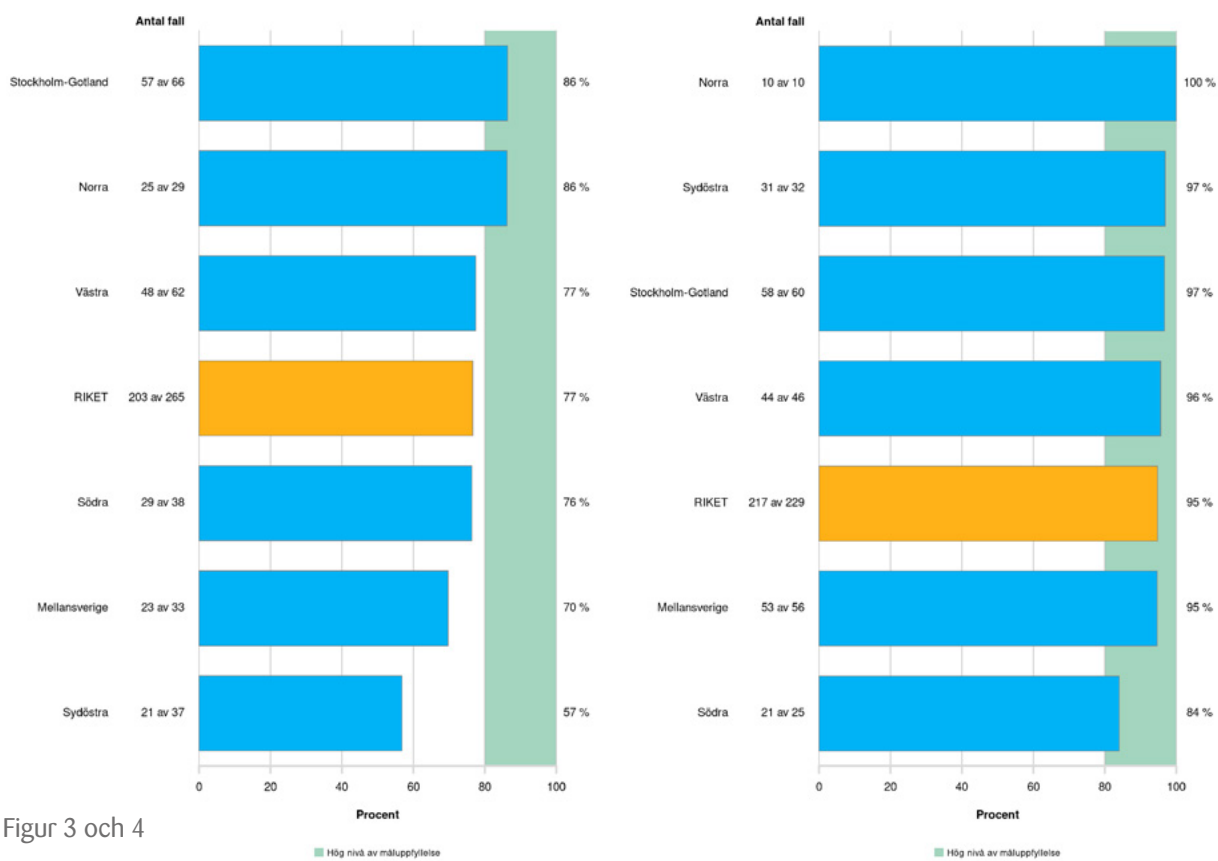
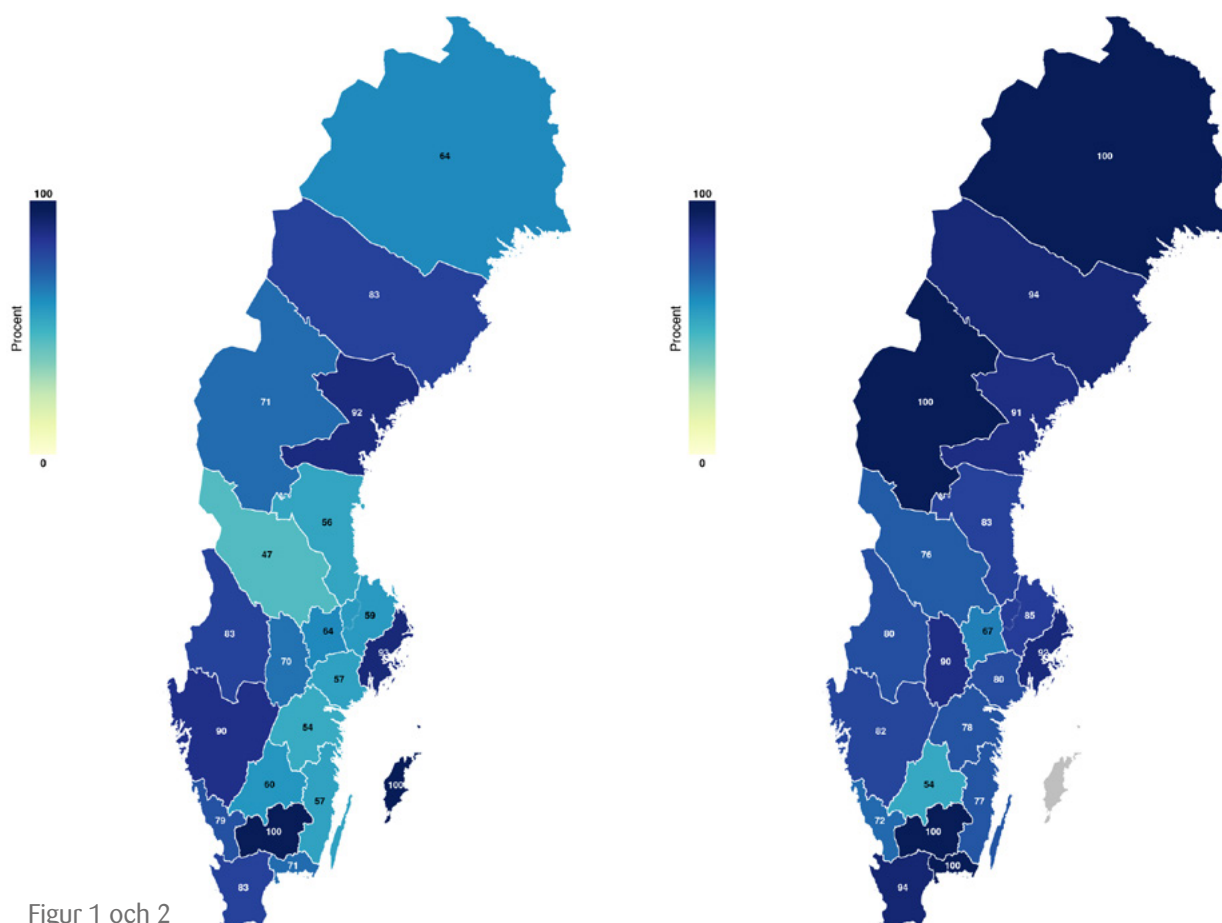
Diagnostik av MPN baseras på WHO-kriterier från 2016. Kortfattat kräver diagnoserna i de allra flesta fall kliniska kriterier, benmärgsbiopsi och molekylärgenetiska analyser för de sjukdomsdrivande mutationerna i JAK2, CALR och MPL. I de nya Nationella riktlinjerna rekommenderas att alla nya MPN fall bör utredas med benmärgsbiopsi. Det är därför glädjande att det mellan åren 2013 och 2020 har skett en successiv ökning av andelen fall som är utredda med benmärgsbiopsi. Andelen har ökat från 80 till 85 % med vissa geografiska skillnader enligt bilder nedan.

Se figur 1 och 2 BM biopsi 2013-2014 samt 2019-2020 på nästa sida.

2. Utvärdera följsamhet till Nationella vårdprogrammet för MPN.

Vi har ännu inte möjlighet att presentera data från tiden efter införandet av de senaste riktlinjerna. Ur öppna registerdata kan en trend utläsas talande för en allmänt god efterlevnad till riktlinjer i svensk MPN vård. Ett exempel där riktlinjer, i enlighet med data från behandlingsstudier, har förändrats över tid är rekommendationen att behandla högrisk PV med cytoreduktion oavsett patientens blodvärden. Bilderna nedan visar andelen patienter med högrisk PV som behandlas med cytoreduktiv behandling under tidsperioderna 2010-2011 och 2016-2017. Målnivåer utifrån de senaste MPN riktlinjerna är inritade.

Se figur 3 och 4 Behandling av högrisk PV 2010-2011 samt 2016-2017 på nästa sida.



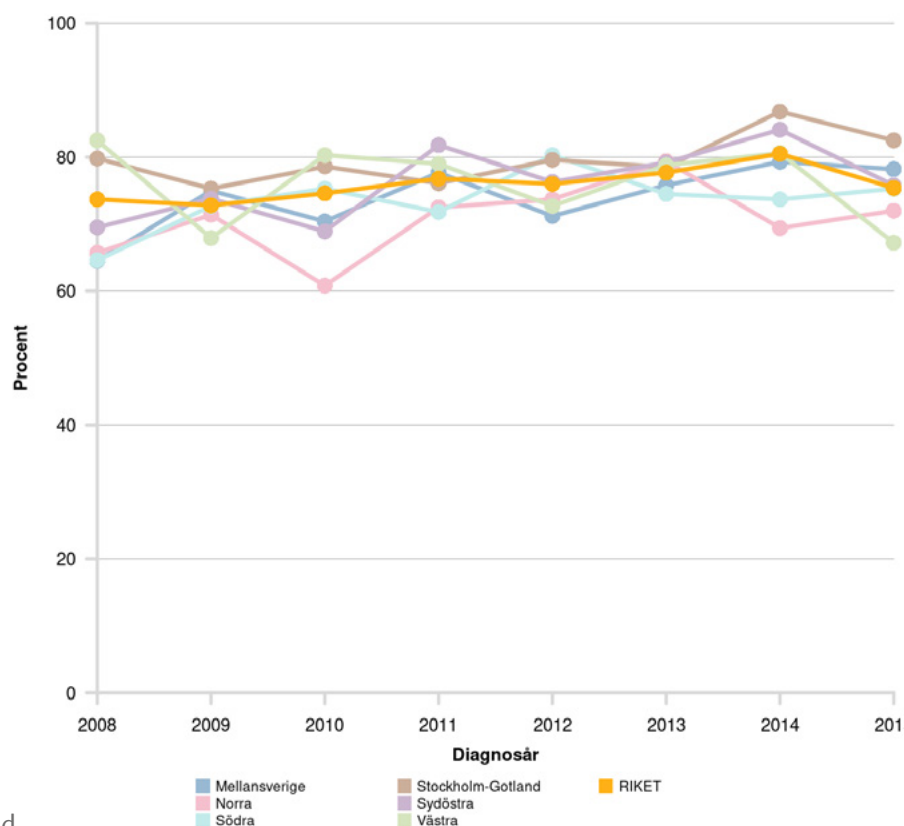
3. Skapa en nationell databas som underlag till kliniska och epidemiologiska studier av MPN

Svenska MPN gruppen publicerade under föregående år ett arbete baserat på data från MPN registret rörande vaskulära komplikationer vid ET och PV. I denna studie kunde bland annat vikten av cytoreduktiv behandling för att undvika vaskulära komplikationer hos högrisk PV patienter bekräftas. Ett manus rörande hur vaskulära komplikationer vid MF påverkar överlevnaden har i dagarna submittats till vetenskaplig tidskrift. Anneli-Enblom, representant från Norra regionen har nyligen begärt ut data från MPN registret för att studera stroke insjuknande vid MPN och Svenska MPN gruppen planerar för närvarande en epidemiologisk studie av MPN-U utgående från MPN registret.

