

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 1 2022 årgång 34



SFH:s fortbildningsverktyg
Vad kan EHA göra för dig
Forskning i Skåne

Har du upptäckt vår podcast?

Vi diskuterar kliniska studier, den nationella cancerstrategin och forskning med gäster som Gösta Gahrton, Hans Hägglund och Christer Paul.



Hans Hägglund

Nationell cancersamordnare
vid Sveriges kommuner och regioner
och ordförande för Regionala
cancercentrum i samverkan.



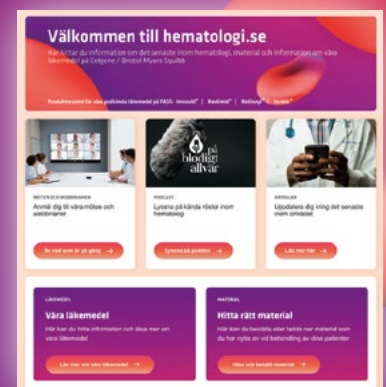
Gösta Gahrton

Professor emeritus i medicin vid Karolinska
Institutet.

ALLA AVSNITT:



Se även
hematologi.se för
mer information om
produkter, webinar mm



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)
Falun 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
På gång i föreningen	10
SFH:s fortbildningsverktyg	12
Har en svensk hematolog något att hämta från EHA Education?	14
En ST-läkares resa genom EHA campus	15
Skapande fritid	18
Nordisk AML grupp bildad	23
Rapport från lymfomregistret	24
Uppdaterade vårdprogram	31
Nationella läkemedelsregistret	32
Svenskt på ASH	35
Forskning i Skåne	45
Avhandlingar	55
Aktuella artiklar	57
Kalendarium	67



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

- Visat förlängd totalöverlevnad* jämfört med standardbehandling**¹
- 253 000 patienter behandlade[†] världen över² (oktober 2021)
- 8 års säkerhetsuppföljning³

Tas nu som en tablett om dagen¹

* Imbruvića + 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 Imbruvića.

Referenser: 1. Imbruvića SPC 12/2021 2. Janssen Data on File (EMA--SR-2090). Global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch (dated Oktober 2021). 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 12/2021. 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

Ledare



SFH:s arbetsmiljöenkät visade att lite drygt 20 % av de svarande ansåg att de på sin arbetsplats hade för lite tid för fortbildning, och cirka 10 % hade någon gång funderat på att lämna hemato-

login av detta skäl, även om andra skäl vägde tyngre. SFH tar detta på största allvar och har med hjälp av ett pilotprojekt från Uppsala tagit fram ett fortbildningsverktyg som kan fyllas i kontinuerligt samt redovisas och diskuteras årligen på medarbetarsamtal. SFH:s styrelse hoppas att detta skall underlätta planering och utvärdering av fortbildningsaktiviteter och synliggöra att fortbildning krävs för att bibehålla den medicinska kvaliteten och för vidareutveckling av verksamheten. Denna struktur ställer krav på att den enskilde läkaren tar ett ansvar för sin fortbildning men även krav på att arbetsgivaren ställer resurser till förfogande.

I två artiklar som handlar om fortbildning ställer Gunnar Birgegård och Janaki Brolin sig lite provocativt frågan om en svensk hematolog har något att hämta från EHA Education? Är det så att svenska hematologer inte upptäckt vad som erbjuds? Det finns förstås rikligt med andra informationskällor tillgängliga på nätet, men EHAs utmärker sig för interaktivitet och god pedagogik och för ett oberoende av finansiärer. Janaki ger en rad exempel på hur EHA:s utbud har förenklat hennes fortbildning. Läs dessa inlägg så du ser vad du kan missa och deras och mitt råd är att bli medlem i EHA.

Och om du mot förmodan har missat Best-of-ASH från Lund finns sändningen kvar på hemsidan – undervisning av absolut högsta kvalitet! Läs också mer i Maria Liljeholms ordförandespalt där hon redogör för ett flera ytterligare undervisningsinsatser som SFH stimulerat till.

I detta nummer avslutas artikelserien om forskning i Sverige med ett imponerande bidrag från Skåne. Svensk hematologisk forskning är stark, vilket även framgår av bidrag på senaste ASH mötet, rapporten från lymfomregistret och aktuella artiklar. Något som vi också kan glädja oss åt är att en nordisk AML grupp nyligen bildats vilket säkert kommer att förbättra möjligheter till ytterligare utveckling av såväl behandling som grundforskning runt AML.

När en artikelserie tar slut måste man bjuda på något nytt. Styrelsen har tagit initiativ till två nya inslag där vi i det ena kommer att intervjuar sjuksköterskor som spelar nyckelroller i verksamheten på olika kliniker i landet. Vidare kommer styrelsen att till varje nummer skicka ut ett antal relevanta frågor till utvalda enheter i landet

för att ta temperaturen på verksamheterna. I övrigt fortsätter vår serie om en skapande fritid. Olle Linder, nyligen pensionerad kollega från Örebro, beskriver sina milt sagt omfattande fritidssysslor. Han avslutar sitt bidrag med följande mycket kloka uppmaning; "Till alla mina hematologkollegor - tag väl hand om din fritid, ingen annan kommer att göra det åt dig!

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

SFHEM vill stärka kommunikationen med sina medlemmar och initierar under 2022 en 3-årig provperiod med lokala representanter på varje sjukhus för att nå ut med information om fortbildning, stipendier, aktuella frågor mm samt för att få in synpunkter, idéer och uppslag om vad styrelsen kan arbeta med.

Lokalrepresentant är ett frivilligt uppdrag och man delges information via mailgrupp och ansvarar för att påminna/uppmuntra/informera på sin arbetsplats om vad

som är på gång i föreningen. En gång per år kommer vi att ha ett digitalt möte för diskussion/informationsutbyte och i anslutning till fortbildningsdagarna finns möjlighet till fysisk träff. Som tack för hjälpen får man en liten gåva vid avslutat uppdrag.

Vill DU vara representant på ditt sjukhus? Maila emma.lennmyr@medsci.uu.se . Du kan vara tidigare styrelsemedlem eller nybliven ST!

Cathrine Everts Forskningsstiftelse utlyser ett forskningsstipendium om 50.000 SEK

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

För mer information se www.cathrinesstiftelse.se
Skicka din ansökan till
info@cathrinesstiftelse.se senast 31 maj 2022





- 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

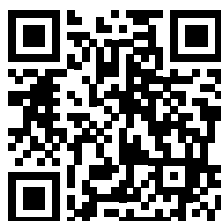
Indikationer: Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

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

Imorgon är en annan dag!

I övergången mellan januari och februari. Hinner fånga den blå timmen under skidturen på ängarna en sen fredagseftermiddag. Ljuset är på väg tillbaka, dagarna blir längre!

Vi är bara några veckor in i det nya året men föreningsarbetet är i full gång. Styrelsen har avverkat sitt första styrelsemöte, utbildningsutskottet planerar för fullt för årets utbildningsdagar, agendan för årets möte med diagnosgruppsordförandena har tagit form och i Lund förbereder sig kollegorna för sändningen av "höjdpunkter från ASH".



I en vardag där mycket ork går åt till att jaga virus, hantera rekommendationer och fördela vårdplatser är det skönt med aktiviteter som är främatsyftande, som inte bara handlar om att lösa dagen.

Ett viktigt främatsyftande arbete är den satsning på benign hematologi som är ett av SFH-årets fokusområden. Tillsammans med företrädare för aktuella diagnoser har vi påbörjat arbetet med att skapa en nationell diagnosgrupp. Syftet är att skapa möjlighet för utveckling kring diagnosöverskridande frågor såsom stöd för vårdprogramarbete, register, forskning med mera. Vi hoppas också att satsningen ska leda till att underlätta rekryteringen av juniora kollegor till det benigna fältet. Under den gångna veckan teams-träffades SFH med en grupp experter inom området. Gruppen arbetar nu för ett fysiskt möte under året där struktur och arbetssätt kommer att ta form. Mer information kring detta, och hur du anmäler dig, kommer under året. Håll utkik och ta chansen att vara med och utveckla benign hematologi!

Under året kommer vi att fortsätta satsa på den vardagsnära utbildningen och lanserar denna termin en nationell föreläsningsserie över zoom. Vi har diskuterat olika upplägg och sändningstiden är tredje torsdagen i månaden klockan 12:30. Jag vill rikta ett stort tack till Per Ljungman, Róbert Pálmason, Anna Ågren, Helene Hallböök och Emma Lennmyr för att ni sprider era kunskaper över landet. Avsätt tid i kalendern och ta chansen till vardagsnära förstklassig utbildning!

En annan utbildningssatsning är möjligheten att resa till och bevaka EHA tillsammans med kollegor. Vi hoppas att detta upplägg kan ge synergieffekter vad gäller såväl fortbildning som nätverkande. I detta nummer kan du läsa om hur du söker stipendium för en biljett till Wien. Ta chansen att vara med och utveckla kombinationen av fortbildning och gruppresa!

Under året kommer vi att fortsätta arbeta för att skapa förutsättningar för ökad dialog mellan styrelse och medlemmar. Initiativ som OHE-spalten "på gång i föreningen", intragramkonto och nyhetsbrev syftar till att synliggöra föreningens arbete men har ju alla formatet av envägskommunikation. För att möjliggöra ökad dialog startat vi under våren ett försök med "lokala SFH-representanter" på alla sjukhus som önskar. Ta chansen att bli lokal representant och var med och skapa ökad dialog i vår förening!

När du läser detta är vi i övergången mellan februari och mars. Kanske präglas livet då i mindre grad av virusjakt, rekommendationshantering och vårdplatsfördelning. Jag hoppas det.

Det långsiktiga arbetet i föreningen löper i alla fall på, det kan jag lova.

Med förhoppning om en fin vår och ett främatsyftande år!

Maria Liljeholm
Ordförande

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. Datum för senaste översyn av produktresumén: oktober2020. Kontaktuppgifter: CABLIVI tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, tel 08 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

▼ 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) OKTOBER2021

På gång i föreningsarbetet - en ögonblicksbild!

Fortbildningsdagar 2022

Fortbildningsutskottet har nu haft sitt årliga internat och dragit igång planeringen för årets möte i Visby. Anders Aldrin, lokalt ansvarig, hälsar oss välkomna till Gotland 5-7/10 2022.

E-learning

Best of ASH har blivit ett kärt återkommande inslag och anordnades även i år av Stefan Scheduling tillsammans med kollegorna i Lund. Web-sändningen genomfördes i början av februari och ligger nu på hemsidan.

Benign hematologi

En grupp med experter inom området kommer att jobba vidare med uppdraget att bilda en nationell grupp för benign hematologi. Arbetssätt och struktur kommer att tas fram i samband med ett fysiskt möte under året. Arbetsgruppen hoppas på högt deltagande och uppmanar alla som är intresserade att anmäla sig till detta möte. Håll utkik efter inbjudan som dyker upp under våren.

Utbildning och Fortbildning

En nationell föreläsningsserie har dragit igång. Sändningstiden är den tredje torsdagen i månaden kl 12:30. Vi hoppas att många har möjlighet att delta. Föreläsningarna ska beröra vardagsnära hematologi och vi hoppas att många har möjlighet att koppla upp sig. Utvärdering kommer att ske innan sommaren.

Möte med diagnosgruppsordföranden.

Förra årets möte över teams föll väl ut med hög närvaro och aktivt deltagande. Årets möte är därför planerat digitalt alldeles oavsett vilka eventuella covidrestriktioner som råder i mars. Vi hoppas på högt deltagande i detta viktiga möte som syftar till dialog mellan diagnosgrupperna och föreningen. I år kommer vi att fokusera extra på precisionsmedicin och de utmaningarna och möjligheter vi ser framför oss.

Stipendium

SFH fortsätter att utlysa stipendium att nyttja för fortbildning av olika slag. Nytt för i år är möjligheten att söka stipendier för resa och kongressavgift till EHA i Wien tillsammans med kollegor. Förra årets instiftade stipendium till "årets utbildare" lanseras även i år. Kom ihåg att nominera någon som du tycker bidrar till den viktiga vardagsnära hematologiska utbildningen. Information om alla stipendier hittar du på hemsidan under Utbildning/föreningens stipendier.

Kommunikation

Vi kommer under våren att göra ett försök med att inrätta lokala representanter som kan lyssna in viktiga frågor från medlemmarna. Syftet är att underlätta dialog mellan styrelsen och alla medlemmar över landet. Dessutom hoppas vi att detta kan locka och underlätta för hematologer över landet att vara aktiva i föreningen. Under året kommer vi att skicka ut nyhetsbrev vid fyra tillfällen. Fösta nyhetsbrevet skickades ut i januari.

Styrelsen

Akynzeo®

netupitant/palonosetron

Dubbelverkande antiemetika
med en kapsel¹



Referens: 1. Akynzeo SPC

Akynzeo (netupitant/palonosetron), (A04AA55). Blisterförpackning innehållande en 300 mg/0,5 mg (netupitant/palonosetron) kapsel ges oralt cirka 1 timme före start av varje kemoterapicykel. Indikation: Akynzeo är avsett för vuxna som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer och som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Varning och försiktighet: Förstoppning, Serotoninsyndrom, QT-förlängning. Rx. F. Uppdatering av produktresumén 2020-01. För fullständig information vid förskrivning, se www.fass.se, www.sobi.com PP-7832

Fortbildningsverktyg SFH

Styrelsen har under 2021 arbetat med att utveckla ett fortbildningsverktyg. Syftet med detta är att SFH vill bidra till att säkra fortbildningen för specialister inom hematologi i Sverige. Detta arbete är i linje med det kontinuerliga arbete som görs av Sveriges Läkarförbund (SLF) och Svenska Läkaresällskapet (SLS) där frågan om specialistläkares fortbildning varit aktuell senaste åren. Det har varit önskvärt att på ett enkelt sätt mäta och utvärdera den fortbildning som görs, dels för att synliggöra fortbildningsnivån för den enskilda läkaren men även för att lyfta läkarnas fortbildning som ett prioriterat område inom verksamheterna.

Styrelsen har valt att utgå från ett poängsystem som är baserat på ett pilotprojekt som genomförts på hematologiska kliniken i Uppsala sedan 2017 (och som redovisades i OHE nr1/2021). Det är modifierat för att kunna användas på alla hematologiska verksamheter ute i landet och målpoängen kan variera beroende på behov av exempelvis internmedicinsk kompetensutveckling eller en riktad fortbildning inom högspecialiserad hematologisk vård (ex. HSCT). Anledningen att vi ej använt oss av s.k. CME (Continuing Medical Education) eller CPD (Continuing Professional Development) poäng som används i många andra länder är att fortbildningsaktiviteten som är poänggenererande måste godkännas genom ett ackrediteringssystem. Fortbildning i det mindre formatet, som t.ex. internutbildning på den egna kliniken, skulle inte kunna räknas in.

SFH vill med detta fortbildningsverktyg erbjuda ett förslag på hur fortbildningsaktiviteterna kan planeras och redovisas på ett strukturerat sätt. Fortbildningsverktyget är i form av en Excelfil som finns att ladda ner från www.sfhem.se/utbildning under rubriken "fortbildningsdokument SFH". Fokus ligger på att fortbildningsaktiviteterna ska vara till nytta för det kliniska arbetet. Den enskilda läkaren ansvarar för att löpande registrera sin fortbildning i Excelfilen. Varje fortbildningsaktivitet kan registreras och kommenteras under flikarna "Poäng" samt "Portfölj" för utvärdering av utbildningsmomentets kvalitet, praktisk tillämpning och om kunskaperna från fortbildningen har vidarebefordrats till kollegorna i den egna verksamheten. Under fliken "Fortbildningsplan" kan en övergripande planering göras. Varje rad i fortbildningsverktyget kan ändras och viktas efter verksamhetens struktur och behov, vilket skiljer sig

över landet. Vi rekommenderar därför att kollegiet lokalt diskuterar, ändrar och kompletterar innehållet enligt egna önskemål, för att optimera användandet av verktyget i verksamheten. Verktyget kan med fördel även användas av ST-läkarna.

Tanken är att detta fortbildningsverktyg skall fyllas i kontinuerligt samt redovisas och diskuteras årligen på medarbetarsamtal. Föreningen strävar efter att alla medlemmar skall ha tillgång till detta individuella fortbildningsverktyg för att definiera vilka krav och förväntningar som ställs, både på den enskilda läkaren men även på arbetsgivaren, och om man når upp till dessa. Vi hoppas att detta skall underlätta planering och utvärdering av fortbildningsaktiviteter och synliggöra att fortbildning krävs för att bibehålla den medicinska kvaliteten och för vidareutveckling av verksamheten. Denna struktur ställer krav på att den enskilde läkaren tar ett ansvar för sin fortbildning men även krav på att arbetsgivaren ställer resurser till förfogande.

SLF rekommenderar att internutbildning och egen fortbildning skall uppgå till en halv dag i veckan samt att budgeterade resurser för extern fortbildning skall motsvara 10 dagar per år. Målet i fortbildningsverktyget är 40-50 fortbildningspoäng per år. Detta kan variera beroende på verksamheten och vilka utbildningsmoment som förväntas generera poäng och bör beslutas i verksamheterna. Cheferna bör ansvara för att utvärdera fortbildningsinsatserna och åtgärda eventuella hinder som kan ha bidragit till för låg nivå av kompetensutveckling för medarbetaren.

SFH kommer kontinuerligt att utvärdera användandet av fortbildningsverktyget. Målet är att det ska vara enkelt att använda (vilket verkar vara fallet enligt Uppsalakollegorna) och vara ett självklart inslag i det årliga medarbetarsamtalet. Vi tar tacksamt emot synpunkter!

Lycka till!

önskar styrelsen genom
Katarina Nordfjäll
(katarina.nordfjall@regionjh.se)

Magdalena Kättström
(magdalena.kattstrom@regionorebrolan.se)

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

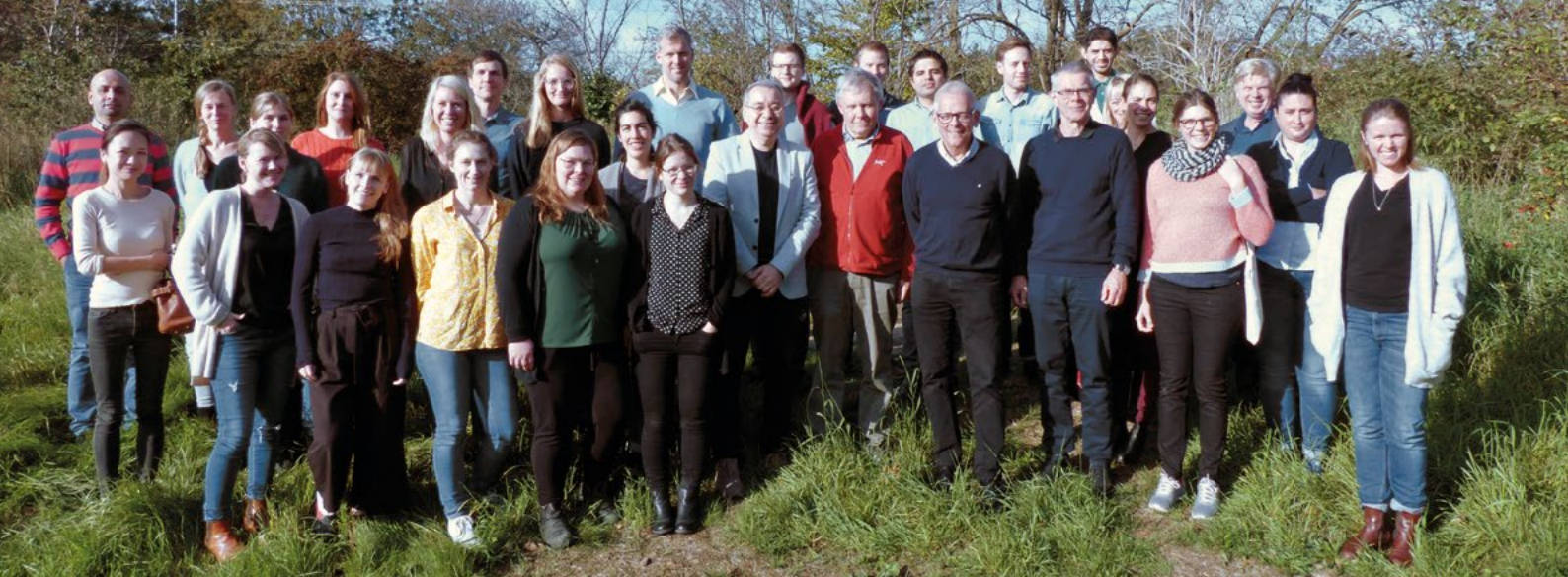
Senaste datum för översyn av produktresumén: 07/2021.

▼ 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

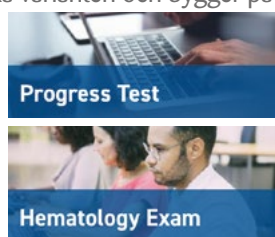


Har en svensk hematolog något att hämta från EHA Education?

Om man går till <https://ehaweb.org/education> öppnas en hemsida som presenterar EHAs hela utbud av fortbildning med klickbara rubriker. Basen för hela utbudet är **European Hematology Curriculum**, som sammanfattar vad en hematologispecialist bör kunna och kunna prestera. Det är ett väldigt användbart instrument som säkert många av er har använt, som på ett konkret sätt definierar vad du förväntas kunna som europeisk specialist. Uppdatering sker regelbundet och kommer närmast att göras under 2022.

Hur vet du vad du kan?

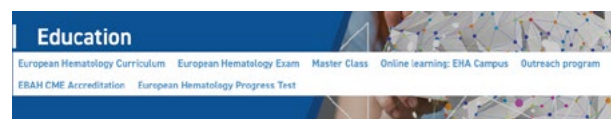
EHA Education erbjuder två sätt att på ett strukturerat sätt testa sina kunskaper. **Progresstestet** är en vidareutveckling av den svenska varianten och bygger på klassificeringen i Curriculum. Frågorna är till största delen kliniska och deltagarna ger höga siffror för sin uppskattning av relevans och kvalitet (se exv Janaki Brolins bedömning i angränsande artikel). Frågorna är baserade på examinationsfrågor som tidigare använts vilket innebär att de är kvalitetssäkrade (se nedan). Frågekonstruktörerna har utbildats och arbetar efter guidelines som EHA tagit fram med hjälp av pedagogisk och hematologisk expertis. Vi har ju haft goda erfarenheter av det svenska progresstestet, och jag betraktar progresstest som ett kraftfullt pedagogiskt redskap.



Vi är i viss mån pionjärer – progresstest har tidigare nästan enbart använts i grundutbildning. Om man deltar en gång om året (eller 2, vilket är möjligt) kan man se hur kunskapsprofilen utvecklas och om de ansträngningar

man gjort för att förbättra svaga områden burit frukt. Man får också feedback, dels direkt på varje fråga med litteraturtips och förklaringar, dels personlig feedback på resultatet, både globalt och på varje delområde, något som vi inte klarat av i den svenska versionen.