4. Beskriva komplikationer och överlevnad hos MPN patienter över tid

I avsaknad på större terapeutiska landvinningar inom MPN de senaste åren har den icke åldersjusterade överlevnaden varit stabil eller något ökande över tid enligt data från onlinerapporten. Ett observandum är dock att RCCs onlinerapporter visar överlevnad rent deskriptivt och ojusterat. För att analysera överlevnad krävs mer robust statistikbearbetning.

Bilden visar observerad överlevnad för alla rapporterade MPN patienter mellan åren 2008-2015 uppdelat på sjukvårdsregion.



Figur 5 Observerad överlevnad

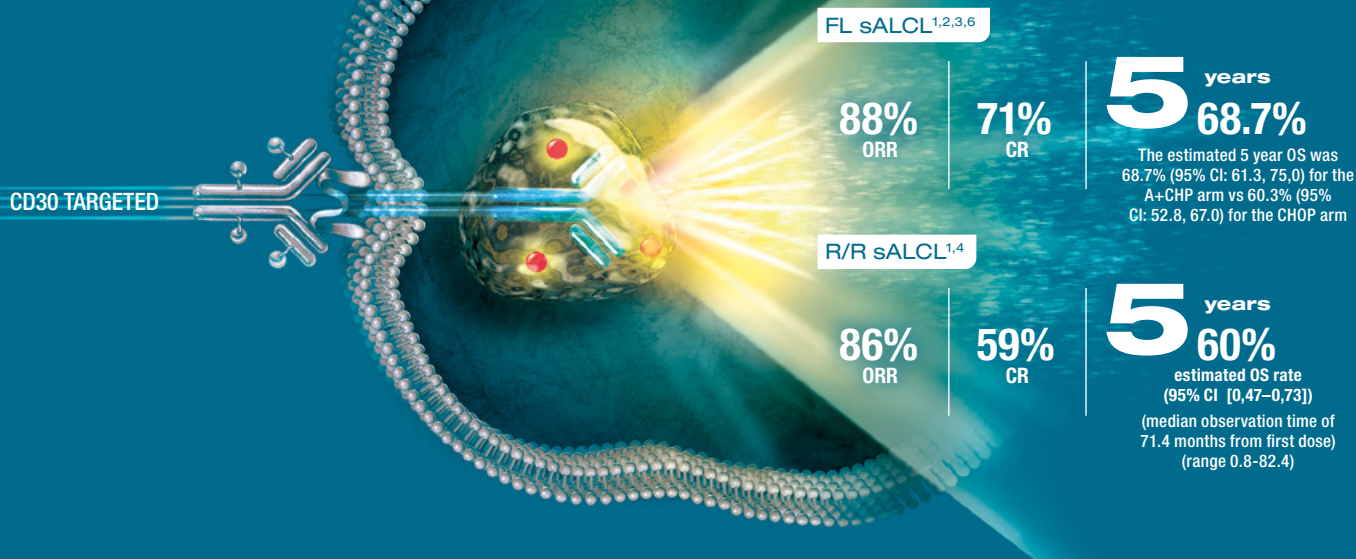
Registrets framtid och utmaningar

Liksom i övriga Blodcancerregister är täckningsgraden visavi cancerregistret efter hand god men inrapportering sker med betydande eftersläpning och pågående corona pandemi förefaller att åtminstone i vissa regioner att ha ökat denna fördröjning. I tidigare studier från gruppen har stickprovs valideringar gentemot journaluppgifter utförts. Dessa stickprov har bland annat påvisat en underreportering av ASA och antikoagulantia hos PV och ET patienter i registret. Utifrån detta har vissa variabler i registret förtydligats. En mer heltäckande validering av registret planeras under 2022.

Utvecklingsmöjligheter rör direktöverföring av journal-data till registret samt införande av Individuell patientöversikt (IPÖ) vilket möjliggör att behandlande läkare använder registerdata som ett beslutstöd i realtid vilket även bör öka incitamentet för kliniker att inrapportera snabbt och korrekt. En individuell patientöversikt skulle även innebära ökade möjligheter att följa patientrapporterade mått vilket är av stort värde vid en i många fall kronisk cancersjukdom såsom MPN.

Erik Ahlstrand
Registerhållare MPN registret

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



- Adcetris + CHP visar en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med CHOP. PFS vid 3 år var 65,5% vs 50,2%, motsvarande en 41% absolut minskning i risken för ett PFS event någon gång under studien** (HR=0.59 [95% KI: 0.42; 0.84]; p=0.0031)^{1,5}
- PFS vid 5 års uppföljning 59,8% (A+CHP) vs 48,1% (CHOP) HR=0.55 (95% KI 0.39, 0.78)⁶
- Adcetris + CHP reducerar risken för död med 46% vs CHOP HR=0,54 (P=0,0096) vid 3 år uppföljning.¹ Vid 5 års uppföljning av OS, HR (per inv.) 0,74 [95% KI:0.54, 1.02], P=0.0688 för A+CHP vs CHOP⁶
- Adcetris + CHP uppvisade en säkerhetsprofil som var jämförbar med CHOP²

Referenser:

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

2. Horwitz S et al. Lancet.2019;19:303(10168):229–240.

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

4. Pro B et al. Blood 2017;130(25):2709–2717, San Diego, CA, USA.

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

6. Horwitz S et al Poster and abstract no 1150 presented at ASH, Dec 2020, USA

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

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

ADCETRIS är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD).

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

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

1. efter ASCT eller

2. efter minst två tidigare terapier när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

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

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

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling.

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för HL, recidiverande 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.

Uppdaterade vårdprogram

Mantelcellslymfom

Det första svenska nationella vårdprogrammet för mantelcellslymfom (MCL) publicerades 2016, efter godkännande av RCC i samverkan. Nytt i denna version, som är den andra uppdateringen av MCL-vårdprogrammet från 2016, är framför allt följande:

- Rekommendation om att utföra analys av *TP53*-mutation vid diagnos och vid återfall.
- Alternativ induktionsbehandling (R-CHOP/R-DHAX) till yngre patienter.
- Rekommendation om underhållsbehandling efter R-bendamustin.
- R-CHOP ersätts av VR-CAP som alternativ behandling för äldre patienter i gott allmäntillstånd.
- Nya kvalitetsmått.

Waldenström

I denna version av det nationella vårdprogrammet för Waldenströms makroglobulinemi har inga större förändringar i behandlingsprinciper genomförts men ett antal justeringar har gjorts, dessa är de viktigaste:

- Vid val av behandling bör fortfarande behandlingen individualiseras beroende på t.ex. ålder, samsjuklighet och typ av symtom eller sjukdomspresentation.

Rekommendationerna är uppdaterade med de senaste studierna med tydligare rekommendationer när de olika regimerna bör användas.

- Ibrutinib är godkänt för behandling av återfall av WM, eller som primärbehandling hos patienter som är olämpliga för immunokemoterapi. 2021 gjorde NT-rådet bedömningen att det inte behövs någon kostnadseffektivitetsberäkning då ibrutinib numera är en väletablerad behandling till denna förhållandevis begränsade patientgrupp. Preparatet har visat god klinisk effekt och kan därför rekommenderas av vårdprogramgruppen, men kan inte generellt rekommenderas då läkemedelssubvention saknas för dessa indikationer.
- Utredning och behandling av Bing Neels syndrom är uppdaterad. Vårdprogramgruppen föreslår ibrutinib som ett av förstahandsvalen vid behandlingen.
- Ett kapitel om nuvarande kunskapsläge om eventuella kommande behandlingar är tillagt.
- Vaccinationsrekommendationer.
- Plasmaferes som behandlingsalternativ vid svårbehandlad hemolys och kryoglobulinemi.
- Fludarabin är nedprioriterat som behandlingsalternativ och ska bara användas i speciella situationer.

Red.

SFH utlyser 4 Resestipendium á 15.000 sek samt 5 stipendier för deltagande i webbkurser á 2.500 sek

Stipendierna vänder sig till *specialistläkare* som vill vidareutbilda sig genom medverkan på t.ex. EHA, ESH-kurser eller likvärdigt (ej ASH). Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 18 februari 2022.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Vem kan söka?

Stipendiet vänder sig till medlemmar i SFH som är kliniskt verksamma som hematolog oavsett tjänsteort.

Frågor ställs till: Maria.Liljeholm@regionvasterbotten.se eller Johan.Theander@skane.se.

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

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





Hematologisk forskning i VG-regionen

Jag har fått i uppgift att presentera den hematologiska forskningen som pågår i VG-regionen. Det har varit intressant även för mig att få en överblick över vad som är på gång i olika grupper. Mycket har sin utgångspunkt i Göteborg men både Borås och Uddevalla står för viktiga delar av regionens forskning. Jag har försökt fokusera på den akademiska forskningen men nämner även en del kliniska prövningar som på något sätt har anknytning till regionen.

Blod och ben

Catharina Lewerin leder en forskargrupp inom "blod och ben" på Sahlgrenska. Ett flertal både prekliniska och kliniska studier tyder på ett samspel mellan blod och benceller och inom gruppen har man ett flertal projekt inom området. **Hallgerdur Lind Kristjansdottir** disputerade inom ämnet i maj 2021 med avhandlingen "Blood and Bone, epidemiological studies on the association between blood and bone". Registerstudier gällande frakturrisk hos patienter med lymfom och myeloproliferativa sjukdomar har genomförts och en liknande studie pågår hos transplanterade patienter **Peter Johansson** och **Ana Jakir**. Risken för fraktur hos lymfompatienter kommer ytterligare studeras med hjälp av lymfomregistret och den sk LymphomaBaSe databasen. Prospektivt kommer patienter från Västra Götaland som genomgått stamcellstransplantation (HEMOS) studeras med bl a bentäthetsmätning före och efter transplantation



Anna Nilsson och Hallgerdur Lind Kristjansdottir som forskar i Blod- och Bengruppen.