Att vi från svensk sida fick kämpa i 6 år innan progresstestet kom till berodde på att EHA ville prioritera en **Examination** för specialistkompetens, som gavs första gången vid EHA 2017 i Madrid. Godkänd examination ger ett kvitto på kunskapsnivån som är internationellt användbart. Varje examination bearbetas av biostatistikexpertis som EHA anlitar, där diskrimineringsförmåga, avvikelser i svarsmönster m.fl. variabler som är viktiga för en examinations kvalitet analyseras.



Vad erbjuds för hjälp med själva studierna?

Master classes, som Janaki nämner i sin artikel, finns som egen klickbar rubrik. Jag har arbetat i

den satsningen från början som tutor, både i den mer ambitiösa Classic Master Class och den mer koncentrerade Bite Size MC och det har varit väldigt stimulerande att följa internationella grupper av diskussionsvilliga hematologer som kastat sig över spännande kliniska fall med god aptit.

Klickar du på *EHA Campus* presenteras ett antal "Featured learnings", som är nya och särskilda satsningar man vill flagga för. Jag som scannar hemsidor alltför snabbt (kanske är jag inte ensam) har då redan passerat den viktigaste klickbara rubriken, *Catalog*, där hela utbudet av material presenteras. Det finns ett flertal former, e-kurser, fallbeskrivningar med diskussion, podcasts mm. Sammanlagt 104 presentationer finns att välja på fn, bl.a. ett 40-tal fallpresentationer. Många är interaktiva. Inte minst värdefullt är att en del områden som inte alltid är lättillgängliga finns här, som thalassemi och sickle cell-anemi, men också "heta" ämnen som CAR-T, järnbrist och akut leukemi.

Hur skapas materialet och av vem?

En viktig och tillfredsställande sak att slå fast är att allt material skapas av hematologi-expert med särskild kompetens för det aktuella området, helt oberoende av externa finansörer. Alla experter jobbar ideellt. Vi som jobbar med material har stor hjälp av EHA-kansliets pedagogiska avdelning, som ofta föreslår pedagogisk utformning, ordnar inspelningar mm. EHA tar också ibland hjälp av externa utbildningsföretag (alltså inte läkemedelsföretag), exv med e-kurser med falldiskussion och podcast. Experter tillfrågas utifrån kompetens på förslag från EHAs kansli, Curriculum Committee och Education Committee.

Är Sverige med i båten?

Svenska hematologer har varit drivande i framväxten av EHAs utbildningsprogram. Eva Hellström-Lindbergs insats för bl a European Hematology Curriculum känner säkert alla till, och där medverkade också Margareta Holmström och Birgitta Sander. Maria Liljeholm och jag arbetade tråget för etableringen av progresstest och examination. Jag har varit tutor i masterclasses och fungerar som pedagogisk rådgivare i examinationsgruppen, flera svenska hematologer ingår i frågekonstruktionsgruppen (Anna Eriksson, Johanna Ungerstedt, Gunnar Larfors, Emma Lennmyr). I Education Committee, som är den centrala gruppen för utbildningsprogrammet, finns Anna Porwit och Christian Scharenberg, och i Curriculum Committee, som reviderar Curriculum, producerar examination och progresstest mm finns undertecknad och Janaki Brodin. I EBAH (CME accreditation) sitter också Anna Porwit och jag själv.

Därför känns det litet egendomligt att det är så litet deltagande av svenska hematologer i olika utbildningsprogram från EHA. Är den kontinuerliga fortbildningen så väl tillgodosedd på annat sätt att det inte finns behov av EHAs utbud? Eller handlar det om att svenska hematologer inte upptäckt vad som erbjuds? Det finns förstås rikligt med andra informationskällor tillgängliga på nätet, men EHAs utmärker sig för interaktivitet och god pedagogik och för oberoende av finansörer.

Gunnar Birgegård
Professor emeritus, Uppsala
Undervisningsnörd



En ST-läkares resa genom EHA Campus

★ ★ ★
★ **EHA** CAMPUS Home Catalog Log in Sign up
<https://Ehacampus.ehaweb.org>

Under hela min ST utbildning gav EHAs utbildningsresurser möjligheter till att underbygga mina kliniska kunskaper med rigorös och självstyrd teoretisk inläring. Här delar jag med mig mina erfarenheter som en flitig EHA Campus användare!

Kom ej med på kursen?

Där begränsat antal deltagare eller tidspress gjorde att jag inte kom med på en aktuell SFH kurs, ja då anmälde jag mig till en *online E-course* på EHA Campus i stället.

Digitala kursen om MDS var en sådan. En serie av inspelade föreläsningar av världsexperten (naturligtvis inklusive vår egen Eva Hellström-Lindberg), omsorgsfullt

ihopplockad och kompletterad med testfrågor i anslutning till varje del. Det innehållsrika upplägget förstärkte inläring och obligatoriska följdfrågor minimerade passivt tittande. En annan e-course ger det senaste om järnbrist vid olika kliniska tillstånd till stöd för oss hematologer när vi konsulteras av andra specialister. Till denna finns också en serie kommenterande podcasts med vår egen Gunnar Birgegård vid mikrofonen i samtal med andra järnspecialister. E-courses finns numera rörande ett brett antal ämnen från **sickelcellssjukdom** till **CAR-T cell behandling**. En hel sådan digital kurs motsvarar en 1 eller 2 dagars konventionell SK kurs med fördelen förstås att den kan genomföras uppdelad över tid.

Svaga ämnen?

Till de stora kunskapsområden som inte sällan skapar ångest för svenska hematologer hör hemoglobino-patier och koagulationsrubbningar. Under ST-utbildningen är det svårt att hinna med allt. Själv valde jag randningar hos klinisk genetik och patologen framför en lång pendelresa till koagulationsmottagningen i Malmö. Den interaktiva online fall-baserade kurs 'Bitesize Masterclass - Thrombosis and Hemostasis' ledd av Dr Campbell Tait fick ersätta en fysisk randning. Till den motiverade ST-läkaren som är beredd att sätta undan 2 timmar per vecka under en sex-veckorsperiod kan en Bitesize Masterclass varmt rekommenderas. Motsvarande Masterclass-kurser har under gångna åren erbjudits av EHA i ämnen som thalassemi, stamcellstransplantation med mera.

Tidsbrist?

Korta, underhållande och samtidigt lärorika innehåll som kan slukas på springande fot hittar man då på EHAs podcast – *EHA Unplugged*. Internationella experter bidrar med pärlor om ämnen såsom HSCTs historia och framtiden för ALL behandling. Avsnitten är 15 till 30 minuter långa och lätt åtkomliga där poddar finns.

På måndagar medan en väntar på barnen vid skolgrinden kan socialmedia-entusiasten snabbt swipa till veckans



#learningMondays-fråga på Instagram. Följ @eha_hematology.



Hur utvecklas mina kunskaper?

Det europeiska Progresstestet har visat sig vara ett mycket användarvänligt bedömningsinstrument. Efter genomförd test får jag tillgång till facit (komplett med referenser) direkt och därmed får jag omedelbar återkoppling på min prestation. Som motbevis till min initiala rädsla, visade sig frågorna vara högst relevanta för klinisk praxis och oftast förankrade i verkliga kliniska scenarios. Att jag kan ta del av mina resultat från år till år gör detta till ett objektiva mått på kunskapsutveckling och kan fungera som indikator på bibehållen kompetensnivå även under specialiståren.

Dags att plugga?

Mot slutet av STn var det dags att förbereda inför SFHs prestigefyllda specialisttentamen. Här blev Hematology Curriculum, framtaget av EHA med medverkan av flera svenska hematologer, ett viktigt underlag för inläsning, repetition och identifiering av kunskapsluckor.

Stegmätare?

För den som gillar att samla på poäng och diplom kan man registrera sina utbildningsbetyg. Alla utbildningsmoment är ackrediterade av European Board for Accreditation in Hematology.

Lätta plånboken?

Alla dessa utbildningsmoment ingår i EHA medlemskapet. €20 för juniorer lockade mig. Fram tills 36 år var jag fortfarande ung i EHA's ögon och under senare åren har en full avgift på €155 inte hindrat mig från att fortsätta ta del av denna breda utbildningsplattform.

Med nördiga hälsningar,

Janaki Brolin, Karlstad
EHA Campus Användare
Specialist i Hematologi
Medlem i SFH och EHA



www.infucare.com



Behandlingsfrihet

Från sjukhusvård till egenvård i hemmet

För många lämpar sig subkutan behandling bättre

Alla patienter behöver inte komma till sjukhus för att få medicinsk behandling. En rad läkemedel kan administreras subkutan i stället för intravenöst. Det möjliggör att behandling tillsammans med optimala hjälpmedel kan tas i hemmiljö. Subkutan infusion är en känd och dokumenterad metod som har använts under flera decennier.^{1,2} De flesta patienter föredrar subkutan behandling med immunglobuliner framför intravenös behandling.³

Vilka av dina patienter skulle dra nytta av att ta sin behandling hemma?



Kontakta oss, vi hjälper er att komma igång!

Vi ger den support ni behöver – från **metod, kunskap** och **stöd** till **medicintekniska hjälpmedel**.

08-601 24 40, info@infucare.se



Gustavslundsvägen 12 • 167 51 BROMMA • +46 8 601 24 40 • info@infucare.se

Referenser:

1. Gardulf et al. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:200-204; 2. Gardulf et al. 1995. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, vol 345, feb 11, 1995; 3. Markvardsen et al, Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology* 2013.

Hematologens fritid - finns den?

Jag har blivit ombedd att skriva något om hur jag tillbringade min fritid under ett 40-årigt arbetsliv som läkare och 35 år som hematolog.

Långfärdsskridsko

Under studietiden i Uppsala levde jag efter mottot att "inte låta studierna inkräkta på fritiden". Dock var jag nog, som de flesta, för det mesta närvarande på den schemalagda undervisningen men några undantag blev det:



En solig vinterdag, i mitten av 70-talet, när isarna låg spegelblanka, åkte jag, min bror Bosse, min kompis Per Hedberg och hans studiekamrat Tomas Lindahl (som senare blev koagulationsläkare/forskare i Linköping) på skridsko från Skarholmen utanför Uppsala till Stockholms Centralstation där vi kunde hoppa på ett tåg tillbaka till Uppsala. Det är inte så ofta isläget passar för en sådan tur så det gällde att ta tillfället i akt, även om det råkade vara på en vardag. Jag är ju född i Uppsala och är i princip "uppvuxen" på skridsko-isen då min far, Lars Linder, var ledare för dåvarande Skid- och Friluftsförbundets skridskosektion och vi barn fick hänga med på turerna så fort vi hade lärt oss åka.

Ända fram till dess jag själv började läsa medicin på BMC (Bio-Medicinskt Centrum) trodde jag att "BMC" var en bilverkstad för "hundkojor" trots att jag nästan bodde granne med de stora byggnaderna på artillerigården där den initiala medicinarutbildningen pågick. Ibland på luncherna tog jag, om det var bra väder, VW-bubblan ut till Skarholmen och intog min matsäck ute vid Vreta udd en bit ut på den skridskobana som ofta plogades på Mälarviken Ekoln. Syftet var nog inte att få motion utan mest att, mitt på dagen, få komma ut i friska luften.

Långfärdsskridskoåkningen var något som jag kunde ta med mig efter flytten till Örebro 1985. Här finns utmärkta stora och små sjöar att åka på när förhållandena tillåter. Vi har också en förening - ÖL (bra namn!) vilket betyder "Örebro Långfärdsskridskoåkare" där jag då och då även är turledare.

Informationen om åkbara isar har efter millennieskiftet digitaliserats så nu kan man, på "Skridskonätet", få online-information om åkbara isar och genomförda turer i hela Sverige men även i Norge och Finland!



Folkmusik

Under studietiden började jag också spela fiol och dansa folkdans. Jag gick på studiecirkel i båda ämnena. Dessa intressen har följt med mig genom hela livet även om det på

senare tid mest har blivit fiolspel. Jag minns att vi på med kem, mellan laboratoriebänkarna, tränade på att dansa hambo. Det gick så där, åtminstone till en början. Det var 70-tal och "gröna vågen" och folkmusiken blev väldigt populär. Man sökte spelmans-förebilder i de stora hälsingeskogarna eller runt Siljan i Dalarna ända tills jag insåg att en av de skickligaste spelmän jag träffat bodde i Uppsala på andra sidan stadsskogen. Han hette Ivar Tallroth och han var född 1904. Som traditionsbärare blev han en stor förebild och nu, 40 år senare, när han är borta, är faktiskt jag själv en av traditionsbärarna. 1987 blev jag riksspelman i Österbybruk, en titel som gärna används av de som lever på sin musik men för mig har musiken mest varit en stimulerande fritidssysselsättning under åren.

Efter termin 10 gjorde jag studieuppehåll och vikarierade som distriktsläkare på vårdcentralen i Hedesunda, vid Dalälven söder om Gävle. Vårdcentralen hade

några mycket kompetenta distriktssköterskor men läkartjänsten var vakant så, med dagens mått mätt, kan man nog hävda att handledningen var bristfällig.

Det är 11 mil mellan Uppsala och Hedesunda så för att slippa åka emellan varje dag så hyrde jag ett rum där jag övernattade tisdag- och torsdag-nätterna. På måndag- och onsdag-kvällar ledde jag egna studiecirklar i fiolspel och folkdans i Uppsala efter arbetsdagarna uppe i Hedesunda. Jag begriper inte idag hur jag orkade med ett sådant flackande liv men då tyckte jag bara att det var roligt!

Ett starkt minne från den tiden lever kvar ännu: Jag körde i min lilla VW-bubbla på väg till Hedesunda på vägarna nordväst om Östervåla. Det var i november och det började frysa på och bli halt. Plötsligt insåg jag att:

-Herregud - om jag fortsätter med att gasa på med bilen som jag gör nu, för att hinna i tid till jobbet i Hedesunda, så kommer jag förr eller senare att köra ihjäl mig!" Den insikten fick mig att sakta ner litet, luta mig bakåt i sätet, och ta det litet lugnare. Den känslan har jag sedan lyckats behålla under resten av arbetslivet.

När jag 1985 började utbilda mig till hematolog vid medicinkliniken på dåvarande RSÖ i Örebro hade vi, utöver 40 timmars arbetsvecka, s k SARB - "särskild arbetstid" 5 timmar i veckan. Detta innebar att vi arbetade från kl 08.00 till kl 17.30 med 30 minuters lunch. Det var då inte så lätt att hinna med något på fritiden utöver att ta hand om hem och småbarn! SARB:en försvann tack och lov i början av 90-talet men arbetet var, som alla vet, tidskrävande och nu hade det nästan, tyvärr, blivit en vana att hålla på till 18-tiden på jobbet.

Innebandy

Redan i mitten av 70-talet, när sporten var relativt ny, började jag spela innebandy i student-korpen i Uppsala. Vi sprang, sköt och försökte träffa målet eller passa till någon medspelare men det var i stort sett omöjligt att träffa något man siktade på p g a klubborna var av, nära nog, mjukplast! Klubb-bladen blev snabbt nednötta och spelet blev mycket slumpartat men vi hade väldigt kul! När jag kom till Örebro 1985 började jag spela innebandy med det sjukhusbaserade gänget "Hjärtslaget" som utgick ifrån personalen på hjärt-IVA. Nu blev klubborna efterhand bättre och stadigare och det började gå att sikta och träffa rätt när man försökte skjuta ett skott så spelet blev mer ordnat och avancerat.

Efterhand slogs vårt gäng ihop med ett annat likasinnat sällskap och vi har sedan träffats 2-3 ggr/vecka genom alla år och spelat innebandy. Vi spelar för att det är roligt

men det ger ju samtidigt "gratis" motion vilket, om inte annat, märktes under pandemin då spelet i perioder, har legat nere och jag har gått upp några kg i vikt.

Paddling

I slutet av 80-talet inköpte vi en canadensare och vi var, med den, ute och paddlade i små åar i närområdet med våra, då ganska små, barn. Jag yxade till en liten barnsits och två små paddlar så att de kunde delta mer aktivt i paddlingen.



Efter millennieskiftet utvecklades en tradition där vi paddlade under tre dagar i något litet större vattendrag (barnen var nu vuxna och följde inte med!) Ofta var det Kristi Himmelsfärdshelgen som var aktuell förutsatt att man kunde vara ledig på klämfredagen! När hematologsektionen började med hematologjourer och rondgående på helgerna var det bra för verksamheten men det blev också svårare att "komma loss" den helgen. Efterhand släppte jag försöken med att hålla Kristi Himmelsfärdshelgen "ren" och började i stället ta ledigt vecka 21 under andra halvan i maj. Jag kallade den veckan för min "Hägg och Syrén-vecka" efter berättelsen om skomakaren som stängde sin butik och satte upp en skylt på dörren där det stod: "Stängt mellan Hägg och Syrén!" med syftet att, i fulla drag, kunna njuta av vårens ankomst. Fördelen med detta var att vecka 21 ligger utanför semesterperioden och den är därmed inte så eftertraktad av andra kollegor och därmed var det enklare att "komma loss" ur schemat!

Utöver att paddla i närområdet brukar det bli paddling i skärgården antingen på ost- eller västkusten. Örebro ligger, märkligt nog, rätt bra till geografiskt eftersom man

kan välja resmål alltefter väderprognoserna och ändå, på några timmar, sitta i en kajak på väg ut i havsbandet. Vi har två Cocker-spaniel-hundar och för att få med dem och min hustru, införskaffades även en dubbelkajak, där hundarna kan samsas med packningen i lastutrymmet.

Slånbär

En annan vecka som jag ofta såg till att vara ledig var vecka 42, i mitten av oktober. Vid den tiden har nämligen slånbären mognat ordentligt.

Slånbär (*prunus spinosa*) som är släkt med hägg, plummon, körsbär, persika, aprikos, nektarin och mandel, mognar i Mälardalen på hösten i september/ oktober. Slånbären växer vilt i Mälardalen och mognar under hösten.

I Uppsalatrakten, där jag är uppvuxen, växer slånbärsbusken i nästan varje skogsbyn. Den blommar på bar kvist i maj månad, så att snåren ser ut som vita gräddklickar ute i naturen. Det är lätt att göra saft på bären men det går även att brygga vin samt göra likör, snaps och slånbärs-gin på de mörkblå och litet immiga bären. Jag är uppvuxen med bärplockning, min mor var en inbiten bär- och svamp-plockare och jag har följt i hennes fotspår.

Flytten till Örebro innebar, ur slånbärssynpunkt, en besvikelse. Slånbärsbusken växer inte vilt här i inlandet utan den följer Mälaren till Köping och Arboga men sedan är det stopp! Jag försökte i början flytta hela slånbärsplanter från sommarstugan vid Mälaren till tomten i Örebro men det misslyckades, sannolikt p g a rötterna går långt ned i marken och endast en liten del av roten kommer med när busken grävs upp. Senare märkte jag att det grodde slånbärs-planter i växthuset vilket berodde på att resterna av bären, efter saftframställning, åkte ut på komposten, som sedan fraktades ut i växthuset och där grodde kärnorna. Riktigt små planter går det bra att flytta så nu har jag en samling rätt stora slånbärsträd på tomten som ger mycket frukt och som blommar mycket vackert på våren. Man får hålla efter plantorna och gallra då växten har en tendens att bilda stora buskage och det går även att, med beskärning, forma busken till ett enskilt träd.

Trädgård

Jag är väldigt intresserad av trädgårdsarbete och tycker bäst om att odla sådant som går att äta. Jag har även egenheten att undvika inköp på plantskolor utan vill helst plocka hem växter från naturen.

I slutet av 80-talet skickade min dåvarande chef, Bengt Wadman, iväg mig på ett möte med Svensk Angiologisk Förening på Kolmårdens hotell vid Bråviken.

Han ville nog att jag skulle intressera mig för angiologi som del i min hematologkarriär. Jag blev inte så mycket angiolog men i vägdiket utanför hotellet fann jag två sorters vilda björnbärsplanter, en var "fem-bladig" och den andra "tre-bladig". Med min, alltid medhavda, fickkniv rafsade jag med mig varsin planta som överlevde under mötet och återfärden till Örebro och som nu, varje år, ger fina björnbärsskördar.

Detta rör sig om klassiska björnbär som växer i stora revor och som, i en trädgård, behöver stagas upp, t ex på en bod-vägg. En annan sorts björnbär växer i Kilsbergen väster om Örebro och de beter sig mer som hallonplanter. De står för sig själva och bildar inga revor och jag gissar att de har blandat litet gener med hallonen? Dessa har jag också planterat in på tomten och de är väldigt lättskötta. Jag är nog litet av en "Rubus-nörd". (Rubus = hallon-björnbärs-släktet). På tomten har jag även blåhallon, salmbär, stenbär och, givetvis, hallon både röda och gula. Livskvalitet är att kunna plocka färska bär ifrån trädgården direkt ned i filen!

Jag odlar även tomater i vårt växthus med plantering i mars månad varje år. Det är kul med olika tomatersorter och vissa år blir det enorma skördar. När jag bevistade ett ASH-möte i Miami Beach i slutet av 90-talet åt jag på en restaurang den obligatoriska steken med det var även, på tallriken, små ovala och jättegoda tomater! Jag sparade några kärnor i en pappers-servett som jag fraktade hem till Sverige och sedan dess odlar jag fram nya "Miami-planter" varje år! (Jag insåg senare att det inte är tillåtet att ta hem frön från utlandet så det är inget jag kan rekommendera, men förseelsen kan nog, i nuläget, anses vara preskriberad?)

Blommor går ju inte att äta men jag odlar faktiskt Tagetes som ju är ganska lättskötta och de blommar länge under en säsong. När jag, på ett av mina strövtåg, passerade en industritomt växte där en tagetesplanta i en grushög. Plantan hade ingen konkurrens av något annat och den hade blivit enormt stor och kraftig i sin ensamhet. Jag prövade året efter att låta en ensam liten tagetesplanta få husera alldeles själv i en stor järnkruka och framemot sensommaren hade den utvecklats till en mindre buske!

En annan vurm jag har när det gäller blommor är Midsommarblomster eller Skogsnäva (*Geranium Sylvaticum*) som ju mestadels är blå-blå-röda men som även förekommer i grädd-rosa och helt vita former.

Vinframställning

Under 70-talet lärde jag mig att det går att brygga vin på vanliga nypon utan vare sig jästtillsats eller specialverktyg i form av damejeanner och jäsrör.

Nypon spontanjäser på sin egen "vildjäst" som redan sitter på skalen. Man behöver bara tillsätta vatten och socker i en kruka som får stå i några veckor. När nyponen har sjunkit till botten är brygden klar. Resultatet blir ett dessertvin som (ibland) kan påminna om sherry!

Jag lärde mig sedan att brygga vin alla möjliga slags bär och frukter med mer konventionella metoder. En del blev bra och en del blev mindre bra. Det är svårt att, på egen hand, få fram något som påminner om bordsvin. Däremot är det lättare att lyckas med dessertviner som är litet starkare. På senare år har jag koncentrerat mig på hallon då hallontillgången har varit god och resultatet har oftast blivit mycket lyckat.