Ana Jakir, Peter Johansson och Catharina Lewerin ingår i Blod- och Bengruppen

Anna Nilsson och **Rebecca Fredriksson**. Inom kort kommer det att startas en prospektiv studie hos patienter med myeloproliferativa sjukdomar med bentäthetsmätning samt benmetaboliter i snar anslutning till diagnos samt uppföljning efter några års sjukdomsduration. Gruppen har publicerat ett flertal arbeten från Osteoporotic fractures in men studien (MrOS) i samarbete med **Dan Mellström**.

Myelom

Markus Hansson (Sahlgrenska och Lund) leder en forskargrupp på 3 doktorander och 2 laboratorietechniker inom området myelom. Markus är svensk huvudprövare för en rad kliniska prövningar inom myelom och håller för närvarande på att starta upp en randomiserad klinisk prövning med CarT-cellsbehandling som primärbehandling för äldre myelompatienter.

Cecilie Hveding Blimark leder Svenska Myelomregistret och gör nu flera samkörningsstudier med andra populationsbaserade register genom MMBase där man särskilt tittar på comorbiditet; överrask för infektioner, trombosor och sekundära maligniteter vid modern myelombehandling. Studierna görs tillsammans med **Ingigerdur Sverrisdottir** och **Mariana Villegas**. Hon leder också en nordisk-baltisk forskargrupp inom NMSG som publicerat behandlingsdata på >10 000 MM patienter i Danmark och Sverige.

Dorota Bojanowska-Knut (Uddevalla) deltar i detta projekt där man nu tittar särskilt på patienter över 75 år (KLF Moore, Norge). I samarbete med Sahlgrenska Cancer Center och **Jonas Nilssons** grupp med bl a **David Jansson**, bistår Cecilie i arbetet med att ta fram en humaniserad musmodell inom myelom. Vidare studerar gruppen tillsammans med **Helene Sjögren** (Klinisk Genetik och Genomik) och **Johanna Rahimi** (ST-läkare Östra) betydelsen av aberrationer på kromosom 1 för utfallet hos myelompatienter i VG-regionen.

Stamcellstransplantation

Jan-Erik Johansson har under flera år drivit kliniska studier inom området mukositis. Från att tidigare studerat gastro-intestinala komplikationer i anslutning till hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) har fokus flyttats till studier av orala komplikationer. I samarbete med institutionen för odontologi drivs en prospektiv, multinationell studie som kartlägger alla former av orala komplikationer i samband med HSCT (ORASTEM-studien). Studien som koordineras från Göteborg har deltagande centra i Sverige, USA, Kanada och Holland. I ett annat samarbetsprojekt med institutionen för odontologi drivs prospektiva, randomiserade studier avseende profylaktisk behandling av oral mukositis i samband med HSCT. Studierna har innefattat kryoterapi och i en pågående studie studeras effekten av fotobiomodulering (eng. photobiomodulation, PBM – tidigare kallat low level laser therapy) på



Sigrun Einarsdottir, Mikael Lisak och Jan-Erik Johansson med stamcellstransplantation som gemensamt intresse.

denna indikation på lymfompatienter som genomgår auto-HSCT och i en kommande studie avser vi studera effekten som tillägg till kryoterapi på patienter med myelom.

Mats Brune arbetade under många år med den stora RICT-studien med mål att utvärdera effekten

av allogent SCT med reducerad konditionering jämfört med standardbehandling. **Elisabeth Wallhult**, som numera är vårdenhetschef hos oss skötte, det mesta av koordinering av alla deltagande centra. Mats är nu i slutfasen av sammanställningen av studien. **Krista Vaht** disputerade förra året med avhandlingen "Aplastic anemia a population based study of epidemiology, treatment and prognostic factors". **Mikael Lisak** håller på med nationell datainsamling i sitt avhandlingsarbete där han studerar immunhämmande behandling i samband med och efter allogent stamcellstransplantation. **Sigrun Einarsdottirs** avhandlingsarbete handlar framför allt om vaccinationssvar efter stamcellstransplantation. Huvudhandledare är Mats Brune och bihandledare är **Per Ljungman** och **Tomas Bergström**. Sigrun har publicerat tre arbeten som handlar om difteri-tetanus-polio, influensa- och TBE-vaccination. För närvarande samarbetar Sigrun med **Martin Lagging** på virologi och **Anna Martner** på cancercentrum och undersöker immunsvaret (B och T-cellssvar) på covid mRNA-vaccin efter alloSCT och svaret på boosterdos i denna patientgrupp. Datainsamling pågår också till ett arbete, i samarbete med Per Ljungman, som undersöker hållbarheten i immunsvaret på difteri- och tetanusvaccination bland långtidsöverlevare efter allogent HSCT.

Christine Wennerås som arbetar både inom bakteriologi och hematologi har två olika forskningsprojekt baserade på kliniska frågeställningar som hon och hennes grupp försöker besvara experimentellt. Det ena rör vilken roll eosinofila granulocyter har vid GVH. Allogent stamcellstransplanterade med eosinofili har i en del studier visats få lindrigare förlopp av kronisk GVHD än de utan eosinofili. Gruppen studerar eosinofila granulocyter i blod och biopsier avseende deras eventuella förmåga att dämpa allogent T-cellsreaktivitet och/eller läka skadad vävnad samt värde som diagnostisk markör vid GVHD. Det andra projektet rör *Neoehrlichia mikurensis*, en nyupptäckt fästingburen bakterie som orsakar infektionssjukdomen "neoehrlichios". Det allra första patientfallet någonsin publicerades av Christines grupp i maj 2010 och rörde en patient med KLL som hade oklar feber och recidiverande venösa tromboembolier trots fullgod antikoagulantia. B-celler är centrala för försvaret mot denna intracellulära bakterie. Fortsatta studier handlar om *Neoehrlichia* ger upphov till kroniska latenta infektioner som reaktiveras vid nedsatt B-cellsförsvaret samt om *Neoehrlichia* till och med kan bidra till utveckling av maligna B-cellslymfom.

Akuta leukemier och MDS

Inom den nordiska MDS-gruppen är vi med i flera studier. NMDSG10B är en multicenter randomiserad fas

2-studie där man studerade effekten av att kombinera azacitidin med lenalidomid hos patienter med högrisk MDS eller AML med 5q-. **Lars Möllgård** är huvudprövare och tillsammans med sin doktorand **Bengt Rasmussen** (Örebro) och **Eva Hellström Lindberg** (Karolinska) arbetar de nu med att publicera studien. Lars är också huvudprövare för NMDSG14A där effekten av kombinationen interleukin-2 + histamin studeras hos patienter med KMML. Studien har inkluderat ett antal patienter men är för tillfället pausad pga att histamin för närvarande inte finns tillgängligt. Koordinerande prövare är **Olle Werlenius** och hela projektet sker i samarbete med **Kristoffer Hellstrand** med medarbetare. Photovoice är en helt annan typ av forskning. Det är en s.k. aktionsforskningsstudie om patienter med MDS och hur de upplever att leva med MDS. Studien har genomförts



En grupp med myeloid inriktning på sina projekt. Från vänster, Linda Fogelstrand, Hege Garelius, Gustav Orrsjö, Lovisa Wennström, Petra Lindroos Kölqvist och Lars Möllgård

av **Hege Garelius** tillsammans med teamsjuksköterska **Petra Lindroos Kölqvist** och studien är precis sammanställd och kommer snart att skickas in för publicering.

MPN och ITP

MPN-forskningen i Göteborg sker i nära samarbete mellan klinik och laboratorium för att kombinera patientperspektivet med den molekylära diagnostiken. **Björn Andreasson** och Peter Johansson representerar projektets kliniska delar, medan Julia Asp och **Lars Palmqvist** är drivande i de laborativa och genetiska frågeställningarna. Med utgångspunkt i det västsvenska befolkningsunderlaget är målsättningen att identifiera MPN-patienter vars förvärvade genetiska varianter, ensamma eller i kombination med den kliniska bilden, är kopplade till en sämre prognos och som därför bör bli föremål för aggressivare behandling och tätare uppföljning. Ett annat intresseområde är identifiering av

misstänkta ärftliga genetiska varianter som skulle kunna ge en ökad risk att insjukna i MPN. Sammantaget syftar projektet till att bidra till att minska risken för sjukdomskomplikationer och därmed förbättrad livskvalitet och överlevnad hos drabbade patienter.

Under de drygt 40 år som **Hans Wadenvik** har varit aktiv inom hematologin i Göteborg har hans huvudintresse varit trombocyter och sjukdomar förknippade med dem. Hans egen avhandling rörde omsättningen och fördelningen av trombocyter hos människa och flera av de doktorander han handlett har studerat skilda sjukdomsmekanismer vid immunologiska trombocytopenier.

Koagulation

Anna Olsson och **Linda Myrin Westesson** (hemofili-sjuksköterska) driver tillsammans ett forskningsprojekt med syftet att undersöka hur behandling och eventuella blödningar hos barn med von Willebrands sjukdom påverkar livskvalitet, välbefinnande och hälsa hos vårdnadshavare. I studien används såväl sjukdomspecifika som generiska frågeformulär. Datainsamling pågår. **Elisabeth Brodin** (hemofilisjukgymnast) skall i sitt aktuella forskningsprojekt ta fram en förkortad version av självskattningsinstrumentet, Hemofili Aktivitets Lista (HAL) som är sedan tidigare översatt till svensk version och validerat av samma forskningsgrupp. HAL är ett frågeformulär som används i kliniska studier men även som ett kvalitetsmått vid uppföljning av patienter över

tid men är för långt och många frågor är överlappade. En förkortad version kan underlätta användningen för hemofilpatienter och vårdgivare.

Borås

På Södra Älvsborgs sjukhus Borås finns **P-O Andersson** och **Ulf-Henrik Mellqvist** som för närvarande handleder tre doktorander: ST-läkare **Mimmie Stern**, **Susanne Bram-Ednersson** (patologen Sahlgrenska) och **Ljupco Veskovski**. P-O bedriver sedan ett antal år studier kring prognostiska faktorer vid DLBCL, i första hand via proteomikbaserad teknik. Bland några av deras senaste fynd kan nämnas att högt uttryck av ribosomala proteiner respektive lågt uttryck av actin-relaterade proteiner i tumörvävnad, verkar ha betydelse för resistens mot immunkemoterapi. Likaså verkar högt immunhistokemiskt uttryck, via digital bildanalys, av interferoninducerade proteiner tillhörande den s.k. PYHIN-gruppen (IFI16, MND4) vara oberoende negativa prognostiska markörer vid DLBCL. Dessa nya data kommer nu att undersökas i funktionella studier i samarbete med Klinisk kemi, Sahlgrenska. Ulf-Henrik leder ett projekt kring prognostiska faktorer vid myelom. Man har bland annat nyligen studerat serummetabolomet hos 201 myelompatienter som behandlats med högdos melfalan och funnit att det tydligt korrelerar med sjukdomsstadium, vilket indikerar att metabolomet speglar sjukdomsutbredning och aggressivitet.



Lars Palmqvists (ej med på bilden) forskargrupp: Från vänster Ahmed Waraky, Susanna Jacobsson, Jenni Adamsson, Tina Nilsson, Laleh Arabanian och Anders Östlund. Oljemålningen föreställer Sven Lindstedt, klinikchefen för C-lab och klinisk kemi i 25 år.

Uddevalla

Inom NU-sjukvården driver Björn Andreasson och medarbetare studier tillsammans med Svenska MPN-gruppen. Alla patienter i MPN-registret som har råkat ut för en vaskulär komplikation jämförs med en matchad kontroll och med alla registrerade patienter. Avsikten är att undersöka faktorer, som kan identifieras redan vid diagnos och som kan förutsäga risk för komplikation. Man studerar även effekten av behandling med cytoreduktiva medel, trombosprofylax och hur patienterna uppfyllt behandlingsmål som rekommenderats i vårdprogram.

Genom Dorota Knut som är doktorand och ingår i regionens myelomforskning har flera studier startats där QoL vid diagnos och under behandling, initial sjukdomsbild, behandlingsalternativ, närhet till sjukhus mm studeras. Via Myelomregistret identifieras patienter med kort överlevnad, för att försöka utröna vilka faktorer som utgör riskfaktorer och om möjligt finna sätt att förbättra deras prognos. Relationen mellan fria lätta kedjor och BenceJones-proteinuri skall undersökas. Frågeställningen är: räcker det att undersöka FLC eller behövs U-elfores fortsatt?

Genetik, epigenetik och MRD vid AML

Lars Palmqvists forskningsgrupp på avdelningen för laboratoriemedicin, studerar AML och fokuserar sina studier på genetiska och epigenetiska förändringar som leder till leukemiutveckling. Studierna utförs på RNA, DNA och proteinnivå och sker i olika leukemimodeller på möss, på human indicerade pluripotenta stamceller (iPSC) som genetiskt manipulerats med Crispr/Cas9 för att innehålla relevanta genetiska förändringar samt på patientprover. Fokus ligger mycket på att identifiera nya behandlingsstrategier som sedan kan testas i dessa modeller.

På samma avdelning, och med tät koppling till Klinisk kemi och Centrum för medicinsk genomik på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, har **Linda Fogelstrand** sin forskningsgrupp. Gruppen arbetar med utvärdering och utveckling av molekylära och flödescytometriska analyser för små mängder leukemiceller (MRD) vid AML. Forskningen har nyligen lett till att en i gruppen utvecklad metod, riktad djupsekvensering, nu används kliniskt för uppföljning av patienter med AML med ovanliga mutationer i genen *NPM1*. Riktad djupsekvensering kan också användas för att följa andra, patientspecifika, mutationer, vilket gruppen nu gör i kliniska studier på barn och vuxna med AML. Forskningen sker i samarbete med barnonkolog **Jonas Abrahamsson** och ett flertal hematologer i regionen såsom **Gustav Orrsjö**, Mats

Brune, Lars Möllgård, **Mats Hardling**, P-O Andersson och **Christian Scharenberg**. Lindas målsättning är att alla patienter med AML ska kunna följas med molekylär MRD-analys och att detta ska leda till bättre behandlingsmöjligheter, både avseende primärbehandling och vid begynnande återfall. Både Lars och Lindas grupper är involverade i GMS-projekt inom hematologi, bland annat helgenomsekvensering av akuta leukemier.

KLL och epigenetik

Meena Kanduri, vid Klinisk kemi Sahlgrenska, studerar sedan många år epigenetiska mekanismer vid KLL med P-O Andersson som klinisk partner. Deras lab använder olika s k "high-throughput" metoder för att karakterisera epigenetiska modifieringar som DNA-metylering, 5-hydroxymetylering och histonmodifiering i olika KLL-kohorter. På så sätt har de identifierat flera proteinkodande gener och långa icke-kodande RNA (lncRNAs) som har en stark funktionell koppling till initiering och progression vid KLL, i första hand tillväxtfaktorinducerade genregulatoriska nätverk där FGF-2 (Fibroblast growth factor-2) visat sig vara dereglerad. Målet är att karakterisering av olika epigenetiska biomarkörer och studier av den funktionella rollen för FGF-2 som onkogen/tumörsuppressor i prekliniska modeller, skulle kunna leda till nya terapeutiska strategier vid KLL.

Hematopoes

Anna Staffas är anknuten till Institutionen för Biomedicin vid Göteborgs Universitet och bedriver forskning med fokus på samspelet mellan inflammation och klonal hematopoes. Hur detta åldersrelaterade fenomen som associeras med en förhöjd risk för hematologisk malignitet påverkas av t ex kronisk inflammation studeras med hjälp av pre-kliniska modellsystem. **Carolina Guibentif** på Institutionen för Biomedicin och Sahlgrenska Centrum för Cancerforskning) studerar hematopoes under fosterutvecklingen. Hennes forskning involverar både musmodeller och experiment på humana pluripotenta stamceller. Man studerar på singelcellnivå hur väl blodbildning från pluripotenta stamceller efterliknar blodbildningen i embry, samt hur genetiska avvikelser i pediatrik leukemi stör den här processen. **Pekka Jakko** är också knuten till Institutionen för Biomedicin och Sahlgrenska Centrum för Cancerforskning. Pekkas forskargrupp, där **Daniel Sjövall** och **Anna Hogmalm** ingår, studerar proteinsynteskontroll i hematopoes och leukemi. Genom att etablera nya musmodeller syftar deras nuvarande forskning till att förstå hur defekter i ribosombildning påverkar leukemistamcellers funktion i AML. Detta kommer att tillföra kunskap om leukemibiologi men kan även potentiellt användas för att utveckla nya läkemedel för leukemi.

Histamindihydroklorid/IL-2, NK-celler och NOX2

Uppe på medicinarberget mitt emot Sahlgrenska huserar en av de grupper som vår sektion arbetat längst med. Kristoffer Hellstrands grupp har samarbetat med sektionen sedan mer än 30 år och bedriver kliniska prövningar vid akut myeloisk leukemi (AML) och kronisk myelomonocytär leukemi. Hans forskargrupp har, i samarbete med Mats Brune, ansvarat för utvecklingen av histamindihydroklorid som återfallsprofylax vid AML. Denna behandling godkändes av EMA 2009. **Fredrik Bergh Thoréns** forskargrupp fokuserar på NK-cellers förmåga att känna igen och avdöda leukemiska celler. Forskningen spänner från preklinisk till klinik, där de prekliniska studierna bland annat syftar till att identifiera nya ligander till NK-cellers receptorer. **Lovisa Wennström**, som är kopplad till forskargruppen, är ansvarig för en fas I/II-studie vid KML där de undersöker om det är möjligt att kombinera TKI-behandling med NK-cellsstimulerande immunterapi i form av histamindihydroklorid och interleukin-2. Anna Martners forskargrupp studerar hur redox-reglering, med fokus på NOX2-enzymet, påverkar myeloida leukemicellers differentiering och sjukdomsframkallande förmåga. Till dessa studier används bl a primära celler från patienter med myeloiska leukemier.

Barncancercentrum

I Sverige behandlas majoriteten av barn med cancer inom ramen för diagnosspecifika internationella multicenter forskningsstudier. Barncancercentrum (BCC) i Göteborg bedriver under ledning av **Karin Mellgren** och Jonas Abrahamsson forskning på alla nivåer i det internationella barncancernätverket. BCC är i nuläget huvudsponsor för två internationella studier. En av dessa gäller de novo AML

där över 600 barn rekryterats och där 5-års överlevnaden ökat till 80 %. Vidare är BCC nationell koordinator för behandling av barn med lymfoblastlymfom och B-NHL och lokalt forskningscenter för övriga hematologiska maligniteter såsom Ph+ ALL och APL. Av stor betydelse är att BCC är nationellt center i Sverige för ITCC (Innovative Therapy of Childhood Cancer) vilket är ett europeiskt nätverk som koordinerar fas 1/2 studier. Detta gör att vi kan erbjuda experimentell terapi till många barn med svårbehandlad cancer. I nuläget är tre studier öppna: azacytidinbehandling av molekyllära recidiv av AML, quizartinib i kombination med intensiv cytostatika vid recidiv av FLT3-muterad AML och Isatuximab i kombination med cytostatika vid recidiv av akut leukemi. Slutligen har BCC öppnat möjligheten att ge CarT behandling vid svårbehandlad CD19+ ALL.

Martin Dalins forskargrupp håller på att utveckla och testa en ny metod, skräddarsydd analys av cirkulerande tumör-DNA, för att mäta kvarvarande sjukdomsburda under behandlingen (MRD) hos barn med leukemi. Som det är nu utvärderas behandlingseffekten med benmärgsprover. Martins studie går ut på att testa om nivåer av cirkulerande tumör-DNA i blodplasman kan avspegla sjukdomsburdan i benmärgen så väl att man i framtiden skulle kunna ersätta benmärgsprovtagningarna med ett vanligt blodprov. Vi utvecklar specifika analyspaneler för varje enskild patient, vilket gör att vi kan mäta nivåer av cancer-DNA med hög känslighet och noggrannhet.

Om någon är intresserad av att komma i kontakt med de personer eller grupper som räknats upp, kontakta mig på lars.mollgard@vgregion.se.

Lars Möllgård, sektionschef, Sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset



Ett glatt forskargäng mitt i Göteborg. Från vänster: Laleh Arabanian, Giti Shah-Barkhordar, Linda Fogelstrand, Julia Asp, Tina Nilsson, Lars Palmqvist, Gustav Orrsjö, Meena Kanduri, Mathias Jerkfeldt, Mukesh Pratap Yadav, Ahmed Waraky, Erik Delsing Malmberg.

Cablivi[®] ▼
kaplacizumab

NU MED NT-RÅDETS REKOMMENDATION

Purpura

Thrombocytopenia[†] ● MAHA
Organ involvement

Cablivi[®] ▼
kaplacizumab



aTTP diagnosed HOME

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

When you diagnose aTTP, start CABLIVI[®]

*In conjunction with plasma exchange (PEX) and immunosuppression

CABLIVI[®] (kaplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07. Indikation: Cablivi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Dosering: Första dosen: Intravenös injektion av 10mg kaplacizumab före plasmabyte. Följande doser: Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytes- behandlingen har upphört. Varningar och försiktighet: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. På grund av eventuellt ökad risk för blödning, krävs nytta/risk-bedömning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia eller heparin i hög dos. För ytterligare information, se fass.se. Kontaktuppgifter: CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm. Datum för senaste översyn av produktresumén: oktober 2020.