Samlare

Somliga (bl a min hustru) hävdar att ordet "samlare" egentligen är en diagnos och inte ett substantiv som beskriver en som tar vara på, och spar på, allt möjligt. Själv samlar jag på gamla serietidningar, fr a gamla Kalle Ankor med serier ritade av legendaren Carl Barks. Jag samlar även på andra saker, t ex allmoge-hantverk såsom gamla träspadar, trä-kaggar och släp-askar. Jag gillar även att samla på keramik i allmoge-stil, t ex från Nittsjö utanför Rättvik. Tyvärr blir ju utrymmet förr eller senare begränsat för de samlingar jag har men det är en väldigt trevlig sysselsättning.

Jag är, sedan två år tillbaka, pensionär och den pågående covid19-pandemin har påverkat min pensionärstillvaro rätt mycket så här långt. När regionen sökte pensionerade läkare i samband med att Covid-vaccinationerna drog igång för ett år sedan ställde jag givetvis upp. Jag blev imponerad av den effektiva organisationen och det var trevligt att träffa andra pensionerade kollegor som jobbade med vaccinationer under ett intensivt skede.

Jag har även hunnit med att gå en kurs i äppelträdsbeskränning under två långhelger i februari och september förra året och, alldeles nyligen, en kurs i trädgårds-skötsel vilket påminner mig om hur jag, under mörka nattjourer på medicinkliniken, när sökaren pep så mycket så att man nästan övergick från att vara jourläkare till att bli växeltelefonist, ibland tänkte:
- Varför blev jag inte trädgårdsmästare i stället??
- och nu är jag nästan där!!

Avslutningsvis en fråga och en uppmaning

Fråga: När jag nu läser igenom vad jag skrivit om min fritid kan jag inte låta bli att fråga mig själv: - Hur i hela friden hann jag ö h t med att jobba?

Uppmaning - till alla mina hematologkollegor: - Tag väl hand om din fritid - ingen annan kommer att göra det åt dig!

Olle Linder
Pensionerad hematolog, Örebro

Forskare från KI får stipendium för forskning inom AML.

"The Incyte Nordic Grant for Hematological Research" går i år till forskning inom AML. Stipendiet är på totalt 40 000 US dollar och delas mellan forskarna Huan Cai på Karolinska Institutet och Suvi Douglas på universitetet i Helsingfors.

Huan Cai fokuserar på läkemedelsresistens vid behandling av AML. Det finns idag studier som för att läkemedelsresistens och återfall är förknippade med ett slags skyddande av AML-initierande stamceller (LSCs) genom AML:s mikromiljö, den sk nishen. Att försöka frikoppla AML med deras specifika nish skulle kunna utrota AML-initierande stamceller (LSCs) och förhoppningsvis lägga grunden till ett nytt sätt att behandla sjukdomen. Dock är kritiska molekylära vägar som mål för sådan behandling ännu inte identifierade. Hittills har studier på möss

identifierat en viktig molekyl (protein/peptid), Lama4, där avsaknad av Lama4 visat sig påskynda progression samt återfall av AML-initierande stamceller.

I nästa steg av forskningen vill Huan Cai se huruvida det finns olika molekylära vägar i den extracellulära miljön kopplat till Lama4 och som skulle kunna utgöra ett mål för behandling. Man vill också se om Lama4-proteiner i sig skulle kunna ha en terapeutisk effekt på AML-initierande stamceller. Studier kommer att göras på möss och i in vitro-miljö.

Huan Cai delar stipendiet med Suvi Douglas på universitetet i Helsingfors. Hon har ett avhandlingsarbete om genetiska faktorer som predisponerar för hematologisk cancer.

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.

1. RCC i samverkan. Nationellt vårdprogram KLL version 6.0, 25 januari 2022.

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 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 21 juni 2021. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.



**Nordic
AML
Group**

Med stor glädje kan Svenska AML-gruppen meddela medlemmarna i SFHEM att en nordisk AML-grupp har bildats vilken hållit sitt första offentliga möte 20:e januari 2022, denna gång virtuellt, vilket OHE har redan meddelat via sin kalender. Detta datum är historiskt, för trots att idén har funnits länge har nu äntligen de rätta förutsättningarna kommit på plats vilket lett till att gruppen har kunnat konstitueras mitt under pågående COVID-19 pandemi. Man bör betona att den Svenska AML-gruppens traditionella, årliga och fysiska möten i Sigtuna med mingel och kreativa anda har lagt grunden till denna bedrift. Deltagande länder är Sverige, Norge, Danmark och Finland med vardera 3 representanter i styrelsen. Även Island är inbjudet och kommer att ha observatörsstatus tills vidare. Gruppen har valt Bjørn-Tore Gjertsen, Bergen, Norge till ordförande och Mika Kontro, Helsingfors, Finland till sekreterare. Gruppen har en Executive Board och tre utskott: Trial Working Group, Scientific Working Group vilka redan påbörjat arbetet och en Educational Working Group som nu håller på att sättas samman. Svenska representanter är Sören Lehmann, Uppsala (även ordförande i Scientific Working Group), Martin Jädersten, Stockholm och Vladimir Lazarevic, Lund. Gruppens mål är att bidra till att förbättra kliniskt omhändertagande inklusive diagnostik

och behandling av AML samt stimulera till excellent AML-forskning inom de nordiska länderna. Detta blir genom att bidra till ökat nätverkande och stimulera till ett intensifierat nordiskt samarbete inom AML-området. Vi kick-startar samarbetet med den pan-nordiska studien LD VenEx som kommer att öppna under 2022, och som utforskar en lägre dos av venetoclax i kombination med azacitidin. Parallellt med den kliniska prövningen utförs innovativa translationella studier inklusive en bred skärmskanning.

Den Nordiska AML-gruppen betonar att de ser mycket positivt på alla typer av förslag till nya initiativ rörande forskning och utbildning inom AML. SFHEMs medlemmar är välkomna att kontakta någon av oss i styrgruppen med eventuella förslag. Förutom regelbundna nordiska möten om såväl forskning som kliniska frågor har den Nordiska AML-gruppen som målsättning att organisera fysiska eller virtuella tema-specifika utbildningsmöten, siktande på en harmonisering av ST-curriculumet inom de nordiska länderna. Sådana tillfällen kommer att utannonseras i framtida nummer av OHE.

Ordförande i Svenska AML-gruppen
Vladimir Lazarevic, Lund

Årets utbildningsinsats/ årets handledare

Förra årets succé återvänder i år! Utförligare information kommer i nästa nummer av OHE men börja redan nu gnugga geniknölarna för att skriva bästa nomineringen av den där fantastiska kollegan på just er arbetsplats.

Deadline för nomineringar är preliminärt 31 juli. Styrelsen och ST-utskottet utser tillsammans stipendiaten som kommer att få motta denna ärofyllda utmärkelse på plats på Fortbildningsdagarna i Visby.

Lymfomregistret och behandlingsnyheter inom lymfom

Introduktion Lymfomregistret

Lymfomregistret upprättades år 2000 och registrerar sedan dess alla nyinsjuknade fall av maligna lymfom i Sverige, dvs både Hodgkins och non-Hodgkins lymfom. Termen Non-Hodgkins lymfom har i WHO klassifikationen ersatts av termen mogna B- och T-cells maligniteter som dock är ännu lite bredare¹. För närvarande skiljer vi ut 78 olika lymfomsubtyper i registret, men många subtyper är ovanliga. De vanligaste grupperna utgörs av diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (33 %), follikulärt lymfom (14 %), andra indolenta B-cellslymfom utom follikulära lymfom (21 %, inkluderar främst marginalzonslymfom, lymfoplasmacytiska och småcelliga B-cellslymfom), klassiskt Hodgkins lymfom (9 %) och mantelcellslymfom (6 %; Tabell 1).

Diagnosgrupp	2000-2020
Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och varianter	12820 (33 %)
Indolenta B-cellslymfom utom Follikulära lymfom (Indol B-cell u FL)	8284 (21 %)
Follikulära lymfom (FL)	5416 (14 %)
Klassiskt Hodgkin lymfom (HL)	3473 (9 %)
Mantelcellslymfom (MCL)	2195 (6 %)
Aggressiva T-cellslymfom (Agg. T-cell)	2089 (5 %)
Övriga subtyper	4631 (12 %)
Totalt	38908 (100 %)

Tabell 1. Antal (andel i %) patienter som är registrerade i Lymfomregistret för perioden 2000-2020 uppdelat i 7 större diagnosgrupper.

Kronisk lymfatisk leukemi (och prolymfocyt leukemi) registrerades till en början i lymfomregistret men omfattas sedan 2007 av ett eget register. Uppgifterna ger underlag för kvalitetsuppföljning och forskning och det finns en nära samverkan med flera vårdprogramsgupper. De flesta subtyper av maligna lymfom går inte att urskilja på ett bra sätt i det

nationella cancerregistret. Därför är registreringen i lymfomregistret mycket viktig för att kunna följa upp diagnostik, behandling och överlevnad per subtyp inom rutinsjukvården i Sverige på ett sätt som ger kliniskt relevant återkoppling till vårdgivare, patienter, beslutsfattare och andra. Styrgrupp för registret är den Svenska Lymfomgruppen och registret hålls av Regionalt Cancercentrum Syd.

Rapportering

Varje år diagnosticeras knappt 2000 personer med malignt lymfom i Sverige, med en medianålder av 69 år (Tabell 2).

Kategori	Kvinnor	Män	Totalt
Totalt	16936 (44)	21972 (56)	38908 (100)
Ålder, median (range)	70 (18,105)	69 (18, 99)	69 (18,105)
Region			
Stockholm/Gotland (S/G)	3376 (20)	4251 (19)	7627 (20)
Mellansverige	3484 (21)	4768 (22)	8252 (21)
Sydöstra (SÖ)	1909 (11)	2535 (12)	4444 (11)
Syd	3354 (20)	4054 (18)	7408 (19)
Väst	3157 (19)	4185 (19)	7342 (19)
Norr	1656 (10)	2179 (10)	3835 (10)

Tabell 2. Antal (andel i %) kvinnor och män som är registrerade i lymfomregistret under perioden 2000-2020 totalt och uppdelat på region

Uppgifter om diagnos och behandling samlas in och monitoreras sedan av regionalt cancercentrum (RCC), varefter data överförs till kvalitetsregistret och vissa delar till cancerregistret. Rapporter sammanställs årligen på nationell nivå i pdf-dokument (www.cancercentrum.se) och nu finns även möjlighet att ta fram uppgifter interaktivt (<https://statistik.incanet.se/Lymfom/>). Från början registrerades endast sjukdomskaraktäristika men sedan 2007 finns också uppgifter om primärbehandling och respons

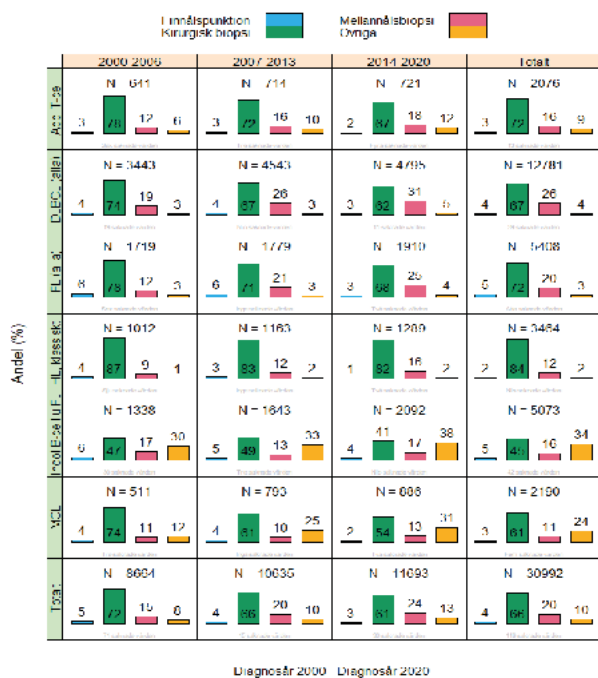
med god täckningsgrad. Sedan 2010 går det även att registrera uppgifter om recidiv och sedan 2019 också recidivbehandling (även om dessa uppgifter inte ännu registreras på ett fullständigt sätt).

Aktuellt om kvalitetsindikatorer

Lymfomregistret innehåller uppgifter om kvalitetsindikatorer som definieras i 7 olika vårdprogram (Aggressiva B-cellslymfom, Hodgkins lymfom, Indolenta B-cellslymfom och Hårcellsleukemi, Mantelcellslymfom, T-cellslymfom, Hudlymfom och Waldenströms makroglobulinemi). Flera kvalitetsindikatorer överlappar mellan vårdprogram.

Vävnadsprov

En målsättning i flera vårdprogram är att lymfomdiagnosen ska ställas på vävnadsbiopsi eller körtelextirpation för minst 75 % av patienterna. Denna nivå uppfylls med råge vid Hodgkins lymfom (84 %) men ligger fortfarande en bit ifrån målnivån för DLBCL (67 %), follikulärt lymfom och aggressiva T-cellslymfom (72 % vardera; Figur 1).



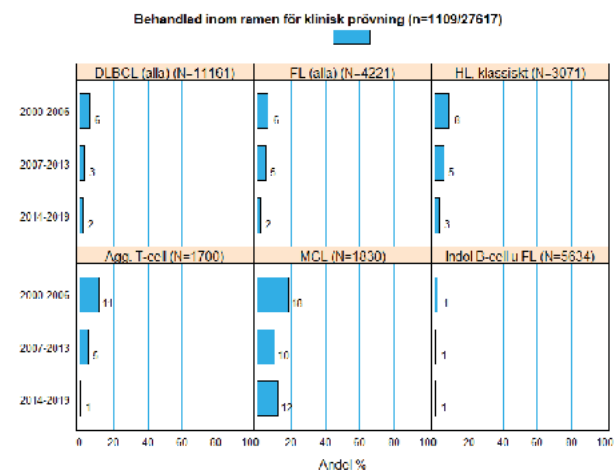
Figur 1. Procentuell fördelning av metoder för att ställa diagnos efter lymfomsubtyp och tidsperiod 2000-2020.

Att vi inte når upp till nivån för fler subtyper kan delvis förklaras av att vi istället använder ultraljuds-ledd eller CT-ledd mellannålsbiopsi mer på senare år, och ibland är tumören inte heller tillgänglig för provtagning på annat sätt. Det är dock viktigt att tänka på att det i så fall kan behövas flera mellannålsbiopsier för att ge tillräckligt material för diagnostik. Med den utveckling som sker

inom diagnostik och precisionsmedicin kommer vi sannolikt behöva god tillgång på material även i den nära framtiden. Grovnålsbiopsi är ett annat alternativ som kan övervägas².

Inklusion i klinisk behandlingsprövning

En annan kvalitetsindikator som delas av flera vårdprogram är att patienter som inkluderas i kliniska prövningar vid primärbehandling bör uppgå till mellan 5 och 10 % (målsiffran varierar mellan vårdprogrammen; Figur 2).



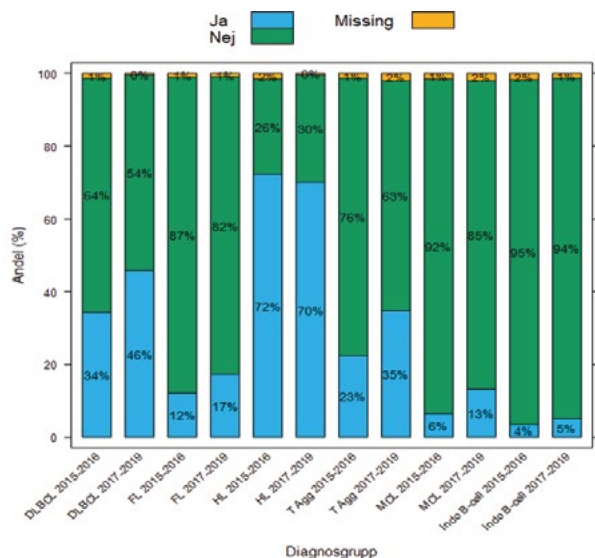
Figur 2. Andel (%) patienter med lymfom som fått primärbehandling inom ramen för klinisk prövning under perioden 2000-2019 (bland alla patienter som fått primärbehandling)

För närvarande uppnås målnivån endast för mantelcellslymfom (12 %). Dock vet vi att det främst är i recidivsituation som kliniska prövningar varit tillgängliga de senaste åren och därför är det i praktiken en högre andel patienter totalt sett som inkluderas i kliniska prövningar. Med den utveckling som för närvarande sker med nya biologiska och målriktade behandlingar kommer vi sannolikt att kunna erbjuda fler patienter inklusion i studier både vid primärbehandling och vid recidiv de närmaste åren (se vidare under behandlingsnyheter).

Behandlingsutvärdering med PET-CT

En nyare kvalitetsindikator handlar om användning av PET-CT istället för CT vid utvärdering av behandlingsrespons. Vid Hodgkins lymfom rekommenderas behandlingsutvärdering med PET-CT antingen som interim eller slututvärdering beroende på sjukdomens stadium och patientens ålder. Vid aggressiva B-cellslymfom och T-cellslymfom förordas utvärdering med PET-CT, särskilt för patienter som inte är i tydlig komplett remission vid intermediär

CT-utvärdering (efter 3–4 behandlingscykler) eller där detta är svårbedömt med CT som t ex vid extranodal eller bulkig sjukdom, och där tilläggsbehandling med cytostatika och eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential. Figur 3 visar hur stor andel av patienterna som utvärderats med PET-CT uppdelat på lymfomsubtyp (sex större grupper) och tidsperiod (2015-2016 och 2017-2019).

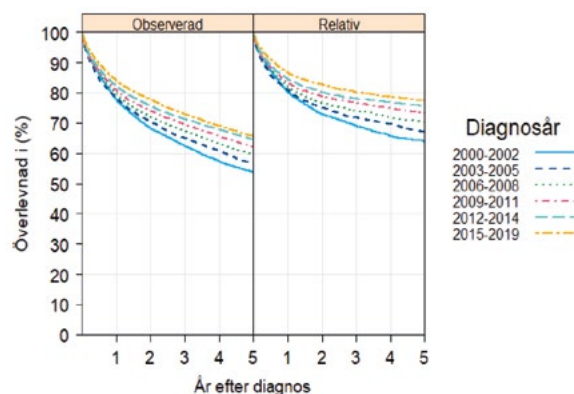


Figur 3. Andel (%) patienter som utvärderats med PET-CT efter primärbehandling uppdelat på de vanligaste lymfomsubtyperna under perioden 2015-2019 (bland alla patienter som erhållit primärbehandling).

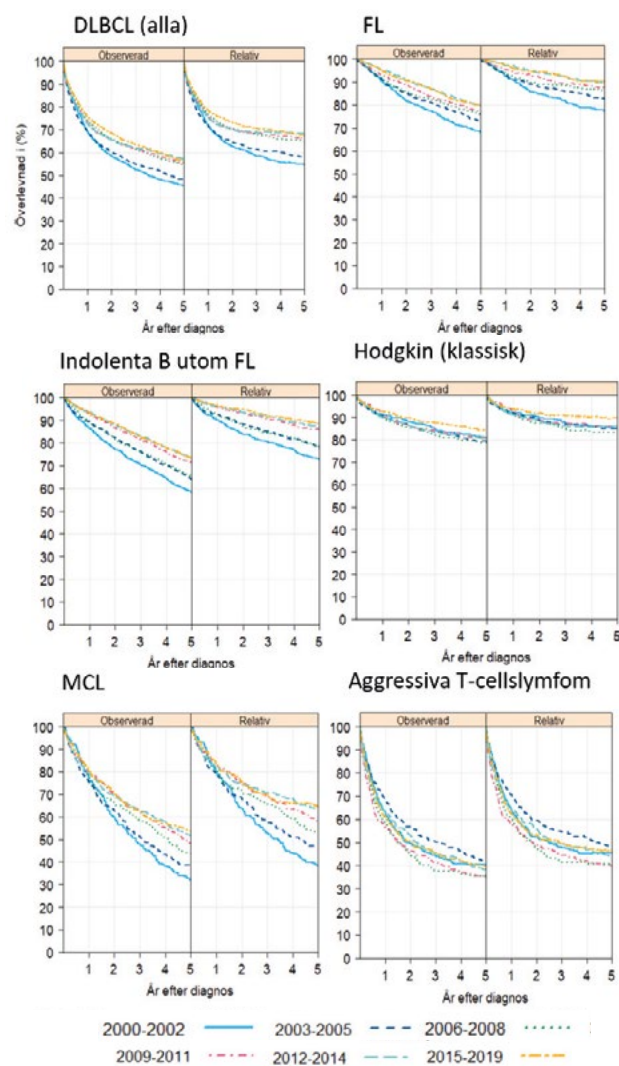
Som väntat har en stor andel patienter med Hodgkins lymfom (> 70 %) utvärderats med PET-CT antingen som interim eller slututvärdering. För DLBCL och aggressiva T-cellslymfom ligger andelen betydligt lägre (46 respektive 35 % för perioden 2017-2019). För patienter med DLBCL med bulkig sjukdom och/eller extranodalt engagemang där PET-CT är särskilt värdefullt, utvärderas 57 % av patienterna med PET-CT i dagsläget, vilket är en bit ifrån målvärdet på minst 75 % för dessa grupper, dock noteras att användningen verkar öka.

Överlevnad

För alla lymfompatienter sammantaget visar registret på stadigt förbättrad överlevnad under perioden 2000-2019 både avseende den observerade överlevnaden bland patienterna och den relativa överlevnaden, dvs när hänsyn tas till en allmänt förbättrad överlevnad i befolkningen under samma period (Figur 4). Vid en närmare undersökning på subtypsnivå (Figur 5), ses som förväntat en klart förbättrad överlevnad i samband med införandet av anti-CD20-antikroppar (främst rituximab) i början-mitten av 2000-talet för alla B-cellslymfom.



Figur 4. Observerad och relativ överlevnad utifrån tidsperiod för diagnos för alla lymfom sammantaget



Figur 5. Observerad och relativ överlevnad utifrån tidsperiod för diagnos för de vanligaste lymfomsubtyperna

Vid mantelcellslymfom ses en fortsatt tydlig förbättring även på senare år, vilket kan ha att göra med flera faktorer såsom ökad användning av bendamustin, behandling vid högre åldrar och hög andel inklusion av patienter i studier med nya läkemedel. Tyvärr

ses inte samma tendens till bättring för den erkänt svårbehandlade gruppen av patienter med aggressiva T-cellslymfom. En ljuspunkt på senare år är dock tillägg av brentuximab-vedotin (BV) i behandlingsarsenalen till CD30-positiva aggressiva T-cellslymfom. I vårdprogrammet för T-cellslymfom rekommenderas nu att vincristin i CHOP byts mot BV vid primärbehandling av patienter med CD30-positivt anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom, och BV anges också som en möjlig återfallsbehandling.