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

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

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

1. Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016;374(6):511-22. 2. CABLIVI[®] SmPC. okt2020. MAT-SE-2100956(v1.0)SEPTEMBER2021

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Helene Hallböök (Uppsala), **Magnus Hultdin** (Umeå), **Mats Ehinger** (Lund), **Jonas Abrahamsson** (Göteborg) och **Anja Porwit** (Lund) har i ett internationellt samarbete studerat flödescytometrianalys av leukemi-associerade immunofenotyper (FCM-MRD), en metodik som är snabbare och biologiskt mer informativ än PCR av TCR/Ig genrearrangemang. FCM-MRD utfördes i 18 laboratorier i sju länder för riskstratifiering av 1487 patienter med BCP-ALL behandlade med NOPHO ALL2008-protokollet. Om ingen informativ FCM-markör

fanns tillgänglig, baserades risk-stratifiering på kvantitativ PCR. En informativ FCM-markör hittades hos 96,2 % och endast två patienter (hade icke-informativa FCM- och icke-informativa PCR-markörer. 5-åriga händelsefri överlevnad var 86,1 % med en kumulativ förekomst av återfall (CIR5y) på 9,5 %. FCM-MRD-nivåer på dag 15 (HR 4,0, $p < 0,0001$), 29 (HR 2,7, $p < 0,0001$) och 79 (HR 3,5, $p < 0,0001$) var associerade med risk för återfall justerat för ålder, cytogenetik och WBC. Det tidiga (dag 15) svaret var

associerat med CIR5y justerat för dag 29 FCM-MRD, med högre nivåer hos vuxna (median $2,4 \times 10^{-2}$ kontra $5,2 \times 10^{-3}$, $p < 0,0001$). Odetekterbar FCM- och/eller PCR-MRD på dag 29 identifierade patienter med ett mycket bra resultat (CIR5y = 3,2 %). För patienter som inte genomgick transplantation var dag 79 FCM-MRD $> 10^{-4}$ kopplat med en CIR5y = 22,1 % (Modvig S et al. Value of flow cytometry for MRD-based relapse prediction in B-cell precursor ALL in a multicenter setting, *Leukemia* 2021;35:1894-1906).

Olga Krali (Uppsala) har undersökt pediatrik AML, en heterogen sjukdom som består av kliniskt relevanta subtyper som definieras av återkommande cytogenetiska aberrationer. Majoriteten av avvikelserna som används vid riskgruppering för behandlingsbeslut har studerats ingående, men fortfarande är en stor andel av pediatrika AMLpatienter cytogenetiskt odefinierade och skulle därför ha nytta av ytterligare molekylär karaktärisering. Eftersom avvikande epigenetisk reglering har observerats

allmänt under leukemogenes, antog gruppen att DNA-metyleringssignaturer skulle kunna användas för att förutsäga molekylära subtyper och identifiera signaturer med prognostisk effekt vid AML. För att studera genom-omfattande DNA-metylering analyserades 123 diagnostiska och 19 relaps AML-prover med Illumina 450k DNA-metyleringsarrayer. Man kunde konstruera och validera DNA-metyleringsbaserade klassificerare för AML-cytogenetisk subtyp, vilket resulterade i en övergripande testnog-

grannhet på 91 %. Vidare identifierades metyleringssignaturer associerade med behandlingsresultat vid t (8; 21)/RUNX1-RUNX1T1, normal karyotyp och MLL/KMT2A-rearrangerade undergrupper ($p < 0,01$). Sammantaget understryker dessa resultat ytterligare det kliniska värdet av DNA-metyleringsanalys vid pediatrik AML (DNA Methylation Signatures Predict Cytogenetic Subtype and Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML, Genes (Basel) 2021 Jun 10;12(6):895).

Vladimir Lazarevic (Lund) har medverkat i en internationell studie

av ZBTB16-RARA-fusionsgenen, som härrör från en ömsesidig transloka-

tion mellan ZBTB16 på kromosom 11 och RARA-gener på kromosom 17

[t (11; 17) (q23; q21)]. Denna observation sällan vid AML och svarar för cirka 1 % av retinolsyra-receptor-a (RARA) rearrangemang. AML med denna sällsynta translokation visar ovanlig benmärgsmorfologi (BM), med aspekter som ligger mellan APL och AML med mognad. Patienter kan ha en hög förekomst av spridd intravasal koagulation vid diagnos, reagerar dåligt på all-trans-retinolsyra (ATRA) och arsenik-trioxid och har rapporterats ha en övergripande dålig prognos. Mutationsprofilen för ZBTB16-RARA reorganiserad

AML har inte beskrivits hittills. Gruppen utförde därför målinriktad nästa generationsekvensering av 24 myeloida gener i diagnostiska BM-prover från sju ZBTB16-RARA+AML, 103 icke-RARA rearrangerade AML och 46 APL. De sju ZBTB16-RARA-positiva patienterna screenades sedan för ytterligare mutationer med användning av helexomsekvensering (n = 3) eller en förlängd cancerpanel som omfattar 409 gener (n = 4). ZBTB16-RARA+AML visade ett intermediärt antal mutationer per patient och påverkan av olika

gener, jämfört med APL och andra AML. I synnerhet fann man en hög förekomst av ARID1A-mutationer vid ZBTB16-RARA+AML (fem av sju fall, 71 %). Mutationer i ARID2 och SMARCA4, tumörsuppressorgener som också tillhör SWI/SNF-kromatinombyggnadskomplexet, identifierades också i ett fall (14 %). Dessa genförändringar kan stödja den speciella fenotypen av sjukdomen (Fabiani E Mutational profile of ZBTB16-RARA-positive acute myeloid leukemia, Cancer Med 2021;10:3839-3847).

Vladimir har även i ett annat internationellt samarbete rapporterat kliniska egenskaper, behandlingsstrategier och resultat hos 24 fall av AML med sällsynta RARA - rearrangemang diagnostiserade mellan 2005 och 2017. Trettioåtta på varandra följande PML-RARA-positiva APL patienter användes som kontroller. Tjugofyra patienter med en medianålder av 47 år (intervall, 2–83 år) ingick i denna studie, varav 4 barnpatienter (2–17 år). Tre fall (12,5 %) var klassificerade som terapiresistent AML. Vid diagnos var median LPK $11,5 \times 10^9/L$ (1,83–248) och TPK $75 \times 10^9/L$ (8–229), jämfört med LPK $1,5 \times 10^9/L$ (0,39–113,240) och TPK $25,5 \times 10^9/L$ (7–218) hos de 38 PML-RARA+ APL (p: 0,004, p: 0,00049). Åtta patienter (40 %) uppvisade laboratorietecken på koagulopati men nivåerna av fibrinogen var högre jämfört med PML-RARA+ (Fib. 176 vs 121; p: 0,007. Morfologiska egenskaper hos leukemiska blaster var kompatibla med hypergranulär M3-AML i alla fall utom ett. Uttryck av ytmarkörer för RARA -varianter och APL-fall var identiska, förutom CD56

-antigen som var oftare och starkare uttryckt vid AML med RARA -varianter. Arton fall (75 %) har ZBTB16-RARA, 3 (12,5 %) STAT5B-RARA och 1 vardera PRKAR1A-RARA, NuMA-RARA och FIP1L1-RARA rearrangemang. Ytterligare kromosomavvikelser rapporterades hos fyra fall av ZBTB16-RARA och i två fall av STAT5B-RARA. När det gäller induktionsterapi fick 14/24 patienter (58 %) ATRA tillsammans med AML-liknande induktion, inklusive cytarabin (ARA-C) och antracykliner (daunorubicin) eller idarubicin (IDA). Sju patienter fick APL-liknande induktionsterapi: ATO+ATRA +/- kemoterapi i 4 och ATRA plus antracykliner i 3 fall. Sexton av de 24 patienterna (67 %) uppnådde hematologisk CR (12 efter första och 4 efter andra induktionen). Två patienter dog tidigt på grund av akut njursvikt respektive bakteriell lunginflammation. PR observerades hos 3 patienter. Arton av 22 patienter (82 %) fortsatte till konsolidering; 13 fick intensiv cellgiftsbehandling med (n = 7) eller utan ATRA (n = 5) och en med gemtuzumab ozogamicin (GO). Två ytterligare

patienter konsoliderades med GO (ensam eller med ATRA). Två äldre patienter fick flera cykler av ATRA och L-DAC, medan en yngre patient fick azacytidin som konsolidering och var i stabil sjukdom (SD) 7 månader efter diagnosen. Sju patienter genomgick allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) i första CR. Med en medianuppföljning av 11,5 månader (1–86), var OS i kohorten vid 12 månader 67 % och EFS var 64 %. Även om 23 av 24 fall fick ATRA in den nuvarande serien var differentiering med ATRA och/eller ATO inte tydligt hos någon av patienterna med antingen ZBTB16-RARA eller STAT5BRARA rearrangemang. När man jämför resultatet av RARA -varianter med det hos de 38 PML-RARA+ APL patienterna behandlad med AIDA (n = 20) eller ATRA-ATO (n = 14) var OS och EFS efter en medianuppföljning på 60 månader överlägsen i APL -kohorten men var inte statistiskt olika (Cicconi et al. Characteristics and outcome of acute myeloid leukemia with uncommon retinoic acid receptor-alpha (RARA) fusion variants. Blood Cancer J. 2021; 11, 167).

Shumaila Sayyab (Uppsala) har utfört helgenomsekvensering av prover som samlats in vid diagnos, återfall och remission från 29 nordiska patienter med pediatrik ALL. Somatiska punktmutationer och storskaliga strukturvarianter identifierades med individuellt matchade remissionsprover som kontroller, och alleliskt uttryck för mutationerna bedömdes i ALL celler med användning av RNA-sekvensering. Det observerades en

ökad börda av somatiska mutationer vid återfall, jämfört med diagnos, och vid andra återfall jämfört med första återfall. Förutom 29 kända ALL-drivande gener, varav nio gener bar återkommande proteinkodande mutationer, identifierades förmodade icke-proteinkodande mutationer i regleringsregioner på sju ytterligare gener som inte tidigare har beskrivits vid ALL. Klusteranalys av hundratals somatiska mutationer per prov

avslöjade tre olika evolutionära banor under ALL progression från diagnos till återfall. De evolutionära banorna ger insikt i de mutationsmekanismer som leder till återfall vid ALL och kan erbjuda biomarkörer för förbättrad riskprognos hos enskilda patienter (Mutational patterns and clonal evolution from diagnosis to relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia, Sci Rep 2021 Aug 6;11(1):15988).

Hanna Grauers Wiktorin (Göteborg) har fortsatt intressera sig för Interleukin-1 beta (IL-1 β), ett proinflammatoriskt cytokin som har tillskrivits en roll i expansion av myeloida progenitorer vid AML, samt att främja myeloidcellinducerad undertryckande av lymfocyt-förmedlad immunitet mot maligna celler. Denna studie syftade till att definiera den potentiella effekten av IL-1 β i fasen efter remission av AML-patienter som fått immunterapi för förebyggande av återfall i en internationell fas IV-studie med 84

patienter. Konsekutiva serumprover samlades in från AML-patienter i första CR som fick cykler av återfallspreventiv immunterapi med histamindihydroklorid (HDC) och lågdos interleukin-2 (IL-2). Låga IL-1 β -serumnivåer före och efter den första HDC/IL-2-behandlingscykeln prognostiserade positivt leukemifri överlevnad och total överlevnad. Serumnivåerna av IL-1 β minskade signifikant hos patienter som fick HDC/IL-2. HDC reducerade också bildandet av IL-1 β från aktiverade humana PBMC in vitro. Dess-

utom var höga serumnivåer av IL-1-receptorantagonisten IL-1RA associerade med gynnsamt resultat, och AML-patienter med låga IL-1 β tillsammans med höga IL-1RA-nivåer var påfallande skyddade mot leukemiskt återfall. Resultaten tyder på att strategier inriktade mot IL-1 β kan påverka risken för återfall och överlevnad vid AML (Impact of IL-1 β and the IL-1R antagonist on relapse risk and survival in AML patients undergoing immunotherapy for remission maintenance, Oncoimmunology 2021 Jul 25;10(1):1944538).

Covid

Lisa Blixt (Stockholm) har studerat kliniska och immunologiska utfall av Covid-19 hos konsekutiva KLL-patienter från ett väldefinierat område under månad 1-13 av pandemin. Sextio patienter (medianålder 71 år, intervall 43-97) identifierades. Median CIRS var åtta (4-20). Patienterna hade indolent KLL (n = 38), hade avslutat behandling (n = 12) eller var under pågående behandling (n = 10). Fyrtiosex patienter (77 %) var inlagda på sjukhus på grund av svår Covid-19 och 11 blev inlagda

på IVA. Svår Covid-19 fördelades lika på undergrupper oavsett ålder, kön, BMI och KLL-status, men undantag för CIRS (p < 0,05). Fjorton patienter (23 %) dog; ålder $\geq$ 75 år var den enda signifikanta riskfaktorn (p < 0,05, multivariat analys med begränsad power). Om man jämför månad 1-6 mot 7-13 i pandemin minskade dödsfall numeriskt från 32 % till 18 %, IVA-intag från 37 % till 15 % medan sjukhusvistelser förblev frekventa (86 % mot 71 %). Serokonversion

inträffade hos 33/40 patienter (82 %) och anti-SARS-CoV-2-antikroppar detekterades vid sex respektive 12 månader hos 17/22 respektive 8/11 patienter. De flesta (13/17) hade neutraliserande antikroppar och 19/28 hade antikroppar i saliv. SARS-CoV-2-specifika T-celler (ELISpot) detekterades hos 14/17 patienter. Covid-19 fortsatte således att resultera i hög inläggningsfrekvens även bland unga KLL-patienter i ett tidigt skede. En robust och hållbar B- och/eller

T-cellimmunitet observerades hos de flesta patienter under konvalescens (Covid-19 in patients

with chronic lymphocytic leukemia: Clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in

consecutive patients, Leukemia. 2021 Sep 25:1-6. Online ahead of print.)

Lotta Hansson och **Anders Österborg** (Stockholm) har medverkat i en retrospektiv studie där kollegor från 45 centra identifierat patienter med KLL som diagnostiserats med COVID-19 baserat på PCR-detektion av SARS-CoV-2 mellan 2020-02-17 och 2021-01-02. Det främsta målet var att rapportera case fatality rate (CFR) för en större grupp patienter med KLL som diagnostiserats med COVID-19 med längre uppföljning. Vidare rapporteras CFR stratifierat efter datum ("tidig kohort" diagnostiserad 2020-02-17 - 04-30 och "senare kohort" diagnostiserad 2020-05-01 - 2021-01-02. Dessa datum valdes för att spegla befolkningsbaserade studier, undersöka utfall för patienter som fick specifika behandlingar mot COVID-19 och beskriva serologiska testresultat för dem som testats i rutinmässig klinisk vård. Denna analys omfattade 374 patienter med KLL som diagnostiserats med COVID-19. Med

medianuppföljning på 38 dagar (intervall 1-364 dagar) och 63,5 dagar för överlevande (intervall 1-364) var CFR 28 %. Sjukhusinläggning krävdes för 75 % och IVA-inläggning krävdes för 27 %. Syrgasbehandling användes av 68 % och mekanisk ventilation krävdes för 20 %. För patienter som krävde sjukhusinläggning var CFR 36 % (99/278), medan CFR var 4,3 % (4/92) hos dem som inte var inlagda. Ålder > 75 år och kumulativt geriatriskt sjukdomsindex (CIRS 22) > 6 var oberoende prediktorer för dålig överlevnad. Kön, hypogammaglobulinemi och KLL-behandling (inklusive tidigare behandling, aktuell behandling, nuvarande BTK-hämmare och antal tidigare behandlingslinjer) var inte associerade med överlevnad. En större andel av patienterna i den tidiga kohorten var inlagda (85 % mot 55 %) och krävde IVA-inläggning (32 % mot 15 %). CFR i den tidiga kohorten var 35 % mot 11 % i den senare kohorten

($p < 0,001$). För patienter som krävde sjukhusvistelse var CFR 40 % (86/213) i den tidiga kohorten och 20 % (13/65) i den senare kohorten ($p = 0,003$). För dem som behövde syrgasbehandling var CFR 44 % kontra 25 % ($p = 0,015$). Andelen sjukhusvårdade patienter som kräver vård på IVA var lägre i den senare kohorten (37 % i tidig kohort kontra 29 % i senare kohort), medan CFR har varit fortsatt hög för de patienter som behöver vård på IVA (52 % vs. 50 %, $p = 0,89$). Data bekräftar vidare tidigare studier som visar nyttan av remdesivir och brist på fördelar med hydroxiklorokin. Dessutom påvisades intressanta OS-fördelar associerade med konvalescent plasma, samt en negativ inverkan av kortikosteroider som gav signifikant sämre OS hos inlagda patienter (Roeker LE et al. COVID-19 in patients with CLL: improved survival outcomes and update on management strategies, Blood 2021 Jul 23 Online ahead of print).

KML

Hjalmar Flygt (Uppsala) har fortsatt studier av behandlingsfri remission (TFR), numera ett behandlingsmål vid KML i den kroniska fasen (CML-CP). Försök att öka andelen patienter som uppnår TFR inkluderar kombination av tyrosinkinashämmare (TKI) och andra läkemedel. Interferon- α utöver TKI har visat lovande effekt

men med dosberoende toxicitet och avbrott. NordCML007 initierades för att studera effekten och säkerheten av lågdos pegylerat IFN- α (PegIFN- α) i kombination med dasatinib vid CML-CP. Fyrtio patienter med nydiagnostiserad CML-CP fick dasatinib initialt. Efter månad 3 (M3) tillsattes 15 $\mu\text{g/v}$ PegIFN- α , dosen ökades senare till

25 $\mu\text{g/v}$ från M7 till M15. Dasatinibbehandling fortsatte och biverkningar och BCR-ABL1 qRT-PCR-värden rapporterades årligen efter M24. I detta arbete presenteras långsiktiga data. Efter 5 års uppföljning fanns inga misstänkta oväntade allvarliga biverkningar, ingen ökning av serosaeffusioner, ingen sjukdomsprogression och

inga KML-relaterade dödsfall. MR3.0 (MMR), MR4.0 och MR4.5 var 84,6 %, 64,1 % respektive 51,3 % vid M60, och 95 % av

patienterna nådde MMR någon gång under studien (Long-term tolerability and efficacy after initial PegIFN- α addition to dasatinib

in CML-CP: Five-year follow-up of the NordCML007 study, Eur J Haematol 2021 Aug 21 Online ahead of print).

Koagulation

Eva Zetterberg (Malmö) har samarbetat med internationella kollegor för att undersöka Typ 3 von Willebrands sjukdom (VWD3), en sällsynt och allvarlig blödnings-sjukdom som kännetecknas av ofta icke detekterbara plasmakoncentrationer av VWF (von Willebrand-faktor), ett recessivt arvsmönster och heterogen genotyp. Syftet med denna studie var att identifiera VWF-defekterna hos 265 europeiska och iranska patienter med VWD3 inskrivna i 3WINTERS-IPS (Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study). Alla analyser utfördes i centraliserade laboratorier. VWF-genotypen studerades hos 231 patienter med tillgängligt

DNA; 121 pat från 115 familjer från Europa (EU) och 110 pat från 91 familjer från Iran (IR). Bland 206 orelaterade patienter var 134 homozygota (EU/IR = 57/77) och 50 var sammansatta heterozygota (EU/IR = 43/7) för VWF-varianter. Hos 22 patienter hittades ingen eller bara en variant. Totalt 154 olika VWF-varianter (EU/IR = 101/58, 5 delade) identifierades bland de 379 drabbade allelerna (EU/IR = 210/169), varav 48 (EU/IR = 18/30) var tidigare icke beskrivna. Varianterna p.Arg1659*, p.Arg1853*, p.Arg2535*, p.Cys275Ser och delEx1_Ex5 hittades hos både europeiska och iranska VWD3-patienter. Sextio varianter identifierades endast

i en enda allel (EU/IR = 50/10), medan 18 var återkommande (≥ 3 patienter) inom 144 drabbade alleler. Nio stora deletioner och en stor insertion påvisades. Även om de flesta varianter förutspådde nullalleler, bar 21 % av patienterna minst en missense-variant. VWD3-genotypen var mer heterogen i den europeiska befolkningen än i den iranska befolkningen, med nästan dubbelt så många olika varianter. Ett större antal nya varianter hittades hos de iranska VWD3-patienterna (Baroncini L et al. Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS, Blood Adv 2021;5:2987-3001).

Alexander Åkesson (Malmö) har intresserat sig för trombocytransfusionsrefraktära patienter. Tidigare studier har föreslagit en potentiell roll för både komplement och trombocyttaktivering baserat på in vitro-analyser av trombocytkoncentrat. I denna studie korrelerades trombocyttrespons efter transfusion, mätt som ökning av TPK efter 1 respektive 24 timmar efter profylaktisk transfusion, med ökningen 1 timme efter transfusion av komplement- och trombocyttaktiveringsbiomarkörer. Lösliga terminalkomplementskomplex, lösligt P-selektin och

lösligt CD40-ligand analyserades. Bekräftade alloimmuniserade patienter uteslöts. Inkluderade försökspersoner fick antingen trombocytttransfusion (n = 43) och kategoriserades i fyra kliniska studiegrupper eller inkluderades i en icke-transfunderad kontrollgrupp (n = 10). Totalt inkluderades 54 transfusioner. Ingen transfusionsförmiddad komplementaktivering observerades. Transfusionerna var associerade med en signifikant ökning av koncentrationen av lösligt P-selektin (p < .001), främst motsvarande den passiva infusionen av lösliga P-selektin-innehållande

plasmarester. Ökningen av lösligt P-selektin korrelerade emellertid inte signifikant med TPK stegring. Således kunde signifikanta korrelationer mellan biomarkörer för komplement och trombocyttaktivering och trombocyttresponsen efter transfusion inte påvisas i denna studie (Biomarkers of complement and platelet activation are not correlated with the one or twenty-four hours corrected count increments in prophylactically platelet transfused hematological patients: a prospective cohort study, Platelets 2021 Jul 2;1-10 Online ahead of print).