Forskning och utveckling i lymfomregistret

En omläggning av lymfomregistrets plattform på INCA från javascript till html under 2020 möjliggjorde avsevärda tekniska förbättringar med inläggning av direkta logiska kontroller av t ex datum vid inmatning och en långtgående klinisk anpassning av variabler som registreras utifrån vad som är relevant för varje lymfomsubtyp. I skrivande stund genomförs också en omfattande validering av registrerade variabler i nationellt samarbete, som kommer att presenteras under senare delen av 2022. Vidare arbetar lymfomregistret ihop med andra delregister inom Blodcancerregistret för att förbättra dialogen kring registerinnehåll och informationsutbyte gentemot patienter och anhöriga i samarbete med Blodcancerförbundet. Det vore önskvärt på sikt att även kunna utvärdera patient-relaterade vård-mått när en smidig teknisk lösning så tillåter. Lymfomregistret har länge också varit ett mycket forskningsaktivt register och forskningsresultat har påverkat utformningen av vården och rekommendationer i vårdprogram se sammanställning av ett drygt 50-tal forskningsartiklar som hittills publicerats i granskade vetenskapliga tidskrifter helt eller delvis baserade på lymfomregistret i kapitel 6 i den senaste årsrapporten från registret (www.cancercentrum.se). Registergruppen arbetar nu med en särskild satsning att länka lymfomregistret mot andra nationella hälsodatabaser för att ytterligare belysa överlevnad, överlevarskap och långtidseffekter av lymfomdiagnos och behandling (den så kallade LymphomaBaSe-länkningen).

Behandlingsnyheter

Aggressiva B-cellslymfom

En återkommande diskussion i vårdprogramgruppen för aggressiva B-cells lymfom, är tidpunkt och indikation för högdos methotrexat (HD Mtx) vid högrisksjukdom. En global studie på 2267 patienter med hög risk för CNS relaps (CNS-IPI 4-6) där man retrospektivt jämförde risken för CNS relaps hos patienter som erhållit (n=392) eller inte erhållit (n=1875) HD Mtx tillsammans med

R-CHOP-liknande första linjens behandling presenterades vid ASH 2021 (Lewis et al, abstract #181). Man såg ingen signifikant effekt av HD Mtx på 5-årsrisken för CNS relaps. Frånvaron av effekt bestod även vid subgruppsanalys hos patienter med högst CNS-IPI. Man konkluderar att det därmed är osannolikt att HD Mtx medför en minskad risk för CNS relaps hos högriskpatienter. HD Mtx används ibland för att intensifiera behandling vid aggressiva B-cellslymfom med generella högriskkriterier, men den frågan adresserades inte i denna studie. Bland annat mot bakgrund av dessa data kommer vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom att uppdateras under våren 2022.

CAR-T cellsbehandling är nu etablerat vid tredje linjens behandling vid aggressiva B-cellslymfom. Vid ASH 2021 presenterades data från fas III studier på andra linjens behandling med CAR-T celler hos patienter med tidig relaps, där man randomiserat 1:1 mot standardbehandling med platinum-baserad kemoterapi och autolog stamcellstransplantation hos de med kemosensitiv sjukdom. Såväl för axicabtagene ciloleucel (ZUMA-7 studien, Locke et al, abstract #2) som för lisocabtagene maraleucel (TRANSFORM studien, Kamdar, abstract #91) presenterades starka data som stödjer användningen av CAR-T celler även vid andra linjens behandling hos patienter med relaps mindre än 12 månader efter R-CHOP. Det återstår att se hur EMA och NT/TLV bedömer patientnytta och hälsoekonomi hos läkemedlen på denna indikation.

Second-line behandling med polatuzumab-vedotin (pola) i tillägg till R-Bendamustin, är nu ett etablerat alternativ hos DLBCL patienter som inte bedöms aktuella för autolog stamcellstransplantation. Vid ASH 2021 presenterades fas III studien POLARIX³ där pola-R-CHP jämfördes med R-CHOP vid första linjens behandling av DLBCL. 879 patienter med IPI 2-5 randomiserades 1:1 mellan pola-R-CHP och R-CHOP. Två års progressionsfri överlevnad var 76.7 % vs 70.2 % (statistiskt signifikant skillnad). Totalöverlevnad påverkades dock inte. Biverkningsprofilen inklusive andelen som fick perifer neuropati var jämförbar mellan armarna. Studien ligger nu för bedömning hos EMA och NT/TLV.

Klassiskt Hodgkins lymfom

När det gäller klassiskt Hodgkins lymfom pågår den akademiska PRO-Hodgkinstudien, för patienter 18-60 år, med stadium I-IIA ovan diafragma. Behandlingen är standard 2-4 ABVD följt av strålning 20 eller 29,75 Gy (RBE), men med protonterapi istället för fotoner, när det är möjligt. Alla patienter som uppfyller inklusionskriterierna kan inkluderas, även om de inte blir selekterade till protonterapi. Argumenten för att fortsätta

med och utveckla strålbehandling för denna grupp har stärkts med ett svenskt arbete som visar mindre senbiverkningar med mer modern strålbehandling⁴.

För patienter med recidiv efter minst 3 linjers behandling med eller utan föregående autolog och/eller allogen stamcellstransplantation, 12-75 år, planeras studien CHARIOT-TESSCAR01 att starta under hösten 2022. Behandlingen är en CAR-T-cellsprodukt riktad mot CD30 och bridging terapi är tillåten. Max 2 infusioner med CAR-T ingår i studien. Detta är en företagssponsrad fas 2-studie från företaget Tessa therapeutics. Sverige kommer också att ingå i en internationell multicenterstudie med pembrolizumab i kombination med en LAG3-hämmare (MK4280A), för PD-1-hämmarrefraktära patienter, för vuxna patienter med återfall av Hodgkins lymfom, men den ligger något längre fram i tiden. Studien sponsras av företaget MSD.

Den randomiserade tyska HD21-studien för yngre patienter med avancerade stadier, som randomiserades mellan eskalerad BEACOPP och BrECADD, är under utvärdering. Ett amendment för patienter över 60 år med behandling med BrECADD utan randomisering är pågående. Den nordisk-tyska studien B-CAP för äldre patienter, som behandlades med antingen singel BV eller kombinationen B-CAP, är under utvärdering och publiceras förhoppningsvis under året.

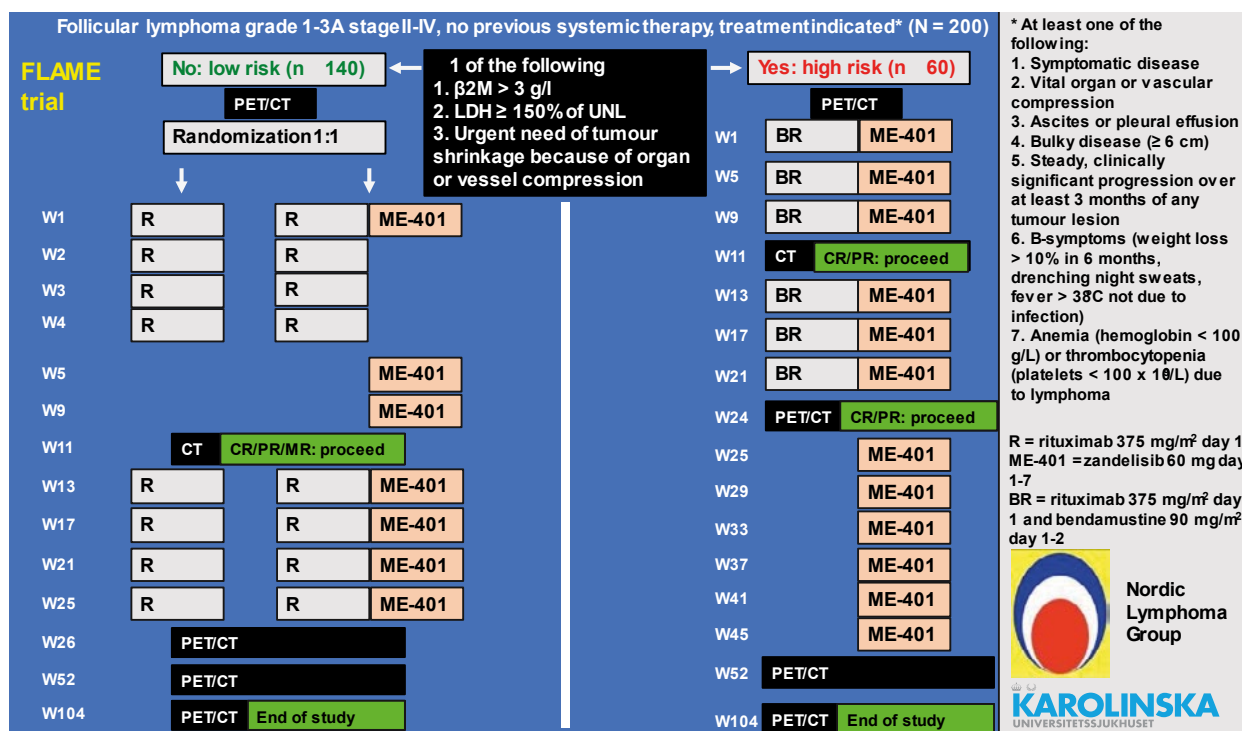
I dagarna publiceras ett uppdaterat vårdprogram för Hodgkins lymfom (www.cancercentrum.se). Den

viktigaste nyheten är att PD-1-hämmare kan ges i en tidigare linje (direkt efter första linjens salvage-terapi). Detta bygger på resultat från den randomiserade Keynote-204-studien, som Sverige deltog i⁵.

Lågmaligna B-cellslymfom

Flera industri-sponsrade kliniska prövningar pågår med bispecifika antikroppar i landet och uppfattningen är att dessa torde bli oerhört potenta och goda tillskott till rådande behandling. Man bör också notera att den bispecifika CD3xCD20-antikroppen mosanutuzumab kommer att kunna ges under de närmaste månaderna i ett compassionate-use program (Roche). Också CAR-T-cellsterapier prövas för närvarande vid indolenta B-cellslymfom och här visar preliminära data god effekt med flera olika konstrukt. Införlivandet av dessa terapier inom rådande paradigm kommer att bli en angenäm huvudvärk för professionen under kommande år.

Inom den Nordiska lymfomgruppen planeras start av två nordiska läkemedelsprövningar vid follikulärt lymfom under 2022. Studien "FLAME" innefattar primärbehandling där patienter utifrån nivåerna av beta2mikroglobulin och laktatdehydrogenas används för att sortera till en högrisk-grupp som kommer att behandlas med R-Bendamustin + zandelisib (en ganska biverkningsfri men effektiv PI3Khämmare) eller till en lågrisk-grupp som behandlas med rituximab med randomisering till zandelisib (Figur 6).



Figur 6. Översikt över behandling i den planerade FLAME studien vid follikulära lymfom

Tvåhundra patienter kommer att kunna inkluderas från hela Norden. Om det finns intresse att delta som provare, kontakta Björn Wahlin (bjorn.wahlin@gmail.com). Ytterligare en studie, "MERLIN", planeras, där patienter med tidiga recidiv (progression inom 24 månader från diagnos, POD24) får mosenutuzumab. I denna studie planeras inklusion av 80 patienter.

Konklusion

Utvecklingen för maligna lymfom i Sverige är sammantaget mycket positiv med ett flertal nya behandlingsstrategier på väg att införas. Det är därför extra viktigt att vi kan fortsätta registrera och utvärdera rutinsjukvård för lymfompatienter och medverka till enhetlig och jämlik vård över landet.

Referenser

1. Swerdlow, Campo, Pileri et al, The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood May 2016.
2. Amini och Sundström, Nålbiopsi är inte bästa metod för att diagnosticera lymfom. Läkartidningen Juni 2017.
3. Tilly, Morschhauser, Sehn et al. Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine December 2021.

4. Lagerlöf, Fohlin, Enblad et al. Limited, but not eliminated, excess long-term morbidity in stage I-IIA Hodgkin lymphoma patients treated with ABVD and limited-field radiotherapy. Journal of Clinical Oncology January 2022
5. Kuruvilla, Ramchandren, Santoro et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncology April 2021

Författare:

Karin E Smedby¹, Kristina Drott², Björn E Wahlin¹, Daniel Molin³

Affilieringar:

1. Medicinsk enhet hematologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

2. VO hematologi, onkologi strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

3. Sektionen för onkologi, verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Författarna utgör tillsammans styrgruppen i den Svenska Lymfomgruppen som också är styrgrupp för lymfomregistret. KES är nationell registerhållare för Lymfomregistret.

Karolinska Hematology Seminar XX September 8-9, 2022 at Steningevik

In 2022, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twentieth time. The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas. The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.
Welcome!

PROGRAM

Thursday September 8

10.00-10.20 Coffee

10.20-10.30 Welcome

State-of-the-art lectures on acute lymphoblastic leukemia, complement-mediated anemias, and myeloproliferative neoplasms

10.30-12.00 Acute lymphoblastic leukemia: an update

12.00-13.00 Lunch

13.00-14.30 Complement-mediated anemias: an update

14.30-14.40 Pause/Leg-stretch

14.40-16.10 Myeloproliferative neoplasms: an update

16.10-16.30 Coffee break

Special topic

16.30-18.00 Investing in medical and health research: an investor's perspective

Friday September 9

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, T-cell engaging therapies, and aggressive lymphomas

08.30-09.50 Indolent lymphomas: an update

09.50-10.00 Pause/Leg-stretch

10.00-11.20 T cell-engaging therapies – BiTEs, CAR T cells and beyond

11.20-11.40 Pause

11.40-13.00 Aggressive non-Hodgkin lymphoma: an update

13.00 End of seminar

You register on <https://reg.akademikonferens.se/hematologyseminar2022> by August 2, 2022 at the latest. Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.

Welcome!

Magnus Björkholm
Karolinska University Hospital Solna
For questions, please e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se



Lipus has reviewed and approved this course. Full course description available at www.lipus.se (Lipus-nr: 20210140)

The seminar takes place at Steningevik Konferens, located 10 minutes from Arlanda by car. Participation fee for the two-day seminar is SEK 3,000 (accommodation SEK 2,130 included but excluding VAT). If you would like to participate one day, the participation fee is SEK 500 (excl. VAT). The cost will be billed from Academic Conferences.
Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

Behandling för patienter med kronisk ITP¹

Tavlesse® har indikation för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar.



Tavlesse® behandlar kronisk ITP med en **unik** verkningsmekanism^{1,2} - den **första och enda** SYK-hämmaren



EFFEKT

Ökar nivåerna av trombocyter genom att bromsa nedbrytningen²



PERORAL BEHANDLING

Enkel dosering, tabletten kan intas med eller utan föda¹



MILDA TILL MÅTTLIGA BIVERKNINGAR

De flesta biverkningarna som förekom var milda till måttliga¹

1. www.fass.se

2. Bussel et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebocontrolled trials. Am J Hematol. 2018; 93:921-930

TAVLESSE® (fostamatinib) filmdragerade tabletter 100 mg och 150 mg.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Sjukvårdspersonal ombeds att rapportera misstänkta biverkningar. Biverknin ska rapporteras. Rapporteringsformulär finns på www.lakemedelsverket.se/sv/rapportera-biverkningar. Biverkningar ska också rapporteras till Grifols Nordic, 08 441 89 50, infonordic@grifols.com.

▼ ATC-kod: B02BX09. **Rx, EF. Indikation:** TAVLESSE® är avsett för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet. **Varningar och försiktigheter:** Hypertoni, onormala leverfunktionstester och risk för levertoxicitet, blodkroppsräkning, diarré, neutropeni, infektioner samt benremodellering. Datum för senaste översyn av **produktresumén** (SPC) 09 januari 2020. Vid förskrivning och för aktuell information och förpackningar, se www.fass.se.

Grifols Nordic AB, Sveavägen 166, 113 46 Stockholm, tel 08-441 89 50, infonordic@grifols.com, www.grifols.com

GRIFOLS

Grifols Nordic AB
Sveavägen 166
113 46 Stockholm
Tel. +46 (0)8 441 89 50
infonordic@grifols.com
www.grifols.com

Uppdaterade vårdprogram.

KLL programmet har uppdaterats och fastställts 220125.

De viktigaste förändringarna är;

- Vid behandling med BTK-hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling, kan analys med NGS av mutationer i generna för BTK och PLCG2 vara av värde. På motsvarande sätt, vid behandling med BCL2hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling, kan analys med NGS av mutationer i BCL2genen vara av värde.
- Förstalinjesbehandling;
 - o venetoklax i kombination med obinutuzimab rekommenderas som ett behandlingsalternativ till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år, även med muterad IGHV-gen och utan del(17p)/TP53-mutation.
 - o Vid behandling av patient med del(17p)/TP53-mutation rekommenderas nu förutom ibrutinib även akalabrutinib och venetoklax som behandlingsval.
- Det har införts en behandlingsöversikt vid relaps/refraktär KLL-behandling vid tidigare behandlingslinje med kemofri respektive kemoimmunterapi.
- Rekommendation för SARS-CoV-2vaccinering som helst bör göras innan behandlingsstart eller i remission. Sämre vaccinationssvar under eller efter behandling med BTK- och BCL-2 hämmare samt mest uttalat efter behandling med CD20-antikropp.
- I programmet beskrivs kardiovaskulära effekter och blödningsrubbningsrisker som kan uppkomma vid behandling med BTK-hämmare.
- Kapitlen "Omvårdnad och rehabilitering" och "Egenvård" har omarbetats för att kunna användas bättre vid den personcentrerade vården med individuell vårdplan.
- I bilaga 3 med behandlingsregimer har länk till nationella regimbiblioteket tillagts.

Hudlymfom programmet har uppdaterats och fastställts 211109.

Viktiga förändringar;

- Definitionen av Sézarys syndrom på flödescytometri av perifert blod är en avvikande population av celler med fenotyp CD4+/CD7- som utgör ≥ 40 % av perifera lymfocyter eller en population av celler med fenotyp CD4+/CD26- som utgör ≥ 30 % av perifera lymfocyter.
- För behandling av primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type så hänvisas till det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom. Även EBV-positivt mucokutant ulcus och intravaskulärt storcelligt B-cells lyfom ingår i samma program.
- Förtydligande i bilaga 1 att patientinformationen "Vad är hudlymfom? Allmän översikt" alltid bör delas ut tillsammans med informationen för respektive diagnos.
- Vårdprogrammets nomenklatur är uppdaterad så att diagnoserna överensstämmer med den svenska översättningen i "SNOMED-koder för Hematopatologi".

Remissrundan är även slut för det uppdaterade **Hodgkin**programmet men denna version fanns ej tillgänglig när detta nummer gick till press. Enligt remissformuläret är de huvudsakliga förändringar att möjligheten att behandla med BEACOPPesc vid recidiv efter 2 ABVD och 20 Gy återinförs. Vidare att PD-1-hämmare införs för patienter som inte svarar på första linjens recidivbehandling. Detta är i enlighet med ny indikation.

Red.

Koll på användningen av Cancerläkemedel.

Bästa Hematologikollega - Vad vet du om registret för cancerläkemedel (RCL)?

Hans Hägglund, hematolog och cancersamordnare, vill att kunskap, syfte och mål med registret får ökad spridning inom cancervården i Sverige. RCL har funnits i sin nuvarande form, med endast mindre förändringar sedan 1 januari 2018. Syftet med registrering av utvalda cancerläkemedel är att få bättre kännedom om hur användningen av nya läkemedel ser ut i hela landet och på nationell nivå är det prioriterade målet att kunna följa om läkemedelsanvändningen är jämlik över Sverige. En föregångare till RCL, "Nya läkemedel i cancervården" startade redan 2009 på initiativ av landets klinikchefer i onkologi. En reviderad version som omfattade flera cancerdiagnoser och inkluderade även hematologi togs i drift i november 2015. Registret fanns då på INCA plattformen i likhet med de flesta övriga kvalitetsregister inom cancerområdet. Registret hade en högre ambition än dagens RCL och registrerade bla behandlingslinje och toxicitet. Registret fick tyvärr ingen nationell förankring, utan användes huvudsakligen i sjukvårdsregion Stockholm-Gotland och i ett fåtal mindre regioner.

En uttalad målsättning vid starten av RCL 2018 var att ha ett minimum av variabler och ett begränsat antal läkemedel för att minimera tidsåtgången vid inmatning och underlätta en bra täckningsgrad. Huvudfokus var patientens performance status, cancerdiagnos, behandlingstid och orsak till utsättning. Immunterapi var en prioriterad läkemedelsgrupp med indikation vid ett flertal cancerdiagnoser och stor budgetpåverkan.

Regeringen och SKR stödjer sedan 2018 RCL genom RCC i samverkan med det övergripande målet att följa om användningen av vissa utvalda nya cancerläkemedel är jämlik över landet och innebär en rimlig resursanvändning. I överenskommelse för jämlik och effektiv cancervård med kortare väntetider 2022 ska RCC i samverkan bidra till ökad följsamhet till läkemedelsregistreringen genom att stödja de verksamheter som deltar i inrapporteringen. Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel (NAC) har på uppdrag av RCC i samverkan ansvar för att välja ut vilka

läkemedel och vilka variabler som skall registreras. Beslut tas i RCC samverkan. Initialt registrerades abirateron och enzalutamid vid prostatacancer, men togs bort 1 april 2020, vilket medförde en påtaglig minskning av antalet registreringar i registret. Endast små justeringar av variabler har gjorts sedan 2018. NAC har ansvar för att sammanställa en rapport, som fram till maj 2021 gjordes två gånger om året, men därefter endast årligen. Nästa rapport planeras till maj 2022 baserat på helårsdata för 2021.

I den senaste rapporten som publicerades 21 maj 2021 med registrerade insättningar 1 januari 2019 – 31 december 2020 konstaterades att inrapporteringen från olika regioner och mellan olika diagnoser varierar betydligt vilket omöjliggör regionala jämförelser. Antalet inrapporterade behandlingar som påbörjats under 2020 varierar från 5 till 75 per 100 000 invånare. Regionerna Västerbotten (75), Jönköpings län (70), Dalarna (69), Skåne (69) och Östergötland (67) har alla en välfungerande inrapportering och en hög täckningsgrad. Exakt täckningsgrad vet vi inte, men om alla regioner skulle ha fler än 65 inrapporteringar per 100 000 invånare med nuvarande antal läkemedel skulle vi ha goda möjligheter att göra regionala jämförelser. De hematologiska läkemedel som ingår i RCL februari 2022 är akalabrutinib, daratumumab, ibrutinib, ixazomib, karfilzomib, obinutuzumab, polatuzumab vedotin och venetoklax.

Det största genombrottet under senaste decenniet vid medicinsk behandling av solida tumörer är introduktionen av immunterapi vid malignt melanom. Glädjande nog kan vi konstatera att den relativa 3-årsöverlevanden i RCL för patienter som fått palliativ behandling med nivolumab eller pembrolizumab är cirka 50 %, vilket är i överensstämmelse med tidigare randomiserade studier. RCL ger också möjlighet att uppskatta användning av läkemedel som ges utanför godkänd indikation (off-label). Den låg 2020 på cirka 4 %, varav venetoklax stod för cirka hälften. Venetoklax har tidigare varit EMA-godkänt enbart vid kronisk lymfatisk leukemi. Den registrerade användningen av venetoklax har dock huvudsakligen varit vid myeloida maligniteter, AML och MDS, och inte vid KLL.

Den absoluta majoriteten av inrapporteringar till RCL sker idag manuellt. Det innebär en dubbelregistrering som upplevs som ett onödigt dubbelarbete inte minst av verksamhetschefer och rapporteringsansvariga. En mindre del registreringar sker idag genom att verksamheterna använder Individuell patientöversikt (IPÖ) som är ett IT-stöd som används inom cancervården. IPÖ används idag vid flera cancerdiagnoser, men med stor regional variation. Vid användning av IPÖ slipper man dubbelregistrering till RCL eftersom att det är samma underliggande modul för läkemedelsregistrering.

Det pågår även projekt för direktöverföring från våra huvudsakliga ordinationssystem för cancerläkemedel, Cytodos och Cytobase. Projekten är lovande, men innebär fortfarande ett manuellt arbete om vi vill få in information om performance status och orsak till behandlingsavslut som idag saknas i

ordinationssystemen. En annan utmaning är att få med receptförskrivna läkemedel. Arbeta pågår för att fortsätta utveckla och underlätta verksamheternas registrering av uppgifter.

Vi som skrivit denna artikel är alla verksamma på olika nivåer inom cancersjukvården. Vårt syfte med artikeln är att öka er motivation att registrera nya cancerläkemedel i RCL för att skapa en mer jämlik cancervård.

Kenneth Villman, ordförande för Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel (NAC)

Hans Hägglund, Nationell cancersamordnare, SKR

Arvid Widenlou Nordmark, Nationell registersamordnare inom cancer

Maria Strandberg, Överläkare hematologi, RCC Norr:s representant i NAC

Jessica Wihl, Medicinsk rådgivare RCC SYD, Bitr överläkare gynekologi/onkologi

Hema hos

5 frågor till...

Vad är hema hos...?

En ny kolumn i OHE där vi ställer några korta standardiserade frågor till två slumpvis utvalda medlemmar i Svensk Förening för Hematologi. Frågorna skickas till en ung och en erfaren medlem per nummer av OHE och startar från nästa nummer av tidningen.

Vad är syftet med detta?

Att på ett lättsamt och trevligt sätt göra medlemstidningen mer personlig och öka känslan av gemenskap i hematologi-Sverige.

Hur uppnås slumpmässighet?

För att säkerställa ett så stort spridningsmått som möjligt över svenska (blivande) hematologer kommer vi att använda oss av en slumpgenerator baserat på medlemsnumren i föreningen.

Får man tacka nej?

Självklart kan man tacka nej. Svensk förening för hematologi påtvingar inte någon medlem någonting.



Man kan säga att bli utvald deltagare är som att bli erbjuden ett vaccin ungefär. Man kan säga nej, men då bidrar man inte till den hematologiska flock-kommuniteten...

Vad har man som medlem att vinna på detta?

Varje deltagande person kommer att få Sfhem:s åtråvärda mugg som vi förutspår kommer att toppa de flesta hematologers önskelistor de kommande åren.

Thomas Silfverberg, Specialist i hematologi & skattmästare elect i Sfhem, Falu lasarett

NYFIKEN PÅ?



Under våren startar **AMGEN** en helt ny **DIGITAL PROGRAMSERIE** som vänder sig till dig som är verksam inom hematologi och är nyfiken på att veta mer om aktuella ämnen inom **HEMATOLOGI**. I varje **20 MIN** program varvas **INTERVJUER** med **DISKUSSIONER** och intressanta **PATIENTFALL** inom olika hematologiska områden.

AMGEN[®]

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna.
08-695 11 00. www.amgen.se



SCANNA QR koden för att anmäla dig till att få mer information och inbjudan till **NYFIKEN PÅ?**

Svenska presentationer på ASH

Som vanligt när pandemin omejliggjort ett fysiskt kongressbesök har jag nödgats leta presentationer via en sökning av abstracts. Detta medför ofrånkomligt att flera presentationer missas för vilket jag ber om ursäkt.

Akut leukemi

Mattias Pilheden (Lund) har intresserat sig för ALL hos spädbarn under 1 år. Sjukdomen kännetecknas av KMT2A-rearrangemang (KMT2A-R), få somatiska mutationer som ses i alla leukemiceller och en mycket dålig prognos. Forskargruppen använde en mycket känslig duplexsekvensering för att studera mutationer i utvalda regioner över 28 gener hos 27 KMT2A-R ALL-fall, inklusive 20 spädbarn och 7 barn över 1 år. Totalt 4123 mutationer identifierades med 99 % med en variantallelfrekvens (VAF) $< 0,01$ (non-silent, $n=2535$ och silent, $n=1588$). Av non-silent mutationer hade 364 mutationer drabbande 18 gener tidigare varit inblandade i leukemi eller cancer (genomsnittligt VAF 0,015). De flesta av dessa cancerassocierade mutationer hade VAF $< 0,01$ (91 %) och kan därför inte detekteras av NGS paneler, och > 80 % påverkade TP53, KRAS, NRAS, PAX5, FLT3 eller PIK3CA, vilka är gener som vanligtvis muteras vid KMT2A-R leukemi. Endast sex gener var påverkade av mutationer med en VAF $> 0,01$ (> 2 % av cellerna) och inkluderade 33 mutationer i KRAS ($n=14$), NRAS ($n=10$), FLT3 ($n=4$), TP53 ($n=2$), PIK3CA ($n=2$) och PIK3R1 ($n=1$) hos 15 patienter (spädbarn: i genomsnitt 1,73 och barn i genomsnitt 3,5 mutationer). Förutom TP53 är dessa gener en del av PI3K/RAS-signaleringsvägen och 55 % (11/20) av spädbarnen och 57 % (4/7) av barnen hade sådana mutationer. Endast ett fåtal utvalda NRAS/KRAS-aminosyrasubstitutioner ses i kloner som drabbat > 2 % av cellerna. Medan 55 % av de cancerassocierade KRAS-mutationerna inträffade utanför leukemi-hot-spot-platser, gjorde endast 7 % av NRAS-mutationerna det. Eftersom lågfrekventa cancerassocierade mutationer kan representera läkemedelsresistenta kloner analyserades sex parade återfallsprover. Hos hälften av patienterna expanderade mindre diagnostiska kloner med FLT3- eller RAS-mutationer i 0,1-1,3 % av cellerna vid återfall. En annan patient hade en dominant NRASG12D vid diagnos som kvarstod vid återfall. Hos de återstående två patienterna selekterades inte de upptäckta diagnostiska lågfrekventa klonerna vid återfall, trots närvaron av kända sjukdomsdrivande mutationer. Identifieringen av kända drivande mutationer som inte blir dominerande vid diagnos eller efter behandling

tyder på att det inneboende tillståndet hos cellen där en mutation inträffar, eller kombinationen av mutationer, är viktiga för klonal selektion. Sammantaget är antalet subklonala populationer som har kända drivande mutationer vid leukemidiagnos enormt, med en majoritet närvarande på nivåer bortom upplösningen av standardsekvenseringsmetoder.

Maria Rodriguez Zabala (Lund) har utfört en *in vivo* CRISPR/Cas9-bortfallsscreening i den mycket använda MLL-AF9-drivna AML murina modellen. Det poolade lentivirala CRISPR-biblioteket designades för att rikta in sig på 960 gener som kodar för cellteproteiner uttryckta på MLL-AF9 AML-celler. Facilitated glucose transporter member 1 (GLUT1), en viktig mediator för cellulärt glukosupptag, framträdde som det högst rankade beroendet i screeningen. I enlighet med detta bekräftade valideringsexperiment att sgRNA-medierad GLUT1-störning i c-Kit+Cas9+dsRed+MLL-AF9-celler ledde till en femfaldig minskning av etableringen av leukemi i både benmärg och mjälte hos mottagarmöss. I linje med dessa observationer *in vivo* utarmades leukemiceller som uttrycker GLUT1 sgRNA snabbt över tiden i en *ex vivo* konkurrensanalys ($p < 0,0001$). GLUT1 påverkan ledde också till en markant ökning av medelöverlevnaden från 28 till 73 dagar hos möss transplanterade med sorterade GLUT1-sgRNA-uttryckande leukemiceller i förhållande till kontroller. Medan GLUT1-förlust inte påverkade apoptos eller cellcykeltillstånd, ledde det till en mer än tvåfaldig ökning av ytuttrycket av den myeloida differentieringsmarkören Gr-1 ($p=0,0002$). Knockdown av GLUT1 ledde till minskade mRNA-uttrycksnivåer av nyckelgener, nedströms av MLL-driven leukemi, Meis1 ($p<0,0001$) och Hoxa9 ($p=0,0013$), som båda vanligtvis nedregleras vid differentiering. Dessa fynd tyder på att GLUT1-ablation stoppar AML-celltillväxt åtminstone delvis via accelererad differentiering och försvagad cellproliferation. GLUT1-medierad glukosöverföring utgör det första hastighetsbegränsande steget för glukosmetabolism. Bioenergetisk profilering avslöjade att glykolyshastigheten minskade signifikant vid GLUT1-nedbrytning. För att ytterligare bedöma genomförbarheten av GLUT1-hämning som en terapi

för AML-patienter behandlades murina cKit+MLL-AF9-leukemiceller med BAY-876, en potent och mycket selektiv GLUT1-hämmare. BAY-876 behandling försämrade tumörtillväxt efter 24 timmar (IC50 60,3 nM) och 48 timmar (IC50 68,8 nM) *ex vivo* på ett dosberoende sätt. Den hämmande effekten på motsvarigheten till friska benmärgs-c-Kit+-celler var betydligt svagare, vilket tyder på selektiv inriktning mot LSC. För att testa effektiviteten av BAY-876 som ett antileukemiskt medel *in vivo* transplanterades subletalt bestrålade möss med c-Kit+MLL-AF9 AML-celler och 3 dagar efter injektion randomiserades de till två grupper (Vehikel n=4; BAY-876 n=6) och gavs oralt antingen vehikel eller 4 mg/kg BAY-876 dagligen. Efter 10 dagars behandling avlivades mössen och leukemibördan bedömdes. Noterbart observerades väsentligt lägre nivåer av leukemiceller i benmärgen ($p=0,0095$), mjälten ($p=0,0095$) och perifert blod ($p=0,036$) i BAY-876-behandlingsgruppen utan någon signifikant förlust av kroppsvikt. I enlighet med dessa fynd minskade den genomsnittliga mjältvikten med 66 % vid BAY-876-behandling ($p=0,0136$).

Anemi

Christian Kjellanders (Stockholm) studie hade som primära syften att uppskatta 1-årsprevalensen av sicklecellanemi (SCD) och SCD-associerad resursanvändning i Sverige. Sekundära mål var att uppskatta födelseincidens, behandlingsmönster och överlevnad. Patienter identifierades från Svenska patientregistret mellan 1 januari 2001 och 30 juni 2018. Ettårsprevalensen av alla SCD-diagnoser ökade från 504 patienter (5,53 per 100 000 invånare) 2006 till 670 patienter (6,55 per 100 000 befolkning) 2018. 1-årsprevalensen av SCD-patienter som någonsin registrerats med en ICD-10-kod för SCD med vasookklusiv kris (VOC) ökade från 139 patienter (1,53 per 100 000 invånare) 2006 till 260 patienter (2,54 per 100 000 invånare) 2018. Andelen prevalenta patienter som föddes i Sverige minskade under åren, från cirka 55 % i början av studietiden till 45 % i slutet av studietiden. Medel- och medianåldern för SCD-populationen minskade under studieperioden. Födelseincidensen var högst 2007 med 15 barn födda med SCD. För svenskfödda barn med SCD ($n=123$) var medeltiden till identifiering i registren 2,6 år (SD 2,7, intervall 0-16 år). Sjukhusbesök i öppenvård och slutenvård med SCD som huvuddiagnos ökade från 57 till 189 respektive 250 till 1003 under åren 2006-2018. Detta motsvarade en ökning av kostnaderna för slutenvård från 1,4 miljoner SEK 2006 till 7,3 miljoner SEK 2018 och kostnaderna för öppenvården ökade

från 0,9 miljoner SEK 2006 till 4,6 miljoner SEK 2018. De allra flesta kostnaderna uppstod bland individer som någonsin registrerats med en SCD med VOC-diagnos. Den vanligaste sjukhusbehandlingen var blodtransfusion, 8-11 % av patienterna fick transfusion under varje studerat år, särskilt vanligt vid SCD- och VOC-diagnoser. Den ordinerade behandlingen med den högsta ökningen under studieperioden var hydroxyurea, vitaminer och paracetamol. Individer i arbetsför ålder hade i genomsnitt 2,3 dagars sjukskrivning per patientår på grund av SCD, och cirka 4 % av dessa patienter fick sjukersättning på grund av sin SCD. Under uppföljningsperioden var medianåldern vid dödsfall 74 år för alla SCD och 69 år för SCD med kris, detta är 7-10 år respektive 12-15 år lägre jämfört med den svenska befolkningen i allmänhet.

KML

Johan Richter (Lund) var en av huvudprövarna i den nu slutligt presenterade EURO-SKI-studien efter 3 års uppföljning. Huvudsyftet med EURO-SKI-studien var utvärdering av molekyllär återfallsfri överlevnad (MRecFS) efter att ha stoppat TKI i en stor paneuropeisk kohort av KML-patienter och definition av prognostiska markörer för att öka frekvensen av patienter i varaktig djup MR efter stopp av TKI. Vuxna patienter med KML i kronisk fas på TKI-behandling i bekräftad djup MR i minst ett år (bekräftat av tre på varandra följande PCR-tester) och under TKI-behandling i minst 3 år inkluderades. Enligt protokollet planerades en 36 månaders uppföljning. Nollhypoteserna var att MMR-upprätthållande vid 6 och 36 månader var mindre eller lika med 40 % respektive mindre eller lika med 35 %. Mellan maj 2012 och december 2014 registrerades 868 patienter av 61 centra från 11 länder. 140 patienter uteslöts vilket resulterade i 728 inkluderade patienter. Av dessa var 47 % kvinnor. Medianåldern vid diagnos var 52 år (11 till 85 år). Mediandurationen av TKI-behandlingen var 7,5 år (3,0-14,1 år) och mediandurationen av MR4 innan TKI-stopp var 4,7 år (1,0-13,3 år). Nio patienter dog utan MMR-förlust (ingen KML-relaterad), 15 patienter startade om TKI utan MMR-förlust. Efter 6 månader fanns 713 patienter tillgängliga (utan molekyllärt test efter 6 månader: $n=6$, TKI-omstart utan återfall: $n=9$). Eftersom 434 patienter (61 %) förblev utan återfall under de första 6 månaderna, förkastades nollhypotesen ($p < 0,0001$). Vid 36 månader kunde 678 patienter studeras. Med 309 patienter i MMR, motsvarande 46 % förkastades nollhypotesen på 35 % eller mindre ($p < 0,0001$). MRecFS efter 36 månader var 48 % och molekyllär återfalls- och behandlingsfri överlevnad 46 %. Ingen

blastkris inträffade. När det gäller prognostiska faktorer bekräftades att TKI-behandlingslängd och DMR-varaktighet fortfarande var de viktigaste faktorerna för att förutsäga MMR-förlust vid 6 månader. För sena återfall, det vill säga mellan 6 och 36 månader (57 patienter), var TKI-behandlingens varaktighet före stopp den enda relevanta variabeln.

Lymfom och KLL

Torsten Dahlen (Stockholm) har med hjälp av den svenska delen av databasen Scandinavian Donations and Transfusions (SCADAT3-S), som inkluderar alla individer blodtypade i Sverige, identifierat en rikstäckande kohort av patienter med diagnosen KLL registrerad i det svenska cancerregistret och som hade förskrivning av ibrutinib, enligt svenska läkemedelsregistret. Patienterna följdes från deras första datum för ibrutinib-expediering fram till död, emigration eller slutet av uppföljningen (31 december 2018). 378 patienter med diagnosen KLL och ett recept på ibrutinib hittades. Medianåldern vid diagnosen var 64 år och 117 (30 %) var kvinnor. Medianuppföljningen från start av ibrutinibbehandling var 1,4 år medan mediantid från diagnos tills behandlingsstart var 6,7 år. OS vid 12 och 24 månader från start av ibrutinibbehandling var 86 respektive 74 %. För 238 patienter utan tidigare diagnos av förmaksflimmer eller fladder (AF) var den 12-månaders kumulativa incidensen av AF 11 %. Under uppföljning noterades invasiv aspergillus-infektion hos 4 patienter. Influensa/lunginflammation var den vanligast identifierade infektionen (59 händelser) följt av sepsis.

Sara Ekberg (Uppsala) har studerat 620 MCL-patienter med en medianuppföljning från diagnos på 4,1 år (intervall: 0-15,7). Totalt fick 280 (45 %) HD-ASCT (medianålder 58, intervall 32-69) och 340 (55 %) R-CHOP/R-Bendamustin utan HD-ASCT (medianålder 65, intervall 22-69). Fyra av 280 (1,5 %) HD-ASCT-behandlade patienter dog inom 60 dagar efter transplantationen. I förhållande till de 6200 matchade kontroller ur befolkningen (medianålder 63, intervall 22-70) var frekvensen av sjukhusbesök/inläggningar/dödsfall efter 12 månader signifikant högre bland MCL-patienter (oavsett behandlingsintensitet) för neoplasmer (exklusive MCL), andra blodsjukdomar, infektioner, luftvägs-, genitouretrala, matsmältnings- och hudsjukdomar. Patienter som behandlades med HD-ASCT hade inte en högre frekvens av sena effekter jämfört med de som behandlades utan HD-ASCT, för någon av sjukdomsgrupperna. Den 5-åriga kumulativa incidensen av MCL-specifik död hos patienter som behandlats med HD-ASCT var 0,23 och 0,32 hos patienter som inte behandlades med HD-ASCT. Dödliga

långtidsbiverkningar (≥ 12 månader) var sällsynta hos HD-ASCT-behandlade patienter, och den absoluta majoriteten av MCL-patienterna dog av sitt lymfom och inte av en komplikation.

Karin Ekström Smedby och **Sara Harrysson**

(Stockholm) har medverkat i en multicenter, retrospektiv studie genomförd på 21 platser i Australien, Asien, Nordamerika och Europa. Konsekutivt diagnostiserade pts med DLBCL och CNS-IPI 4-6, höggradigt B-cellslymfom (HGBL) med rearrangemang av MYC+BCL2 och/eller BCL6 och primärt bröst/testikulärt DLBCL oavsett CNS-IPI inkluderades. 2300 och 1455 patienter ingick i all-pts respektive CR-pts analyserna. Förutom en övervikt av män, pat ≤ 60 år och pat med ECOG 0-1 i HD-MTX kontra ingen HD-MTX-grupper, var behandlingarna väl balanserade. Vid en medianuppföljning på 5,9 år (intervall 0,0-19,1) och 5,5 år från diagnos (intervall 0,0-18,7), drabbades 201/2300 och 84/1455 patienter av CNS-händelser i all-pts- respektive CR-pts-grupperna. Bland alla patienter (n=2300) var CNS-IPI 4-6 hos 2052 (89,2 %), R-CHOP-liknande terapi gavs till 93,8 %. 410 patienter (17,8 %) fick HD-MTX (265 enbart HD-MTX, 145 i kombination med intratekalt metotrexat (IT-MTX); 435 fick enbart IT-MTX; 1455 fick ingendera. Det fanns ingen skillnad i den justerade 5-årsrisken för SCNS mellan HD-MTX och inga HD-MTX-grupper (8,4 % vs 9,1 %, justerad riskkvot [HR] 0,71, p=0,100). För CR-pts (n=1455) var CNS-IPI 4-6 hos 1267 (87,0 %), R-CHOP-liknande terapi gavs till 93,3 %. 284 patienter (19,5 %) fick HD-MTX (170 enbart HD-MTX, 114 med IT-MTX); 298 fick enbart IT-MTX; 873 fick ingetdera. 5-års OS var 74 % respektive 75 % i HD-MTX-grupperna jämfört med ingen HD-MTX-gruppen. Det fanns ingen skillnad i 5-årsrisken för CNS-återfall mellan HD-MTX och inga HD-MTX-grupper, 5,0 % mot 6,0 % (justerad HR 1,03, p=0,903). Utforskande analys av effekten av HD-MTX bland de högsta riskgrupperna CNS IPI 5 (n=368), CNS-IPI 6 (n=59) och CNS-IPI 6 plus alla patienter med testikel-, njur- eller binjurepåverkan (n= 349) avslöjade inte skillnader i SCNS-frekvenser i HD-MTX-behandlade pts. Såvitt författarna vet är detta den största studien av effektiviteten av HD-MTX för att minska SCNS-händelser med fokus uteslutande på högriskpatienter. Användningen av HD-MTX sänkte inte SCNS-frekvenserna totalt sett eller när analysen begränsades till CR-patienter efter avslutad kurativ behandling. Trots begränsningarna av den icke-randomiserade och retrospektiva designen verkar det osannolikt att HD-MTX är associerat med en kliniskt meningsfull minskning av SCNS-frekvenser hos patienter med hög risk för SCNS. Det skall bli intressant att se hur dessa rön påverkar det nationella vårdprogrammet.

Georgia Korakaki (Stockholm) har fortsatt sina studier av SAM-domän och HD-domän 1 (SAMHD1) - proteinet, ett deoxinukleosidtrifosfat (dNTP) trifosfohydrolas, som utarmar de intracellulära dNTP-substraten och skyddar därmed värdceller (humana) från replikering av virus som HIV. SAMHD1-genmutationer har upptäckts i en undergrupp av CLL/SLL, vilket resulterar i minskade SAMHD1-mRNA-nivåer, även noterat vid mantelcellslymfom (MCL) och i en undergrupp (20 %) av T-prolymfocytisk leukemi. Mutationsstatusen för SAMHD1-genen och dess uttrycksmönster vid perifera T-cellslymfomtyper var inte känd ännu. Studiegruppen inkluderade 81 vuxna patienter med perifera T-cellslymfom (PTCL) inklusive 26 patienter med ALK+ anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL), 20 ALK-ALCL, 13 angioimmunoblastiska T-cellslymfom (AITL) och 22 PTCL ej annars specificerat (NOS) med formalinfixerade, paraffinbäddade (FFPE) tumörvävnader tagna innan behandling tillgängliga för immunhistokemisk analys. Expressionsnivån för SAMHD1 (procent av positiva neoplastiska T-celler) varierade signifikant med AITL visande den högsta nivån (medianprocent 80 %) jämfört med ALK+ ALCL som visade den lägsta nivån (medianprocent 40 %) av SAMHD1-uttryck ($p=0,019$). SAMHD1-mutationer upptäcktes nu för första gången i en undergrupp av PTCL inklusive 4/11 (36 %) ALK+ ALCL, 1/5 (20 %) ALK-ALCL, 3/6 (50 %) AITL och 2/5 (40 %) PTCL NOS. Medianandelen av SAMHD1+ neoplastiska T-celler var 80 % i PTCL-gruppen med vildtyp SAMHD1-genen jämfört med 30 % i PTCL-gruppen med muterad SAMHD1-gen ($p=0,01$), vilket tyder på att förändringar av SAMHD1-genen kan representera en mekanism för nedreglering av SAMHD1-protein i en undergrupp av PTCL. SAMHD1-uttryck eller genförändringar korrelerade inte med FFP eller OS i någon PTCL-histologisk typ, även om antalet patienter som ingick i varje grupp inte var tillräckligt för att dra säkra slutsatser avseende prognostisk signifikans.