KLL och Lymfom

Mattias Berglund, Gunilla Enblad

och **Daniel Molin** (Uppsala) har deltagit i en nordisk studie där sCD163-nivåer mättes i två oberoende DLBCL-kohorter. sCD163-nivåer före behandling korrelerade med CD163+ TAM- och CD163-mRNA-nivåer i lymfomvävnad, medan ingen korrelation med monocytal sågs, vilket tyder på att cirkulerande sCD163 övervägande uppstår från lymfomvävnad och att de förhöjda nivåerna återspeglar värdrespons på en aggressiv lymfompresentation. sCD163-nivåer innan behandling var förhöjda jämfört med friska kontroller, och höga nivåer var förknippade med ogynnsamma resultat. Den befolkningsbaserade kohorten hämtades från den svenska biobanken U-CAN10 och omfattade 125 prover som togs från 2010 till 2016.

Under en medianuppföljning på 40 månader (intervall, 0-94) dog 42 patienter (34 %) och 29 hade återfall (23 %). De uppskattade 5-åriga överlevnadsfrekvenserna var 65 % respektive 57 %. Mediannivån för sCD163 före behandling var 2950 ng/ml (intervall, 870 - 30 000 ng/ml). Alla fall som senare utvecklade progressiv sjukdom hade ett diagnostiskt sCD163-värde över medianen. Vidare observerades en minskning av sCD163-nivåer som svar på terapi, vilket i sin tur tyder på att sCD163 kan användas som en sjukdomsresponsbiomarkör vid DLBCL. Försöksgruppen inkluderade patienter < 65 år med högrisk DLBCL behandlade med dos-tät immunoterapi i den nordiska NLG-LBC-05 fas II-studien. Höga nivåer av sCD163

före behandling (över medianen) medförde ett dåligt behandlingsresultat. Relativa risker för död och progression var 3,4-faldigt (95 % KI: 1,12-10,51, $p = 0,031$) och 2,7-faldigt (95 % KI: 1,05-6,94, $p = 0,04$) högre. Resultat visar att sCD163 är en indikator på biologiskt aggressiv DLBCL. Resultaten var liknande i två oberoende kohorter trots skillnader i kliniska variabler, vilket innebär att den prognostiska effekten av sCD163 inte är begränsad till en viss patientpopulation. Därför tyder dessa resultat på att sCD163 representerar en användbar och lättbedömbare biomarkör för terapeutisk övervakning av patienter med DLBCL (Vajavaara H et al. Prognostic impact of soluble CD163 in patients with diffuse large B-cell lymphoma, Haematologica 2021;106:2502-2506).

Karin Fjorden (Lund) har utvärderat effekten och säkerheten för singelbehandling med idelalisib vid r/r DLBCL i en multicenter, enarmad fas II-studie. Studien avslutades för tidigt efter rekrytering av hälften av det ursprungligen planerade antalet patienter då det framkom att det var omöjligt att nå den primära målsättningen. ORR var vid den tiden 11 % i GCB DLBCL och att nå målet > 30 % ansågs meningslöst. Medianbehand-

lingstid var 8 (intervall, 2-92) veckor. ORR för alla patienter var 14 %. I GCB-kontra icke-GCB-undergrupper uppnådde två av 18 patienter (11 %) jämfört med tre av 16 patienter (19 %) patienter CR/PR. Bland de nio patienterna med transformerat lymfom nådde tre patienter (33 %) CR/PR. Mediantiden för svar var 15,5 månader. Median progressionsfri överlevnaden i GCB-undergruppen var 0,8 månader jämfört med 1,3

månader i icke-GCB undergrupp. Den totala medianöverlevnaden i GCB-undergruppen var 3,5 månader jämfört med 5,3 månader (95 % CI i undergruppen som inte var GCB). Den vanligaste orsaken till avslutad behandling var progressiv sjukdom ($n = 26$) (Idelalisib in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a Nordic Lymphoma Group phase II trial, Br J Haematol 2021 Aug 25 Online ahead of print).

Mats Jerkeman (Lund) har medverkat i en analys av uttrycksmönster och prognostisk relevans för cirkulära RNA (circRNA), en

grupp endogena icke-kodande RNA-molekyler, vid mantelcellslymfom (MCL). Gruppen evaluerade circRNA-uttryckslandskapet med

RNA-sekvensering och undersökte den prognostiska potentialen för 40 rikliga circRNA i prover från de nordiska MCL2- och MCL3-

studierna med hjälp av NanoString nCounter Technology. Gruppen rapporterar en circRNA-baserad signatur (circSCORE) utvecklad i träningskohorten MCL2 som är mycket förutsägbar för tid till progression (TTP) och lymfomspecifik överlevnad (LSS). Det dysta utfallet som observerades hos den stora andelen patienter som tilldelades circSCORE högriskgruppen bekräftades i den oberoende

valideringskohorten MCL3, både vad gäller TTP (HR 3,0; $p = 0,0004$) och LSS (HR 3,6; $p = 0,001$). I Cox multipel regressionsanalys med MIPI, Ki67 -index, blastoid morfologi och närvaro av TP53-mutationer behöll circSCORE prognostisk betydelse för TTP (HR 3,2; $p = 0,01$) och LSS (HR 4,6; $p = 0,01$). Sammanfattningsvis är circRNA lovande prognostiska biomarkörer vid MCL och circS-

CORE förbättrar identifieringen av högrisksjukdom bland yngre patienter som behandlats med cytarabinnehållande kemoimmunoterapi och autolog stamcellstransplantation (Dahl M et al. Expression patterns and prognostic potential of circular RNAs in mantle cell lymphoma: a study of younger patients from the MCL2 and MCL3 clinical trials, Leukemia 2021 Jul 9 Online ahead of print).

Ola Landgren (Miami) och Malin **Hultcrantz** (New York) samt **Magnus Björkholm** (Stockholm) och **Ingemar Turesson** (Malmö) har i ett internationellt samarbete utvärderat sambandet mellan diabetes mellitus (DM) och 9 lymfoproliferativa sjukdomar (LPD) samt ospecificerad amyloidos från en populationsbaserad matchad fallkontrollstudie i Sverige, inklusive 94579 fall och 368348 kontroller. Studien påvisar en signifikant ökning av LPD-diagnoser inom 6

månader efter DM-diagnos, men > 6 månader efter DM-diagnos förblev DM förknippad med ökad risk för ALL (oddskvot [OR], 1,47; 95 % CI, 1,04- 2,06), KLL (OR, 1,18; 95 % CI, 1,1-1,25) och amyloidos (OR, 1,62; 95 %, CI 1,44-1,83), samt minskad risk för Waldenström macroglobulinemi (WM; OR 0,77; 95 % CI, 0,65-0,91). DM var inte associerad med ökad risk för MGUS efter justering för medicinska besök (OR, 0,99; 95 % CI, 0,92-1,07) eller med MGUS-progression. Resultaten

visar att DM-associationer är tidsberoende och tyder på att vissa tidigare observerade associationer kan vara sjukdomsspecifika eller orsakas av detektionsbias. Däremot tyder resultaten på att det kan finnas en biologisk mekanism för sambandet mellan DM och ALL (Shah UA et al. Diabetes mellitus and risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders in 94,579 cases and 368,348 matched controls, Haematologica 2021 Sep 2 Online ahead of print).

Thomas Relander (Lund) har medverkat i en multinationell studie av effekten av CHOP kombinerat med alemtuzumab hos 116 PTCL-patienter i åldern 61-80 år i en öppen, randomiserad fas 3-studie. Alemtuzumab gavs på dag 1, totalt 360 mg hos 21 patienter, eller 120 mg hos 37. Hematotoxicitet ökade med A-CHOP vilket resulterade i fler grad ≥ 3 infektioner (40 % kontra 21 %)

och 4 mot 1 dödsfall pga infektioner. CR/CRu frekvensen var 60 % för A-CHOP och 43 % för CHOP, och OR frekvens var 72 respektive 66 %. Treårig EFS, PFS och OS var 27 %, 28 % och 37 % för A-CHOP, och 24 %, 29 % respektive 56 % för CHOP, icke signifikanta skillnader. Multivariata analyser, justerade för strata och kön bekräftade dessa resultat. IPI score validerades och

manligt kön och bulky sjukdom var signifikanta riskfaktorer för EFS, PFS och OS. A-CHOP ökade responsfrekvens men kunde således inte förbättra överlevnaden på grund av behandlingsrelaterad toxicitet (Wulf GG et al. Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial, Leukemia 2021;35:143-155).

Joana M Rodrigues (Lund) har karakteriserat patienter med mantelcelllymfom (MCL) med dålig

prognos baserat på skillnader i immuninfiltration. Olika uttryck för tumörcellsmarkörerna Cyclin D1 och

SOX11, samt CD3, CD4, CD8, CD25, FoxP3, TBX21 (T-bet), PD-1, PD-L1 och CD163 undersöktes för dödlig-

het av alla orsaker hos 282 patienter med MCL och slutligen TTP hos 106 kliniska prövningspatienter. Med stigande ålder sågs en signifikant lägre infiltration av CD3+ T-lymfocyter. T-cellinfiltration var oberoende av p53 uttryck, Ki-67, morfologi och frekvens av tumörceller. Dödlighet av alla orsaker var högre hos patienter med PD-L1-uttryck över cut-off (HR 1,97, 95 % CI 1,18-3,25), justerat för kön och MCL International Prognostiskt index (MIPI och vid en högre

frekvens av CD163+ -celler justerat för ålder, kön, morfologi, Ki-67 och p53. Hos patienter som behandlades inom Nordic Lymphoma Group MCL2/3-studierna var TTP kortare hos patienter med högre frekvens av FoxP3+ celler (HR 3,22, 95 % CI 1,40-7,43) och CD163+ -celler (HR 6,09, 95 % CI 1 · 84-20 · 21), oberoende av kön och MIPI. En högre frekvens av CD163+ makrofager kombinerat med PD-L1+ celler eller höga CD163+ makrofager

kombinerat med FoxP3+ regulatoriska T-celler indikerade sämre resultat oberoende av etablerade riskfaktorer. T-cellinfiltratet var i sin tur oberoende av molekylära egenskaper hos de maligna cellerna och minskade med åldern (Infiltration of CD163-, PD-L1- and FoxP3-positive cells adversely affects outcome in patients with mantle cell lymphoma independent of established risk factors, Br J Haematol 2021;193:520-531).