Larry Mansouri (Stockholm) har lett ett multinationellt samarbete där den kliniska effekten av återkommande genmutationer i relation till IGHV-genmutationsstatus undersökts. En stor kohort från flera centra inklusive 4674 patienter med KLL [medianålder vid diagnos, 64,5 år; män 63 %; Binet stadium A ($n=3369$, 74 %), B ($n=827$, 18 %) och C ($n=387$, 8 %); IGHV-muterad (M-CLL, $n=2498$, 56 %) och IGHV-omuterad (U-CLL, $n=1927$, 44 %); isolerad del(13q) ($n=1868$, 41 %), trisomi 12 ($n=571$, 13 %), del(11q) ($n=503$, 11 %) och del(17p) ($n=249$, 5,5 %); behandlade ($n=2745$, 59 %) och obehandlade ($n=1929$, 41 %). NGS och/eller Sanger-sekvensering av 9 gener utfördes (BIRC3, EGR2, NFKBIE, MYD88, NOTCH1, POT1, SF3B1, TP53 och

XPO1) på prover tagna innan behandling. Sammantaget upptäcktes patogena mutationer i någon av dessa gener hos 1720/4674 patienter (36,8 %, med en VAF gräns på 5 % för NGS), medan de återstående patienterna var vildtyp; 2 mutationer observerades hos 361 patienter (7,7 %) och 3 eller fler mutationer hos 58 patienter (1,2 %). Förutom MYD88 var genmutationer i var och en av de undersökta generna associerade med signifikant kortare tid till första behandling (TTFT) i univariat analys. I multivariatanalys av Binet stadium A-patienter ($n=3369$; inklusive alla gener, IGHV-genmutationsstatus, ålder vid diagnos och kön) var SF3B1 (HR 1,79; $p<0,001$), BIRC3-mutationer (HR 1,50; $p=0,004$), XPO1 (HR 1,29; $p=0,020$), EGR2 (HR 1,42; $p=0,021$) och TP53-aberrationer (HR 1,21; $p=0,028$), tillsammans med omuterade IGHV-gener (HR 4,21; $p<0,001$) och manligt kön (HR 1,12; $p=0,027$), oberoende faktorer för kortare TTFT. I en multivariatmodell med fokus på M-CLL Binet stadium A-patienter ($n=2049$) var SF3B1 (HR 2,72; $p<0,001$), NOTCH1 (HR 1,65; $p=0,006$), XPO1 (HR 2,21; $p=0,021$) och NFKBIE mutationer (HR 1,74; $p=0,025$) oberoende markörer för dålig TTFT, medan omvänt i U-CLL Binet stadium A-fall ($n=1157$) var SF3B1-mutationer (HR 1,49; $p<0,001$), TP53-aberrationer (HR 1,30; $p=0,011$), BIRC3-mutationer (HR 1,49; $p=0,016$) och manligt kön (HR 1,20; $p=0,012$) signifikanta faktorer för kortare TTFT. Sammanfattningsvis förutspådde olika spektra av genetiska mutationer oberoende kort TTFT i M-CLL respektive U-CLL, med SF3B1-mutationer var den enda aberrationen som visade sig vara en signifikant prediktor för kortare tid till första behandling i båda undergrupperna. Viktigt är att mutationer inom flera gener (dvs. SF3B1, NOTCH1, XPO1 och NFKBIE) identifierade patienter i M-CLL-undergruppen med en högriskprofil; omvänt påverkade inte TP53-mutationer TTFT i denna undergrupp. På dessa grunder föreslås att inkludera analys av återkommande genmutationer för att identifiera högriskpatienter inom M-CLL-undergruppen.

Ioanna Xagoraris (Stockholm) har evaluerat ALK+ anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL), en distinkt T-cells non-Hodgkin lymfomtyp som ofta bär t(2;5) vilket resulterar i överuttryck och aktivering av NPM-ALK chimärt kinas, vilket aktiverar flera onkogen signalvägar inklusive JAK-STAT3. Närvaron av cytosoliskt DNA av antingen exogent eller endogent ursprung aktiverar det cykliska GMP-AMP (cGAMP)-syntaset (cGAS), en cytosolisk DNA-sensor, som aktiverar adapterproteinet STING. Den senare aktiverar sedan TBK1- och IKK-kinaserna, som genom fosforylering aktiverar transkriptionsfaktorerna IRF3 respektive NF- κ B. IRF3 och NF- κ B inducerar uttryck av interferoner (t.ex. IFN- β) och cytokiner som leder till aktivering av medfödda

immunsvar. Den potentiella rollen för NPM-ALK onkogenet kinas i cGAS-STING-relaterade antitumörimmunsvaret vid ALK+ ALCL har nu studerats. Patientgruppen inkluderade 38 tidigare obehandlade patienter med ALK+ ALCL. STING-genen uttrycktes i hög grad på både mRNA- och proteinnivå i ALK+- och ALK-ALCL-cellinjer, men cGAS-STING-väggproteiner aktiverades på en variabel nivå bland ALCL-cellinjer. STING uttrycktes starkt i 36 av 38 (95 %) ALK+ ALCL-tumörer. Hämmning av ALK-aktivitet med Crizotinib resulterade i signifikant ökning av IFN- β - och CXCL10-genuttryck kopplat till aktivering/fosforylering av TBK1, vilket indikerar aktivering av cGAS-STING-vägen i ALK+ ALCL- och Ba/F3-NPM-ALK-celler. Avstängning av ALK-genen med specifik ALK-siRNA resulterade också i en dramatisk ökning av CXCL10-genuttrycket (mRNA-nivå). På liknande sätt resulterade behandling av ALK+ ALCL-celler med XIII STAT3-hämmaren i signifikant ökat IFN- β - och CXCL10-genuttryck associerat med aktivering av cGAS-STING-väggproteinerna i ALK+ ALCL-celler men även i ALK-ALCL-cellinjen Mac-1. Inkubation av ALK+ ALCL-celler med enbart STING-agonist ledde till ytterligare aktivering av cGAS-STING-vägen i ALK+ ALCL-celler. NPM-ALK undertrycker alltså STING-associerade antitumörimmunsvaret i ALK+ ALCL, genom STAT3-aktivering och reglering av genuttryck av typ-1-interferoner (IFN- β , CXCL10). Sålunda kan kombinerad ALK-hämmning (ALK-hämmare) och STING-stimulering (STING-agonister) representera en ny terapeutisk strategi för dessa patienter.

Tove Wästerlids (Stockholm) studie syftade till att kvantifiera och beskriva könsskillnader i lymfomincidens och överlevnad i lymfom efter subtyp i en stor, populationsbaserad kohort. Totalt 36859 patienter med lymfom identifierades. Medianåldern för alla patienter var 69 år (intervall 16-99). I hela kohorten fanns en manlig övervikt på 56 %. Totalt sett observerades signifikant högre incidensfrekvenser bland män för alla lymfomsubtyper utom marginalzonlymfom och primärt mediastinalt B-cellslymfom. De högre incidenserna bland män förblev i stort sett stabila över tid. För vissa undertyper skilde sig incidens från män till kvinnor beroende på ålder. Till exempel vid HL var manliga och kvinnliga incidenser lika upp till 35 år, varefter man-till-kvinnlig IRR ökade. För både Burkitt-lymfom och Nodulärt lymfocyt-predominant Hodgkin-lymfom var den högre IRR från män till kvinnor mest uttalad bland patienter under 50 år, även om incidensen var högre bland män i alla åldrar för båda subtyperna. När det gäller överlevnad fanns det en trend för högre överlevnad (EMRR) bland män för flera subtyper. Signifikant högre EMRR bland manliga patienter sågs vid HL, aggressiva lymfom som inte specificerats

på annat sätt, och små lymfocytiska lymfom. Än så länge är orsakerna till könsskillnader i incidens och överlevnad vid lymfom okända. Detaljerade data om sjukdomsspecifika patientegenskaper, behandling och patientrelaterade faktorer såsom samsjuklighet och socioekonomisk status är motiverade.

MDS

Maria Creignou, Martin Jädersten, Magnus Tobiasson och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har medverkat till att utveckla och validera "Molecular International Prognosis Scoring System" (IPSS-M) bland 3675 representativa MDS-patienter. Modellen tar hänsyn till kliniska, cytogenetiska och genetiska parametrar. Gruppen karakteriserade 9339 sjukdomsdrivande punktmutationer eller indels som involverade 124 gener hos 2957 patienter. Minst en genmutation identifierades hos 90 % av patienterna och 2 eller fler hos 71 %. Förändringar i kopienummer och kopieneutral förlust av heterozygositet upptäcktes hos 40 % respektive 10 % av patienterna. Endast 3 % (n=101) av patienterna hade kromosomförändringar utan genmutationer. IPSS-M riskpoäng byggdes som ett kontinuerligt index, definierat som en viktad summa av prognostiska variabler. Modellen bestod av i) hemoglobin, trombocyter och benmärgsblaster ii) IPSS-R cytogenetisk kategori iii) 22 binära egenskaper härledda från närvaron av mutationer i 21 prediktiva gener och iv) en egenskap som representerar antalet mutationer från en grupp på 17 ytterligare gener. För att underlätta tolkningen tillämpades en skala så att ett poängvärde på noll representerade en genomsnittlig patient (dvs. en teoretisk patient med medelvärden för alla variabler), medan värden på minus ett, ett eller två motsvarade hälften, dubbel eller fyrfaldig risk jämfört med medelpatienten. IPSS-M-poängen resulterade i förbättrad diskriminering jämfört med IPSS-R-poängen för LFS, OS och leukemitransformation. Sex riskkategorier definierades baserat på poänggränser: mycket låg (14 %, n=387), låg (32 %, n=876), måttlig låg (11 %, n=299), måttlig hög (11 %, n=284), hög (14 %, n=382) och mycket hög (18 %, n=473). IPSS-M-riskkategorierna visade stark prognostisk separation över alla endpoints. Median LFS var 9,7, 6,0, 4,1, 2,3, 1,7 och 0,75 år från kategorierna mycket låg till mycket hög. Jämfört med IPSS-R resulterade IPSS-M kategorier i omstratifiering av 46 % (n=1246) av patienterna. Av dessa var 74 % (n=926) uppstratifierade och 26 % (n=320) nedstratifierades. Alla IPSS-R grupper påverkades av omkategorisering. Genom att inkludera information från 38 genmutationer leder således IPSS-M till förbättrad diskriminering jämfört med IPSS-R och omstratifierar nästan hälften av MDS-patienter.

Pedro Luis Moura (Stockholm) fokuserar på MDS med ringsideroblaster (MDS-RS) som kännetecknas specifikt av utökad och ineffektiv erytropoes, med mer än 80 % av patienter som uppvisar mutationer i kärnspliceosomkomponenten SF3B1 (SF3B1^{mt}). Gruppen har utvecklat en tvåstegsmetod för att isolera levande ringsideroblaster från SF3B1^{mt} MDS-RS BM aspirationsmaterial med extremt hög renhet, fastställt genom droppdigital PCR-baserad genotypning och morfologibaserad detektion. Öväntat visade utvärdering av matchande perifera blodprover att cirkulerande ringsideroblaster är slående vanliga vid MDS-RS, där deras överflöd är signifikant positivt associerat med kliniskt bestämda BM RS-frekvenser och erytropoietinnivåer i serum, samt negativt associerade med hemoglobinnivåer. Genom högkapacitetskrom 3'-baserad encells-RNA-sekvensering (scRNAseq) av renade RS prover visades att dessa celler omfattar en heterogen population som omfattar alla stadier av erytroiddifferentieringskontinuumet, från tidiga progenitorer till ortokromatiska erytroblaster. RS-transkriptomet visades vara dynamiskt reglerat för att upprätthålla cellöverlevnad under sen terminal erytroid differentiering. Dessa observationer bekräftades genom en parallell RNAseq-undersökning med heltranskript omfattande CD34+ och GPA+-berikade prover erhållna från normala benmärgsdonatorer (NBM) och SF3B1K700E MDS -RS-patienter, samt renade RS-prover. Detta bulk-RNAseq-experiment validerade den RS-transkriptomiska signaturen som observerades i scRNAseq. Slutligen underbyggdes dessa RNAseq-resultat genom Tandem Mass Tag-baserad semi-kvantitativ proteomisk analys av renade RS- och GPA-berikade celler från NBM-givare och MDS-RS-patienter. Det bekräftades att ringsideroblastöverlevnad är starkt beroende av redoxbalansmodulering och undertryckande av ER-stress via ett ökat beroende av glutamin, vilket speglar de molekylära mekanismerna som observerats vid malignitet. Dessutom indikerar data starkt att RS-populationen är en viktig modulator av MDS-RS BM-mikromiljön på grund av uttryck av stressfaktorer med särskild tonvikt på GDF15, erytroferron och IL-18.

Gabriele Todisco (Stockholm) har studerat en konsekutiv kohort av 132 MDS med RS > 5 % med hjälp av en pangenomisk metod. 16 åldersmatchade friska individer och 43 MDS-SLD/MLD-negativa för både splicingsmutation och RS inkluderades i denna studie som kontroller. Det identifierades två stora kluster som förutspåddes av SF3B1-mutation (87 MDS-RS-SF3B1^{mt} och 45 MDS-RS-SF3B1^{wt}). De mest återkommande muterade generna vid MDS-RSSF3B1^{wt}

var TP53 (40 %), SRSF2 (38 %), TET2 (33 %), ASXL1 (21 %) och DNMT3A (12 %). SRSF2 och TP53 mutationer visade sig vara ömsesidigt uteslutande med SF3B1 (p-värde <0,05), medan ingen skillnad hittades i TET2, DNMT3A och ASXL1 frekvenser mellan MDS-RS-SF3B1^{mt} och MDS-RS-SF3B1^{wt} undergrupperna. TP53-muterad MDS-RS uppvisade kortare total överlevnad (median 1,3 år, p < 0,0001) jämfört med SF3B1^{mt} (median 7,6 år), SRSF2^{mt} (median 3,4 år) och MDS-RS utan ovan nämnda avvikelser (median 4,4 år). Speciellt identifierade analys av allelisk obalans av onkogen varianter en signifikant anrikning av TP53 biallelisk inaktivering vid MDS-RS-SF3B1^{wt} (64 % vs 0, p < 0,01). Resultaten från differentiella genuttrycksanalyser inorporerades i en specifik uttryckssignatur som mycket säkert förutsäger MDS-RS-SF3B1^{mt} och MDS-RS-SF3B1^{wt} undergrupper. RS-specifika gener innefattande hem- och hypoxigener berikades och korrelerade med RS-procent (p 0,01). Vidare analys avslöjade en specifik nedreglering av adhesionsmolekyler och en uppreglering av G-proteinkopplade receptorsignalmolekyler vid MDS-RS-SF3B1^{mt}. Bland SF3B1-specifika gener bekräftades ABCB7-nedreglering och identifierades nya molekylära mål som kan överensstämja med patofysiologin för SF3B1-drivna myeloida neoplasmer

MGUS/Myelom

Florentin Späth (Umeå) har ånyo använt sig av "Northern Sweden Health and Disease Study" (NSHDS), en longitudinell prospektiv kohort med mer än 100 000 deltagare, denna gång för studier av MGUS. Vanligtvis donerar NSHDS-deltagare upprepade blodprover med flera års intervall. Koppling till Svenska Cancerregistret underlättade identifiering av myelompatienter med två prediagnostiska prover i NSHDS (N = 61). 42 individer identifierades som hade detekterbar monoklonal gammopati i båda prediagnostiska proverna utan MGUS-uppföljning före myelomdiagnos, vilket gjorde det möjligt att undersöka naturliga progressionsmönster i relation till utfall. Medianåldern vid diagnosen myelom var 62 (48-84) med en medianuppföljning på 7 år (0,2-18). Vid första fördiagnostiska prov hade 12 lågrisk och 30 hade MGUS med annan risk. Skelettsjukdom vid diagnos av myelom var vanligare hos patienter som hade lågrisk MGUS vid första fördiagnostiska provtagning (p = 0,04). Denna association var uttalad exklusive lätt kedja myelom (p = 0,01). Vid lågrisk jämfört med andra MGUS var medianöverlevnaden sedan myelomdiagnosen 2,3 år respektive 7,5 år. Resultaten var liknande vid undersökning av total överlevnad sedan förstalinjsebehandlingen startade. Kön och

skelettsjukdomar var inte associerade med överlevnad. Vid upprepade fördiagnostiska provtagningar (median 3,7 år före myelomdiagnos) hade 67 % jämfört med 19 % låg- eller låg-medelrisk MGUS hos patienter med lågrisk jämfört med andra MGUS vid första provtagning före diagnos ($p = 0,01$), vilket tyder på snabbare progress nära myelomdiagnos hos patienter med lågrisk-MGUS vid första provtagningen. Den årliga medianökningen av M-komponenten från upprepade fördiagnostiska provtagningar till myelomdiagnos var 6,0 g/L i lågrisk jämfört med 2,3 g/L i andra MGUS ($P = 0,14$). Progression från lågrisk-MGUS är således, oberoende av MGUS-uppföljning, associerad med en högre andel bensk sjukdom och sämre överlevnad. Baserat på den kända fenotypiska heterogeniteten vid multipelt myelom spekuleras i att lågrisk-MGUS vid malign progression tillhör en grupp mer aggressiva tumörer.

MPN

Helna Pettersson och **Björn Andreasson** (Uddevalla) har varit ett center i en multinationell studie som beskriver den kliniska epidemiologin av trombos hos en stor serie patienter med PMF och PPV/PET MF och undersöker riskfaktorer. Dessutom rapporteras trombosfrekvens i två kohorter av patienter som behandlats med Hydroxyurea (HU) eller Ruxolitinib (Ruxo). Patienterna diagnostiserades på 6 centra från Italien, Spanien och Sverige. 1010 patienter med PMF ($n=584$, 59 %), PET-MF ($n=207$, 20 %) och PPV-MF ($n=219$, 21 %) utvärderades för incident trombos som primär effektmått. Efter en medianuppföljning på 3,8 år från diagnos inträffade 108 tromboser (10,7 %), med en total incidens på 2,0 %/patientår. Arteriella tromboser hittades hos 50 patienter (46,3 %), medan venösa tromboser sågs hos 58 (53,7 %). Trombosfrekvensen var 1,91, 1,60 och 2,79 %/patientår vid PMF, PET-MF respektive PPV-MF. I univariatanalys var faktorer vid PMF, signifikant associerade med en ökad trombotisk risk, ålder ($p=0,013$) och närvaron av JAK2-mutation ($p=0,003$). Dessutom hade en signifikant högre andel av PMF-patienter med låg och INT-1, jämfört med INT-2 eller hög risk IPSS, trombos under uppföljningen ($p=0,008$). I multivariat analys behöll endast JAK2-mutation statistisk signifikans ($SHR=3,12$ $p=0,005$). För att undersöka den möjliga interaktionen mellan IPSS-poäng och JAK2-mutation skapades en modell där den kumulativa incidensfunktionen (CIF) av trombos var signifikant lägre hos patienter med JAK2-vildtyp och intermediär-2 eller hög IPSS-poäng (CIF: 4 % projicerad vid 10 år; $SHR=1$ [referenskategori]), medan patienter med den högsta risken för trombos hade JAK2-mutation och kategoriserades till låg eller medel-1

efter IPSS-poäng (CIF: 20 % projicerad vid 10 år, $SHR=7,13$, $p=0,008$). Noterbart var att trombos hade en betydande inverkan på dödligheten, efter justering för kön, ålder, diagnosår, typ av MF och IPSS var HR 1,51 ($p=0,003$). Inverkan av läkemedelsexponering för trombos undersöktes i två kohorter av 559 konsekutiva patienter exponerade för HU ($n=470$) eller Ruxo ($n=89$), medianbehandling 2,6 respektive 3,0 år. HU- jämfört med Ruxo-behandlade patienter var äldre (medianålder 67 vs. 63 år, $p=0,001$), mer frekvent trippelnegativa (12 % vs. 2 %, $p=0,036$), hade mindre mjälte (mjälte längd >10 cm: 30 % vs. 88 %, $p<0,001$) och mindre symtom (49 % vs. 79 %, $p=0,031$). Trombosfrekvensen från tidpunkten för behandlingsstart var 2,40 %/patientår under HU och 1,28 %/patientår under Ruxo, en statistiskt icke-signifikant trend.

Neutropeni och Covidinfektion

Jan Palmblad (Stockholm) var senior författare av ett abstract utgående från EHA:s Scientific Working Group (EHA-SWG) on Granulocytes and Constitutional Marrow Failure Syndromes. Tjugosex patienter med diagnosen kronisk neutropeni (CNP), 7 män och 19 kvinnor registrerades. Patienternas åldersfördelning var följande: 16 patienter >18 år, 5 patienter 5-18 år och 4 patienter <5 år medan ålder inte var tillgänglig för en av patienterna. Nio av patienterna diagnostiserades med idiopatisk CNP, 7 patienter med medfödd neutropeni (6 av dem med allvarlig medfödd neutropeni), 3 med sekundär CNP, 2 med misstänkt autoimmun neutropeni från spädbarnsåldern (även om antineutrofil Ab var negativ), en med autoimmun neutropeni, en med läkemedelsinducerad neutropeni och 3 med andra typer av CNP. Tolv patienter var under behandling med G-CSF och 6 patienter hade en anamnes av tidigare virus- eller bakterieinfektioner. Tjugofyra av 26 patienter hade positiv PCR och en hittades tillfälligtvis med positiva antikroppar mot SARS-CoV-2. Ytterligare en patient var symptomatisk med en historia av nära kontakt med SARS-CoV-2-infekterade familjemedlemmar. Fyra patienter som hade ett eller flera underliggande tillstånd (immunbrist, hjärt-/andningsvägs-/njursjukdom) lades in på sjukhus och behövde behandling mot SARS-CoV-2. Två av dem behövde non-invasiv ventilation och en av dem behövde läggas in på intensivvårdsavdelning; båda återhämtade sig. En annan patient med Fallots tetralogi behövde mekanisk ventilation på intensivvårdsavdelning och gick tyvärr bort. Inga andra dödsfall observerades. Försämring av den redan existerande neutropenien sågs hos två patienter, två patienter utvecklade trombocytopeni, en patient utvecklade försämrad lymfopeni och en anemi. Under observationsperioden

och en anemi. Under observationsperioden (upp till två månader) noterades ingen återinfektion från SARS-CoV-2. Erfarenheter från Stockholm liknar ovanstående data. Etthundrafemtiofyra patienter med CNP följdes upp under 10 månader (1 mars till 31 december 2020) för SARS-CoV-2. Sjutton av dessa (11 %) var infekterade. Ingen behövde sjukhusvård och det fanns inga dödsfall. Även om den relativa känsligheten hos neutropena patienter för att få SARS-CoV-2 måste utvärderas med ytterligare studier, verkar det kliniska förloppet och svårighetsgraden av SARS-CoV-2-infektion inte vara sämre hos CNP-patienter jämfört med den allmänna befolkningen.

Transplantation

Michael Uhlin (Stockholm) med flera svenska forskare har undersökt "Bispecific T-cell Engagers" (BiTEs) som är lovande immunterapeutiska medel avsedda för cancerbehandling. BiTEs är små molekyler konstruerade av två enkelkedjiga variabla fragment (scFv) sammankopplade i tandem av en flexibel linker som verkar genom att rikta T-celler mot tumörceller. En scFv binder till CD3, medan den andra scFv binder till ett tumörsocierat antigen. Denna struktur och specificitet tillåter en BiTE-konstruktion att fysiskt länka en T-cell till en tumörcell, vilket stimulerar effektorcellsaktivering som slutligen leder till cytokinproduktion och tumördöd. BiTEs mot CD34/CD3 och relevanta kontroller konstruerades med rekombinant DNA-teknologi och renades från supernatanterna från transfekterade CHO-celler. Genom att samodla T-celler och mål-AML-celler i 48 timmar i närvaro av ökande koncentrationer av BiTE eller kontroller observerades att CD34-BiTE effektivt utlöste T-cellsmedierad utarmning av CD34^{hi}- och CD34^{low}-cellinjer, medan negativa kontroller inte dödade någon av målcellinjer. Därefter undersöktes T-cellsaktivering och proliferation. Både CD4⁺ och CD8⁺ T-celler

presenterade höga nivåer av CD25/CD69-uttryck när CD34⁺-cellinjer samodlades med T-celler i närvaro av CD34/CD3 BiTE. Ingen ospecifik aktivering hittades när CD34-cellinje användes som målcell. Eftersom CD34 uttrycks konstitutivt av HSC kan en CD34-specifik BiTE utarma inte bara CD34+AML-blastar utan även friska HSC:er. För att testa detta renades T-celler och HSC från PBSC-transplantat och samodlades i närvaro av antingen CD34/CD3 BiTE eller kontroller. Efter samodling observerades en signifikant utarmning av CD34⁺ HSCs via CD34/CD3 BiTE. För att ta itu med potentialen hos anti-CD34 BiTE *in vivo* etablerades sedan en human CD34⁺-cellinje i NSG-möss per intravenös injektion och randomiserades till tre olika grupper. Behandlingen började dagen efter. Två grupper av möss fick två på varandra följande cykler av en intraperitoneal injektion av nyligen isolerade humana T-celler följt av dagliga intravenösa injektioner av antingen BiTE eller kontroll. Mössen avlivades på dag 21 varefter AML-bördan mättes och T-celler kvantifierades. Inga biverkningar av behandlingen, inklusive efter BiTE-administrering, observerades. Det fanns statistiskt signifikanta minskningar av leukemibördan i både benmärg och mjälte hos möss som fick T-celler och BiTE jämfört med endast T-celler och kontroll. Således visar gruppen att CD34/CD3 BiTE kan främja T-cellsaktivering och dödande av CD34-uttryckande målceller med hög effektivitet *in vitro* och *in vivo*, vilket stöder detta läkemedel för kliniska prövningar. I detta scenario skulle behandlingen med CD34-inriktad BiTE före HSCT trigga patientens T-celler att utarma CD34⁺ leukemiblastar och HSC. Som en konsekvens skulle denna adjuvansbehandling minska användningen av cytotoxiska och cytostatiska konditionerande läkemedel före HSCT, vilket skulle kunna minska komplikationer som GvHD och infektioner.

Red.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Bahareh Beheshti Sundsvall, Mattias Carlgren, Stockholm, Lisa Forsgren, Skellefteå, Lisa Lindbäck, Luleå, Fredrika Linde, Malmö, Caroline Öhman, Trollhättan.

Associerade: Peter Johansson, Novartis, Gustaf Fabiansson, Beigene Niklas Sundenius, Beigene.

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

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.

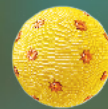
Calquence (akalabrutinib) Indikationer: Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (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: 2021-11-11. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tfn 08-553 260 00. www.astrazeneca.se





IFHub.se

– samlingsplatsen om invasiva svampinfektioner

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

IFHub.se

- Guidelines
- Patientfall

- Artiklar
- Filmer

- Produktinformation
- Intressanta länkar

REFERENCE:

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

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

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

förstärka digitalistoxicitet och den muskel-förlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iaktas vid samtidig behandling med cancerläkemedel pga ökad potential för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytransfusioner. 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

Hematologisk forskning i Skåne

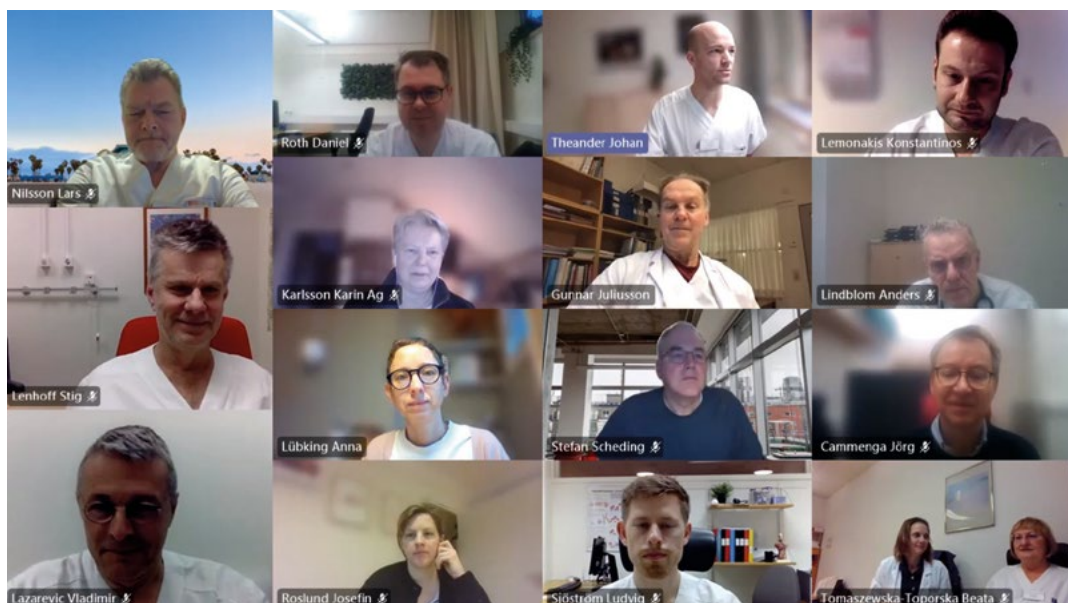
Den hematologiska forskningen i Skåne omfattar kliniska studier, translationell och basvetenskaplig forskning och epidemiologi, och är främst kopplad till Skånes universitetssjukhus inom Region Skåne och Medicinska fakulteten vid Lunds universitet (www.medicin.lu.se) i Lund och Malmö.

Skånes universitetssjukhus		Forskargrupper Stamceller/Hematologi Lunds Universitet	
AML Vladimir Lazarevic Gunnar Juliusson Jörg Cammenga	Lymfom Mats Jerkeman Ola Lindén Thomas Relander Johan Linderöth Kristina Drott, Alexandra Albertsson-Lindblad, Elisabeth Székely Karin Fjordén	Stamceller och Leukemi Göran Karlsson David Bryder Jörg Cammenga Mattias Magnusson Kees Jan Pronk	Erytropoes och Erythrocyter Johan Flygare Martin Olsson
KML Anna Lücking Johan Richter	Myelom Konstantinos Lemonakis Robert Palmason	Lymfopoes och Leukemi Joan Yuan Mikael Sigvardsson Ewa Sitnicka-Quinn Charlotta Böijers	RNA Biologi, Proteomik och Metabolism Christian Bellodi Jenny Hansson Kenichi Miharada
MDS - MPN Lars Nilsson Stefan Scheduling Evangelia Baimpa	SCT Stina Wichert, Stig Lenhoff, Beata Tomaszewska- Toporska, Jörg Cammenga	Stamceller, Cell/Genterapi Jonas Larsson Stefan Karlsson Johan Richter Gunnar Juliusson	MSC och Benmärgsnisch Stefan Scheduling Paul Borgine
KLL Jenny Klintman Daniel Roth Elena Holm	AK/Koagulation/Benign Jan Astermark Johan Elf Eva Zetterberg Peter Svensson Alexandros Arvanitakis	Utvecklingsbiologi/ Omprogrammering Niels Bjarne Woods Filipe Pereira	Genomik Björn Nilsson
ALL Beata T-Toporska Anna Lücking Jenny Klintman Johan Theander		Patologi Anna Porwit Mats Ehinger	Forskargrupper vid Klinisk Genetik (hematologi) Thoas Fioretos Bertil Johansson Anna Hagström Markus Järås Axel Hyrenius Wittsten

Översikt diagnosgrupper och forskargrupper. Många är aktiva i flera grupper än listat.

Den hematologiska sjukvården ingår i verksamhetsområdet Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik (VO HOS) med sektionen för hematologi (sektionschef **Johan Theander**) och sektionen för lymfom/sarkom (sektionschef **Kristina**

Drott). Slutenvården disponerar två vårdavdelningar för hematologen och en vårdavdelning för lymfom/sarkomsektionen i Lund och öppenvård med dagvård, klinisk forskningsenhet och stamcellstransplantationsmottagning i Lund, och öppenvård och koagulation i Malmö.



Läkarmöte för Hematologisektionen via Teams.

Translationell och basvetenskaplig forskning sker vid ett flertal av institutionerna vid Lunds universitet, där vi kan nämna följande:

- Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, med underavdelningarna Medicinsk onkologi (Mats Jerkeman, Kristina Drott, mfl) och Patologi (Mats Ehinger, Anna Porwit, mfl).
- Institutionen för laboratoriemedicin, med underavdelningarna Klinisk genetik (Thoas Fioretos, Bertil Johansson, Anna Hagström, Kajsa Paulsson, Marcus Järås, Helena Ågerstam, Axel Hyrenius-Wittsten, mfl), Lund Stem Cell Center (Jonas Larsson, Mattias Magnusson, Johan Richter, Jörg Cammenga, Gunnar Juliusson, Lars Rönnstrand, Göran Karlsson, mfl), Molekylärmedicin och genterapi (Stefan Scheduling, David Bryder, mfl), och Hematologi och transfusionsmedicin (Björn Nilsson, Markus Hansson, Martin L Olsson, Josefina Dykes, Urban Gullberg, mfl).
- Institutionen för translationell medicin, Klinisk koagulationsmedicin, Malmö (Jan Astermark, Eva Zetterberg, Johan Elf, Peter Svensson, mfl).

- Institutionen för hälsovetenskaper, Vård i högteknologisk miljö (Annika Kisch).

Den hematologiska forskningen vid Lunds universitet har varit mycket framgångsrik, med stora externa anslag till forskarna inom området, och många avhandlingar har erhållit svenska hematologiföreningens pris "Årets Avhandling"

2005 Lars Nilsson

2006 Anna Andersson

2007 Johan Flygare

2013 Christine Karlsson

2015 Annika M Kisch

2017 Alya Zriwil

2018 Axel Hyrenius Wittsten

2020 Niklas Landberg

2021 Maria Jassinskaja

Lunds Biomedicinska Centrum (BMC) genomgår för närvarande en större utbyggnad, kallad Forum Medicum, för bättre samlokalisering av medicinsk och hälsovetenskaplig forskning och utbildning.



Forum Medicum under byggnation i anslutning till nuvarande BMC i Lund, 16 000 kvadratmeter för samlokalisering av medicinsk och hälsovetenskaplig forskning och utbildning.

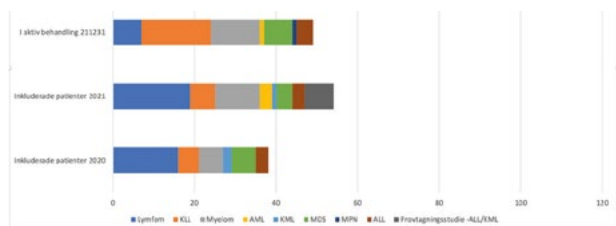
Kliniska forskningsenheten

VO HOS har en gemensam Klinisk Prövningsenhet som rent fysiskt finns på fyra olika ställen; Onkologi i Malmö, Onkologi i Lund, Koagulation i Malmö och Hematologi i Lund.



Kliniska Forskningsenheten Hematologi Lund

Vi har ett gemensamt CTO (Clinical Trial Office) som arbetar med uppstart av våra kliniska prövningar och är en central resurs för akademiska prövningar.



CTO-delen är relativt nystartad men är en viktig del i vårt samarbete inom verksamhetsområdet. Vi har för avsikt att vara behjälpliga under flera steg av studieplaneringen och kan vara involverade i utvecklingen av studieprotokoll, ansökningar, budget och monitorering. CTO hjälper även till att koordinera kliniska prövningar under tiden prövningen pågår genom att till exempel vara kontakt ut till site, göra in-housemonitorering, sköta säkerhetsrapporteringen, uppdatera hemsidor och göra ändringsansökningar.

Våra kliniska prövningsenheter består totalt av två forskningssekreterare, 28 forskningssjuksköterskor, en forskningsundersköterska, två enhetsansvariga

läkare och en enhetschef (**Maria Hector**). Även om vi arbetar med olika diagnoser strävar vi efter fler och fler beröringspunkter, ett likande arbetsflöde och ett gemensamt målarbete utifrån verksamhetsplanen. Vi har gemensamma arbetsplatsträffar och GCP- (Good Clinical Practice) rond var fjärde vecka där vi diskuterar olika problem och försöker hitta gemensamma lösningar. Sedan hösten 2021 informerar vi via nyhetsbrev hela verksamhetsområdet om våra pågående studier, inklusioner samt senaste nytt inom kliniska prövningar och kommande utbildningar.

Vi har ett gemensamt prioriteringsråd dit potentiella studier anmäls för medicinsk, ekonomisk och resursmässig bedömning innan uppstart.

Sedan januari 2021 har vi en egen FIH (First in Human) / Fas 1-enhet, där alla sådana studier kan genomföras oavsett diagnos. På Fas 1-enheten arbetar forskningssjuksköterskor från både hematologi- och lymfomsektionerna.

Lymfom

Lymfomgruppen i Lund har en lång tradition av att vara drivande vad gäller akademiska kliniska prövningar inom området, vilket påbörjades av en tidigare generation, **Eva Cavallin-Ståhl, Anita Gustavsson** och **Anna Laurell**, och som tagits vidare av de nu aktiva, **Mats Jerkeman, Ola Lindén, Thomas Relander, Johan Linderöth, Kristina Drott, Alexandra Albertsson-Lindblad, Elisabeth Székely** och **Karin Fjorden**.

Kliniska prövningar

Under de senaste åren har gruppen initierat och drivit fyra prövningar för mantelcellslymfom (MCL) inom ramen för den Nordiska Lymfomgruppen, MCL4-LENABERIT och MCL8-ALTAMIRA för äldre patienter med tidigare obehandlad sjukdom, samt MCL6-PHILEMON och MCL7-VALERIA för patienter med recidiv av MCL. Gruppen arbetar inom det Europeiska nätverket för MCL och med den brittiska lymfomgruppen. Biobankning från de nordiska MCL-studierna har gett upphov till ett stort antal translationella projekt, ofta i samarbete med kollegor i Köpenhamn (**Kirsten Grønbaek**), och Lunds tekniska högskola (**Sara Ek**) avseende behandlingsrespons, prognosfaktorer och utvärdering av livskvalitet i relation till given behandling. Vi bedriver vidare FIH / fas 1-studier bl.a. med bispecifika antikroppar vid B-cellslymfom.

För den vanligaste subtypen av lymfom, diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) har vi initierat och drivit en fas 1B-studie, VALFRID, för patienter med

nydiagnostiserad sjukdom, med tillägg av valproat till R-CHOP. Valproat är ett läkemedel mot epilepsi som också är en histondeacetylshämmare som visats uppreglera CD20 *in vitro*, och öka känslighet för antracykliner. Resultat från Kristina Drotts lab har tagits vidare till en klinisk prövning. Gruppen har också initierat en fas 3-studie för äldre patienter (>80 år) med DLBCL, där standardbehandlingen är R-miniCHOP. Denna studie, POLAR BEAR, undersöker om utbyte av vinkristin mot polatuzumab vedotin (toxin bundet till antikropp) i RminiCHOP kan förbättra behandlingsresultaten för denna sköra patientgrupp. Studien drivs inom Nordiska Lymfomgruppen med omfattande deltagande från italienska centra. För patienter med recidiv av DLBCL har gruppen drivit en fas 2-studie med PI3K-hämmaren idelalisib, ILIAD, som avslutades föregående år med intressanta resultat. År 2013 inrättades en gemensam mottagning för patienter med kutana lymfom, med deltagande av både dermatologer och onkologer, med målsättningen att förbättra kvaliteten på omhändertagandet av denna patientgrupp. Den centraliserade enheten har också möjliggjort ett projekt för omfattande biobankning av lymfomvävnad, plasma och blod, BIO-MUSE, med syfte att undersöka prediktiva och prognostiska biomarkörer.

Kronisk lymfatisk leukemi mm.

KLL-verksamheten vid Skånes universitetssjukhus har under många år drivits av **Karin Karlsson** som tillsammans med **Gunnar Juliusson**, **Daniel Roth** och **Elena Holm** inkluderat en stor del av våra patienter med behandlingskrävande sjukdom i både akademiska och industrisponsrade kliniska prövningar, där vi bland annat varit nationellt ansvariga för CLL13-studien vars första resultat presenterades på ASH i December 2021. Sedan ett år är **Jenny Klintman** diagnosansvarig. Jenny har under 2 års post-doc-period i Oxford studerat Richter-transformation med helgenomsekvensering av parade patientmaterial, delvis från Södra regionen i samarbete med patolog **Mats Ehinger**. Inom ramen för Svenska KLL-gruppen kommer ett KLL-registerbaserat projekt starta med granskning av utfallet för KLL-behandling 2014-2019 inklusive förekomsten av Richter-transformation i den svenska kohorten. Gunnar är med i Hairy Cell Leukemia Foundation (hairycellleukemia.org), en patientinitierad forskargrupp som sammanställer forskning och internationella riktlinjer.

ALL

I den svenska ALL gruppen inkluderas majoriteten av patienter med nydiagnostiserad ALL i internationella och nordiska kliniska studier som ALLTogether, NOPHO och

ScanALL. **Anna Lübking** är diagnosansvarig och svensk huvudprövare för den randomiserade EWALL-Ph-03 studien för patienter över 55 år med Ph+ ALL, med lågintensiv kemoterapi i kombination med antingen imatinib eller ponatinib eller cytostatikafri behandling med blinatumumab och ponatinib, och blir den första direkta jämförelsen av två tyrosinkinashämmare, särskilt för de som inte kan genomgå allogen stamcellstransplantation.

Bertil Johansson, **Kajsa Paulsson**, **Anna Hagström** och **Thoas Fioretos** vid Avdelningen för klinisk Genetik har under många år studerat genetiska avvikelser vid främst barn-ALL och identifierat ett flertal nya subgrupper samt infört förbättrad genetisk diagnostik av dessa sjukdomar.

AML

Forskning inom bred molekyllär karaktärisering (helgenom-, exom- samt RNA-sekvensering) vid AML har pågått under ett flertal år (Thoas Fioretos, Gunnar Juliusson, **Vladimir Lazarevic**, **Christina Orsmark-Pietras**, **Henrik Lilljebjörn**, mfl), där kunskap även har kunnat omsättas till förbättrad klinisk diagnostik. Skåne var drivande i utvecklingen och införandet av den nationella genpanelen för myeloiska leukemier inom Genomic Medicine Sweden (GMS) och deltar i den nationella GMS-studien som syftar till att utvärdera den kliniska nyttan av helgenom- samt RNA-sekvensering vid akuta leukemier. På senare år har den molekyllära karaktäriseringen även kompletterats med singelcell analyser. I Skåne har vi sedan 2014 systematiskt tagit hudbiopsier för framodling av fibroblaster för konstitutionellt DNA som jämförelse mot leukemicells-DNA, vilket har möjliggjort säker diagnostik av förvärvade avvikelser inklusive sällsynta varianter med låg allelfrekvens. Vid Avdelningen för klinisk genetik pågår även forskning att identifiera nya cellytemarkörer på AML stamceller för utveckling av antikroppsbasead behandling (Thoas Fioretos, **Marcus Järås**) samt studier av AML med KMT2A-rearrangemang (**Anna Hagström**).

Studier av molekyllära subkloners utveckling vid recidiv av AML (Christina Orsmark-Pietras, **Lao Saal**, och **Louise Pettersson**, patologi Halmstad, mfl), och i *in vivo*-kulturer hos möss (**Carl Sandén**) har givit intressanta resultat. Studier syftande till förbättrad möjlighet att odla AML-celler i möss med hjälp av sk ossikler (benvävnad) pågår vid BMC (**Paul Bourguine**), liksom *in vitro*-känslighet av AML-celler för olika substanser (**Aurelie Baudet** mfl).

AML-patienter inkluderas i multicenterstudier, som HOVON-studierna och tidigare i den uppmärksammade

VIALE-A-studien med azacitidin+venetoclax, i gott samarbete inom den Svenska och den nystartade Nordiska AML-gruppen.

Intensiv konsolideringsbehandling genomförs numera polikliniskt för många patienter via cytostatikapump i hemmet eller på patienthotellet (OHE 2021;3:19-23).

Vladimir Lazarevic driver ett projekt om psykisk, fysisk och social hälsa hos AML-patienter som lever efter mer än 3 år i komplett remission, inklusive förekomst av klonal hematopoes.

Gunnar Juliusson är med i styrgruppen för AML Hub (amlhub.com), en nätportal för aktuell information om AML.

MDS

Diagnosgruppen för MDS leds av **Lars Nilsson** som också är medlem i Nordiska MDS gruppen (NMDSG) sedan lång tid tillbaka, och deltar i skrivargruppen för de Nordiska riktlinjerna för diagnostik och behandling av MDS och KMML.

Fokus i Lund ligger på kliniska studier där Lund deltagit i många, både nordiska (NMDSG08A, NMDSG10A, NMDSG14B, EVI-3) och internationella (AZA-001, MDS-004, AZA-003, MEDALIST samt COMMAND) studier, ofta med hög inklusionsgrad.

Lund har också deltagit i det sk MDS Biobanksprojektet lett från KI i Stockholm och därvid utmärkt oss med en hög provtagningsfrekvens. Detta arbete har i Lund drivits på ett utmärkt sätt av vår MDS-kontaktsjuksköterska **Sara Pettersson**, som också är drivande i den sk hembehandlingen av azacytidin där patienten och/eller hemvårdspersonal/ASIH ger en del av aza-sprutorna i hemmet.

Lars Nilsson är också delhandledare (tillsammans med Mats Ehinger) för ST-läkare Despoina Violidaki vars avhandlingsarbete fokuserar på flödescytometriska benmärgsanalyser för MDS.

Myelom

Det finns en lång tradition med myelomforskning i Skåne. **Ingemar Turesson** har under hela sin karriär hängivet ägnat sig åt myelomforskning och bland annat skapat en mycket stor, välfungerande nationell myelombiobank, fysiskt lokaliserad inom Avdelningen för klinisk genetik. Stig Lenhoff har koordinerat nordiska myelomstudier som bland annat studerat nyttan av högdosbehandling till dåtidens äldre patienter och **Agneta Swedin** och **Tor Olofsson** utvecklade MRD-analyser för myelom redan på 90-talet vilket

var långt före sin tid. **Markus Hansson**, numera på Sahlgrenska, har under de senaste åren utvidgat den kliniska myelomforskningen och har genomfört ett antal akademiska och industrisponsrade kliniska prövningar med hög inklusion. Tillsammans med Forum Söder har man koordinerat det svenska deltagandet i flera studier tillsammans med NMSG, HOVON och EMN. I samarbete med **Björn Nilsson**, vars forskargrupp kombinerar matematisk modellering med storskalig genetik, har man identifierat predisponerande gener vid myelom och terapeutiska mål som sedan utvärderas experimentellt. **Stina Wichert** har studerat hur neutrofilers funktion påverkas av myelom och är prövare för två pågående kliniska prövningar med CAR T-celler. Konstantinos Lemonakis är nu diagnosansvarig och har huvudansvaret för de kliniska prövningarna i Lund, och just nu pågår allt från en first-in-human-prövning med en ny antikropp till ett flertal studier med bi-specifika antikroppar vid refraktär sjukdom och tidiga återfall, liksom CAR T celler som primärbehandling.