Andreea Sima (Uppsala) har studerat spleniskt marginalzonlymfom (SMZL), ett sällsynt lågradigt B-cellslymfom där samband med viral hepatit och autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar (AID) har föreslagits. Arbetet syftade till att bedöma förekomsten av viral hepatit och AID vid SMZL-diagnos och behandlingsresultat i en svensk befolkningsbaserad studie. Totalt 277 SMZL-patienter registrerade i Svenska lymfomregistret 2007-2017 inkluderades. Viral hepatit

rapporterades hos fem patienter (2 %) medan AID före SMZL var vanligt förekommande, 72/240 patienter (30 %). Behandlingen gavs direkt efter till 207 patienter (75 %). Splenektomi med eller utan systemisk behandling genomfördes hos 119 patienter (57 %) och var associerad med statistiskt signifikant bättre total överlevnad (HR = 0,47, 95 % CI: 0,23-0,93, p = 0,03] och progressionsfri överlevnad (HR = 0,55, 95 % CI: 0,35-0,86, p = 0,008) jämfört med

icke-splenektomerade patienter i multivariatanalyser. Den splenektomerade gruppen var yngre och hade i allmänhet ett lägre Ann Arbor-stadium, men också oftare B-symtom och högt LD jämfört med den icke-splenektomerade gruppen. Viral hepatit och förekomst av AID påverkade inte utfallet (Superior outcome for splenectomised patients in a population-based study of splenic marginal zone lymphoma in Sweden, Br J Haematol 2021;194:568-579).

Chyanyou Xia (Stockholm) undersöker B-lymfocyter som uttrycker 5-lipoxygenas (5-LOX) och 5-LOX-aktiverande protein (FLAP), och kan omvandla arakidonsyra till leukotrien B4. Mantelcelllymfomceller (MCL) innehåller liknande mängder 5-LOX som humana neutrofiler men funktionen och mekanismen för aktivering av 5-LOX i MCL-celler och i normala B-lymfocyter har varit oklara. I den aktuella studien visas att 5-LOX-signalvägen i MCL-cellinjen JeKo-1 har en viktig roll vid migra-

tion och vidhäftning av celler, som är viktiga patofysiologiska egenskaper hos B-cellslymfom. Inkubation av JeKo-1 med FLAP-hämmaren GSK2190915 eller 5-LOX-hämmaren zileuton, vid en koncentration under 1 µM, före stimulering med det kemotaktiska medlet CXCL12, ledde till en signifikant minskning av migration. CRISPR/Cas9-medierad deletion av ALOX5-genen i JeKo-1-celler ledde också till en signifikant minskad migration av cellerna. Dessutom minskade 5-LOX- och FLAP-hämmare markant vid-

häftningen av JeKo-1-celler till stromaceller. Som jämförelse hade dessa läkemedel en liknande effekt på vidhäftning av JeKo-1-celler som Bruton tyrosinkinashämmaren ibrutinib, som har en beprövad antitumöreffekt. Dessa resultat indikerar att hämning av 5-LOX kan vara en ny behandling för MCL och vissa andra B-cellslymfom (Intrinsic 5-lipoxygenase activity regulates migration and adherence of mantle cell lymphoma cells, Prostaglandins Other Lipid Mediat 2021 Jun 8;156:106575, Online ahead of print).

MDS

Johanna Ungerstedt och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har i ett internationellt samarbete detaljstuderat somatiska mutationer i splicingfaktorgener. Medan SF3B1 -mutationer är associerade med MDS med ringsideroblaster, finns SRSF2^{P95} -mutationer i olika sjukdomskategorier, inklusive MDS, MPN, MDS/MPN och AML. För att identifiera molekyllära determinanter för denna fenotypiska heterogenitet undersöktes molekyllära och kliniska särdrag hos en prospektiv kohort av 279 SRSF2^{P95}-muterade fall utvalda från en population av 2663 patienter med myeloida neoplasmer.

Medianantalet somatiska mutationer per individ var 3. Multivariat regressionsanalys visade samband mellan sammuterade gener och klinisk fenotyp, inklusive JAK2 eller MPL med myelofibros (OR = 26,9); TET2 med monocytos (OR = 5,2); RAS-signalgener med leukocytyt (OR = 5,1); och STAG2, RUNX1 eller IDH1/2 med blastfenotyp (MDS eller AML; OR = 3,4, 1,9 respektive 2,1). Hos patienter med SRSF2-JAK2-komutation var JAK2-dominans alltid associerad med kliniska egenskaper av MPN, medan SRSF2-mutation var dominerande vid MDS/MPN. Hos patienter med

SRSF2-TET2-komutation var klinisk expression av monocytos positivt associerad med komuterad klonstorlek. Denna studie ger bevis för att komutationsmönster, klonstorlek och hierarki samspelar för att bestämma klinisk fenotyp, relevanta genotyp-fenotypföreningar över sjukdomsentiteter och ger insikt om en ännu icke klarlagd klinisk heterogenitet inom nuvarande WHO-klassificeringskategorier (Todisco G et al. Co-mutation pattern, clonal hierarchy, and clone size concur to determine disease phenotype of SRSF2^{P95}-mutated neoplasms, Leukemia 2021;35:2371-2381).

Transplantation

Mats Jerkeman (Lund) har medverkat i en expertpanel sammankallad av ASTCT, CIBMTR och EBMT för att formulera konsensusrekommendationer för roll, timing och sekvensering av auto-, allo-HCT- och CAR T-cellsterapi för patienter med nydiagnostiserade och återfallande/refraktära (R/R) MCL. Den RAND-modifierade Delphi-metoden användes för att generera konsensusuttalanden. Sjutton konsensusuttalanden genererades; i förstahandslinjen representerar

auto-HCT-konsolidering standardvård hos patienter som bedöms klara sådan terapi, medan det inte finns någon tydlig roll för allo-HCT eller CAR T-cellsterapi utanför kliniska prövningar. I R/R-situationen är det föredragna alternativet CAR T-cellsterapi, särskilt hos patienter som fallerat eller är intoleranta mot minst en Brutons tyrosinkinashämmare, medan allo-HCT rekommenderas om CAR T-cellsterapi har misslyckats eller inte är genomförbar. I avsaknad

av samtida evidensbaserade data fann panelen RAND-modifierad Delphi-metodik effektiv för att tillhandahålla en formell ram för att utveckla konsensusrekommendationer för tidpunkten och sekvensen för cellulära terapier för MCL (Munshi PN et al. ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma, Bone Marrow Transplant 2021 Aug 20 Online ahead of print).

Per Ljungman (Stockholm) och kollegor inom EBMT har bedömt förekomsten och utfallet av tidig candidemi efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Analysen inkluderade alla första HSCT som utfördes från 2000 till 2015 hos vuxna och barn med en icke-leukemisk sjukdom som var registrerade i EBMT-registret. Total

överlevnad (OS), icke-återfallsdödlighet (NRM) och återfallsdödlighet (RM) utvärderades. Candidemi diagnostiserades hos 420 av 49852 patienter vid en mediantid på 17

dagar efter HSCT (intervall 0-100), den kumulativa incidensen är 0,85 %. I 65,5 % av episoderna inträffade candidemi dag 30 efter HSCT. Dödligheten vid dag 7 var 6,2

%, medan 100-dagars NRM var högre (HR 3,47, $p < 0,0001$) och 100-dagars OS var lägre (HR 3,22, $p < 0,0001$) än hos patienter utan candidemi. Efter en medianuppföljning på 4,3 år var 5-årig OS, NRM och RM för patienter med och utan candidemi 50,5 % kontra 60,8 %

($p < 0,000$), 28,2 % mot 18,8 %, ($p < 0,0001$ och 25,3 % mot 27,2 % ($p = 0,4$). Sammanfattningsvis är förekomsten av en tidig episod av candidemi sällsynt hos icke-leukemiska transplantationspatienter, men är fortfarande associerat med en negativ effekt på resultatet (Cesaro

S et al. Impact of early candidemia on the long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in non-leukemic patients: an outcome analysis on behalf of IDWP-EBMT, Bone Marrow Transplant 2021;56:1563-15729).

Per har också studerat samhällsrespiratoriska virusinfektioner (CRVI) som är associerade med nedsatt lungfunktion, alloimmuna lungsyndrom och sämre överlevnad hos HLA-matchade allogena hematopoetiska stamcellstransplantation (HCT) mottagare. Även om förekomsten av virusinfektioner har rapporterats vara ökad hos HLA-haploidentiska HCT-mottagare som får post-transplantation cyklofosfamid (PTCy)-baserad GVHD profylax, finns det otillräckliga data som beskriver förekomsten av CRVI och effekten av givarkälla och PTCy på transplantatresultat. Gruppen analyserade

patienter som fick sin första HCT mellan 2012 och 2017 för AML, ALL eller MDS, och jämförande resultat mellan matchade syskontransplantationer som får antingen kalcineurinsbaserad GVHD-profylax (SibCNI, $N = 1605$) eller PTCy (SibCy, $N = 403$) och relaterade haploidentiska transplantationer som mottagit PTCy (HaploCy, $N = 757$). Förekomsten av CRVI var högre för patienter som fick PTCy, oavsett givartyp. Patienter i HaploCy-kohorten som utvecklade ett CRVI vid dag +180 hade både en högre risk för behandlingsrelaterad dödlighet (HR 2,14, 99 % CI 1,13-4,07; $p = 0,002$) och sämre 2-årig

total överlevnad (HR 1,65, 99 % CI 1,11-2,43; $p = 0,001$) jämfört med SibCNI utan CRVI. Denna upptäckt motiverar ytterligare forskning om långsiktig antiviral immunrekonstitution, liksom utveckling av förebyggande och behandlingsstrategier för att förbättra långsiktiga resultat hos dessa patienter (Mulroney CM et al. Incidence and impact of community respiratory viral infections in post-transplant cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis and haploidentical stem cell transplantation, Br J Haematol 2021;194:145-157).

Red.

Åk tillsammans med kollegor till EHA i Wien

SFH utlyser tio stipendier för deltagande på EHA i Wien. Fem av stipendierna vänder sig till dig som är ST-läkare eller nyfärdig specialist (inom 2 år efter uttagen specialistexamen) och fem vänder sig till dig som är senior specialist och kan anta rollen som mentor.

I stipendiet ingår kongressavgift och boende tillsammans med övriga stipendiater samt medlemskap i EHA om detta saknas.

Ni kan söka stipendiet i par, ST/nyfärdig specialist tillsammans med mentor eller söker du som ST/nyfärdig specialist som enskild. Söker du ensam kommer SFH att koppla ihop dig med en kollega.

Mentor och ST-läkare/nyfärdig specialist kommer tillsammans att bevaka något ämnesområde och skriva om detta i OHE. SFH kommer att ordna gemensamt boende samt anordna gemensam skrivarkväll.

Mer information presenteras på sfhem.se i januari.

Ta chansen till en gemensam EHA-upplevelse och gemensamt lärande!



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

Vi möter bland annat Gösta Gahrton, professor emeritus i medicin vid Karolinska Institutet.

ALLA AVSNITT:



SCAN ME