KML

KML-forskningen tog fart med introduktionen av tyrosinkinashämmare (**Johan Richter, Marja Ekblom**) och har sedan länge en väl etablerad samverkan mellan klinik och BMC. Lund har varit huvudansvarig för den nordiska delen av den stora pan-europeiska studien EURO-SKI, där TKI-behandling avslutas för de patienter som svarat väl. Resultaten från denna, den största studien inom området, har rapporterats interimistiskt i Lancet Oncology 2018 och slutrapporten kommer att publiceras under 2022. Spin-off studier inkluderar de första rapporterna om muskuloskelettala biverkningar och sena återfall efter TKI-stopp. Nya cellytemarkörer på TKI-okänsliga KML-stamceller (Thoas Fioretos, **Göran Karlsson**) har påvisats, och kan bli måltavlor för framtida målstyrd behandling. Samarbetet fortgår inom den Nordiska KML-gruppen, NCLMSG.

MPN och mastocytos

Diagnosgruppen för myeloproliferativa sjukdomar leds av **Stefan Scheduling**, med deltagande i kliniska studier och implementering av de nordiska riktlinjerna. **Evangelia Baimpa** är diagnosansvarig för mastocytos.

Stefan driver translationell forskning med fokus på tidiga mesenkymala stroma stamceller vid myelofibros. Stromastamceller från human benmärg identifieras och karakteriseras, och deras roll i normal och sjukdomsdrabbad benmärg studeras. Fenotypen har kunnat identifieras i stamcellsnischen hos människa, vilket ger möjlighet till studier av stromabildning och

patofysiologi vid myelofibros, med ökad förståelse av interaktioner mellan stamceller och deras nisch. Detta kan leda till nya terapeutiska strategier mot defekter i stamcellssignalering och regulatoriska signaler från den omgivande hematopoietiska nischen.

I samarbete med Lunds Tekniska högskola utvecklas en ny ultraljudsbaserad cell- och partikelsorteringsteknik för bearbetning av blod- och stamcellsprodukter, varvid tromboocyter, vita blodkroppar och tumörceller kan anrikas med hög effektivitet utan specifik märkning genom sk akustofores. Ultraljud kan även isolera extracellulära vesiklar (EVs), små miniceller som avknoppas från stora celler, innehållande molekyler av betydelse, t.ex. för diagnos av transplantations-komplikationer, som transplantat-mot-värdsjukdomen, GvHD. EVs kan möjligen även användas som MRD markör vid akut leukemi, samarbete med ALL gruppen har påbörjats.

Stamcellstransplantation och cellterapi

Allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (allo-hSCT) ingår som klinisk rutin sedan 1986, i nära samarbete mellan hematologi, barnonkologi, lymfomkologi och blodcentralen. Vi deltar i såväl EBMT-projekt, som kliniska studier och utvecklingsarbete inom svensk-norska BMT-gruppen.

SCT-enheten har nära samarbete med Strålbehandlingsenheten, där **Jacob Engellau** varit drivande för etablering och utveckling av helisk TomoTerapi. Myeloablativ konditionering inkluderar numera helkroppsbestrålning som fraktionerad TMI (total marrow irradiation), med mer intensitetsmodulerad, riktad behandling mot målorganet och samtidigt lägre stråldos till organ som hjärta, njurar, lever och tarm, med förväntat lägre risk för sena biverkningar. Detta är fördelaktigt även på kort sikt, med förbättrad 1-års GRFS (graft-versus-host-free, relapse-free survival) jmf med konventionell helkroppsbestrålning. **Ladislav Król** och **Dominik Turkiewicz** på Barnonkologen, och **Josefina Dykes** på Klinisk immunologi och transfusionsmedicin utvecklar förfinad metodik för chimerismanalys baserad på flödescytometri vid allo-SCT med haploididentisk donator.

CAR-T

Lymfomsektionen har varit drivande i att introducera CD19-CAR T-cellbehandling för lymfom i klinisk rutin, och deltar i en nationell CAR-T cellsgrupp inom RCC. Två myelompatienter har nyligen fått BCMA-CAR T-cellsterapi inom ramen för klinisk studie, CARTITUDE-4. Vi planerar en ATMP-enhet vid SUS för ökade möjligheter till kliniska prövningar.

Hematopatologi

På patologen (sektionen för hematopatologi under ledning av Mats Ehinger och **Anna Porwit**) utvecklas nya metoder för diagnostik av AML, MDS och lymfom. Under de senaste åren har gruppen utvecklat MRD-metoder för uppföljning av AML-patienter, särskilt sådana som baseras på digital PCR-teknologi, och som nu används i klinisk rutin. För MDS utvecklas nya flödescytometriska metoder, bland annat med hjälp av artificiell intelligens, för förbättrad diagnostik och uppföljning. För lymfomdiagnostik har vi introducerat en ny metod för att flödescytometriskt bedöma möjlighet till klonal T-cellsproliferation, vilket används i rutinen för screening, innan PCR tillämpas för fastställande av lymfomdiagnos.

Ärftlig blodcancer

Genpaneler och bred sekvensering används nu allt oftare, varför man utöver somatiska genvarianter även ser sådana som kan vara medfödda och medföra ökad risk för blodcancer. Omkring 8 % av leukemipatienter har en familjemedlem som också drabbats av blodcancer, varför en medfödd riskökande genvariant kan misstänkas, även hos de som insjuknar senare i livet. Utredning av medfödda riskvarianter är viktigt av flera skäl. I vissa fall är det nödvändigt för att ställa korrekt diagnos, inte minst då blodcancer kan vara en del av ett ovanligt medfött syndrom. Inför transplantation kan man behöva undvika en släktinggivare som bär på en gemensam genvariant. Patienter med påvisad medfödd riskökande genvariant bör erbjudas remiss till klinisk genetiker för vägledning och vidare familjeutredning för att utreda bärarskap av den aktuella genvarianten, och vid påvisat bärarskap klinisk uppföljning upp enligt aktuella rekommendationer i de fall sådana finns. Vi etablerar ett nära samarbete mellan hematolog och klinisk genetiker (**Jörg Cammenga**, **Helena Ågerstam**) för ändamålsenliga utredning, tolkning och klinisk implikation av fynd, uppföljning och forskningsprojekt som syftar till att identifiera nya riskökande genvarianter och öka vår förståelse för de redan kända.

Genterapi

Vid avdelningen för molekyllärmedicin och genterapi vid BMC bedrivs både basal och translationell forskning med målsättning att utveckla genterapi baserad på lentivirala vektorer för sjukdomar som drabbar blod och benmärg. Sedan ett par decennier har fokus kretsat kring tre ovanliga genetiska sjukdomar: Mb Gaucher (**Stefan Karlsson**), Diamond-Blackfan-anemi

(Stefan Karlsson, **Johan Flygare**) samt infantil malign osteopetros (IMO) (Johan Richter). När det gäller Mb Gaucher och IMO har man nu nått fram till kliniska försök. Dessa utföres i Kanada respektive USA, och ännu ej i Europa. Ny tekniker för att modifiera stamceller med bland annat nanoteknologi är också under utveckling (**Jonas Larsson**).

Hemofili

Behandlingen av patienter med hemofili har markant förbättrats de senaste decennierna och fränsett olika typer av faktorkoncentrat finns nu även icke-faktorbaserade alternativ tillgängliga i form av en bispecifik antikropp samt ett antal läkemedel som påverkar balansen mellan de pro- och antikoagulant proteiner i fas 3-studier. Även genterapi för både hemofili A (faktor VIII-brist) och hemofili B (faktor IX-brist) utvärderas i fas 3-studier och med all sannolikhet kommer denna behandling snart vara ett alternativ i många länder. Ett fokus för forskargruppen (**Jan Astermark** mfl) är att optimera den förebyggande behandlingen mot blödningar med faktorkoncentrat på ett individbaserat sätt via populationsbaserad farmakokinetik samtidigt som risken för komplikationer i form av i första hand neutraliserande antikroppar minimeras. Aktuella projekt syftar till att bättre förstå och kartlägga de genetiska varianter som styr immunsystemet och hur de samverkar med målsättningen att få ett verktyg som kan användas för att prediktera immunsvaret redan hos det nyfödda barnet. Därtill förekomsten av ev mosaicism samt korrelation mellan typ av genvariant och antigennivå i relation till antikropsutveckling. Bättre prediktionsmöjlighet för toleransutveckling mot faktor VIII respektive IX kan vara avgörande för om en patient ska kunna erbjudas framtida kurativ genbaserad behandling.

Inom hemofiliområdet pågår vid sidan av ett antal observationsstudier även tre olika genterapistudier samt behandlingsstudier med bispecifika antikroppar, 're-balancing agents' och långverkande faktor VIII- och IX-koncentrat. Därtill planeras en fas 1 – 2A-studie under våren med autologa tolerogena dendritiska celler i syfte att utveckla tolerans hos patienter med resistent antikropsbildning.

Diagnostik vid blödningstillstånd

Ca 10 % av befolkning har en ökad blödningstendens men idag får endast ett fåtal en korrekt diagnos. Genom att undersöka ett stort antal gener med modern DNA-teknik kan fler diagnostiseras tidigare. I samarbete med genomisk medicin och

Hematologikliniken, Rigshospitalet, Köpenhamn genomför vi nu ett projekt där vi med hjälp av sekvensering vill undersöka alla kända gener som är förknippade med blödningstendens, för en snabbare och mer exakt diagnos (**Eva Zetterberg**). Våra första resultat visar att signifikanta genetiska fynd kan påvisas hos ca 20 % av patienter med ökad blödningsbenägenhet. ITP är en uteslutningsdiagnos och inget enskilt test kan användas för att sätta diagnosen. De flesta patienter svarar bra på olika typer av immunsuppressiv behandling och/eller behandling med trombopoietinreceptor-agonister, men ett litet antal är refraktära mot alla typer av behandling. Det uppskattas att utav dessa har 15 % inte en immunologisk trombocytopeni utan en ärftlig sådan. Dessutom vet vi att blödningsbenägenheten hos patienter med ITP uppvisar en stor variation som inte helt kan förklaras av antalet trombocyter. Vi planerar nu att undersöka alla patienter med ITP som kontrolleras vid vår klinik med helgenomsekvensering för att avgöra hur många av dessa patienter som är feldiagnostiserade och istället har en ärftlig trombocytopeni, och om varianter i blödningsassocierade gener kan förklara skillnader i blödningsbenägenhet hos enskilda individer.

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

En klinisk studie med en biosimilar till ekulizumab pågår (**Alexandros Arvanitakis**).

Venös tromboembolism

Vi undersöker riskfaktorer och genetiska markörer för venös tromboembolism i samarbete med Centrum för primärvårdsforskning och sedan många år följer vi upp patienter som behandlas i hemmet för lungembolier, effekt, säkerhet, hälsoekonomi och livskvalitet (**Johan Elf**). I samarbete med röntgen i Halmstad tittar vi på diagnostik och naturalförlopp av missad lungembolidiagnos. Därtill startades nyligen en prospektiv studie kring koagulationspåverkan vid hereditär hemorragisk telangiectasi (Mb Osler).

Personcentrerad vård

Ett aktivt förbättringsarbete kring patientdeltagande i vården och poliklinisering av intensiv cytostatikabehandling pågår på kliniken, detta engagerar samtliga yrkeskategorier, öppenvård och slutenvård.

Therese von Moos Grant arbetar med implementering av ett nytt sätt att runda inom slutenvården inom ramen för sina omvårdnadstudier. I samarbete med Anna Lübking och **Yen La** studeras patienter med akut leukemi

som har behandlats med intensiv cytostatikabehandling i hemmet, och hur detta har upplevts av patienterna. Ett nytt sätt för datainsamling (BlåAppen) har etablerats och kommer också användas i andra sammanhang.

Omvårdnadsforskning

Omvårdnadsforskningen leds i Lund av **Annika Kisch** och består av tre samarbetsprojekt med svenska forskare vid andra sjukhus och lärosäten. Våra studier syftar till att utveckla, testa och implementera hälsofrämjande och forskningsbaserade metoder för att stödja stamcellsdonatorer samt patienter och deras närstående under hela donations- och transplantationsprocessen.

I Nationella donatorstudien inkluderas samtliga vuxna donatorer av blodstamceller (besläktade och obesläktade) från april 2019 vid alla sex svenska allo-hSCT-centra, för att identifiera de i behov av särskilt stöd. Enkäter besvaras vid 4 tillfällen från före donation fram till ett år efter donationen, med datainsamling fram till maj 2023. Studien visar att före donationen rapporterar vissa potentiella donatorer en hög oro både för sig själv och för mottagaren av stamcellerna. Besläktade, yngre kvinnliga donatorer har visats vara extra sårbara.

Hold on är ett nationellt forskningsprojekt avseende stöd för närstående till patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation. Ett frågeformulär har besvarats vid 4 tillfällen med en djupintervju 4 månader efter allo-hSCT. Närståendes stöd till patienten är mångfacetterat och beroende av patientens hälsa, närståendes personliga egenskaper och sociala kontext, samt information från och möten med sjukvårdspersonalen, och närståendes behov av stöd kvarstod under studietiden.

aCent syftar till att utveckla och implementera en modell för personcentrerade systematiska sjuksköterskeledda stödinterventioner, samt att utvärdera hur denna påverkar patienters och närståendes livskvalitet vid allo-hSCT. En kvasiexperimentell studie, med implementering av modellen i fullskala vid 2 centra (Lund och Stockholm) med 4 centra (Göteborg, Linköping, Uppsala, Umeå) som kontroller planeras.

Klinisk epidemiologi

Epidemiologiska studier har sedan länge varit en viktig forskningsgren i Lund, tidigare vid dåvarande Regionala Tumörregistret under **Torgil Möller**. En mycket aktiv forskare inom området var **Håkan Olsson**, som avled i förtid 2021. Blodcancerregistret etablerades först med Akutleukemiregistret 1997, med **Rolf Billström** som drivande, och omfattar nu 8 delregister, varav två leds från Lund (ALL – Anna Lübking, AML – Gunnar

Juliusson), och tre (ALL, AML och Lymfom) har stödteam vid Regionalt Cancercentrum Syd i Lund, lokaliserat till Medicon Village där Astra tidigare hade verksamhet.

Lymfomgruppen har sedan länge genomfört populationsbaserade studier utgående från det Svenska Lymfomregistret för praktiskt taget alla undergrupper av lymfom, som DLBCL, follikulära lymfom, T-cellslymfom och Burkittlymfom. Arbetet har i många fall skett i samarbeten inom landet, i synnerhet med **Karin Ekström-Smedby**, KI och **Fredrik Ellin**, Kalmar, samt med danska kollegor som **Peter de Nully Brown**, Köpenhamn och **Tarec El Galaly**, Aalborg.

Inom Svenska myelomgruppen pågår registerstudier innefattande epidemiologi, handläggning, utfall, validering av registerdata och koppling till de stora registren vid Socialstyrelsen, där Ingemar Turesson har en betydande roll.

AML-registret innehåller nu uppgifter på nära 10 000 patienter, och har varit en viktig källa till kunskap om incidens, klinisk presentation och heterogenitet, handläggning och utfall. AML-registret har under senare år utvecklats med möjlighet att rapportera molekylära avvikelser och nya behandlingar, och den kliniska betydelsen av dessa parametrar blir en viktig uppgift för kommande år.

Ett nytt stort projekt kallat "Myeloid Megabase - registerstudier vid myeloid blodcancer för analys av klinisk betydelse av modern diagnostik, klassifikation, socioekonomi, med bench-marking och validering" är nu på gång. Data från Blodcancerregistret för vuxna patienter med AML, KML och MDS och diagnos 2007-2020 skall samlas och kompletteras med utförliga data från Statistiska Centralbyrån och Socialstyrelsen, för möjlighet att analysera en lång rad frågeställningar. Data har nyligen levererats från SCB, och godkänts för leverans från Socialstyrelsen, varvid det mycket omfattande arbetet med att analysera uppgifter från drygt 11 000 patienter, deras förstagrads släktingar, och fem kontroller per patient, förhoppningsvis kan starta före sommaren 2022.

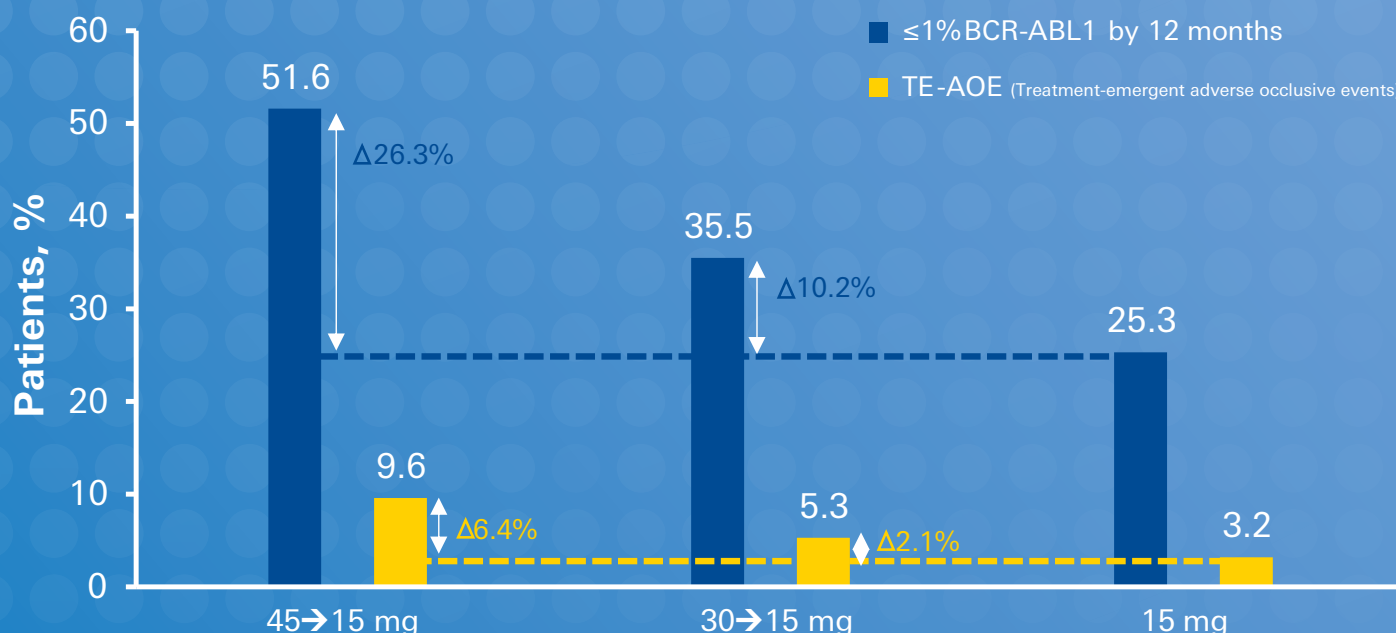
Vi har också för avsikt att göra en gemensam analys med tyska AML-gruppen SAL (Study Alliance Leukemia), som retrospektivt insamlat data på AML-patienter. En viktig frågeställning är då hur behandling enligt svenska riktlinjer står sig i jämförelse med den internationellt dominerande behandlingen 3+7.

Redaktör: Gunnar Juliusson

Rethink Iclusig® (ponatinib) safety profile based on OPTIC data

Optimizing Iclusig® (ponatinib) Treatment in CP-CML. A randomized, open-label phase 2 trial

Overall safety and efficacy by starting dose



*Analysis is a descriptive clinical summary of the data to illustrate the relationship between the efficacy and AOE rate

Inclusig offers flexible dosing²

Dose reductions should be considered for CP-CML patients who have achieved major cytogenetic response taking relevant factors into account in the individual patient assessment*

In the OPTIC study only 6% of patients developed AOE¹

Only 17 patients developed AOE across the 3 arms.¹

*Relevant factors: cardiovascular risk, side effects of ponatinib therapy, time to cytogenetic response, and BCR-ABL transcript levels

Indications²

Iclusig® (ponatinib) is indicated for treatment of adult patients with: **Chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase, accelerated phase or blast phase.** Who are resistant / intolerant to dasatinib or nilotinib, and to whom further treatment with imatinib is not clinically relevant or who have the T315I mutation. **Philadelphia chromosome - positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL).** Who are resistant / intolerant to dasatinib, and to whom further treatment with imatinib is not clinically relevant or who have the T315I mutation.

Abbreviations: AOE, adverse occlusive events.

1. Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al. Ponatinib Dose-Ranging Study in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Randomized, Open-Label Phase 2 Clinical Trial. *Blood*. 2021 Aug 6; Online ahead of print. 2. Iclusig SmPC, December 2021.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Iclusig (ponatinib) 15 mg, 30 mg och 45 mg filmdragerade tabletter. Rx. 15 mg: F, 30 mg/45 mg: F. ATC-kod: L01EA05. Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Indicerat** för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation. **Varningar & försiktighet:** Ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning och de kardiovaskulära riskfaktorerna ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska övervakas kontinuerligt och medicinsk och understödjande behandling som används för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras

under behandling med ponatinib. Utsättning av behandlingen ska övervägas om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Under behandling ska blodtrycket övervakas och hanteras vid varje besök på kliniken och hypertoni ska behandlas till normalvärdet. Behandlingen med Iclusig ska avbrytas temporärt om inte hypertoni är under kontroll med läkemedel. Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan Iclusig sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hjärtsvikt och behandlas så som är kliniskt indicerat, inklusive avbrytande av behandling med Iclusig. Kompletta blodstatus, kardiovaskulär status, leverfunktion och serumlipas bör kontrolleras och hanteras enligt SPC. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen bör inte behandlas med ponatinib. Iclusig associeras med svår myelosuppression, kardiovaskulära biverkningar, pankreatit, levertoxicitet, hemorragi och reaktivering av hepatit B. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling och bärare ska övervakas under och efter behandling. Fall av posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats. Försiktighet bör iaktas om Iclusig används samtidigt med måttliga och starka CYP3A-hämmare och måttliga och starka CYP3A-inducere. Fertila kvinnor som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte bli gravida och män som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte avla barn under behandlingen. Amning ska avbrytas under behandling med Iclusig. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. **MAH:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. Produktresumén uppdaterad 2021-12-03. Besök www.fass.se för ytterligare information och pris.



"THE CRIMINAL AML PATIENT"

PUZZLED?

LEARN MORE AT
behindAML.com

BASED ON AN ANTROPOLOGICAL REPORT Astellas has collected stories and insights on life with AML and how it is experienced in the words of those most deeply involved; patients and relatives as well as doctors and nurses working within the field of AML.

THESE ARE STORIES AND INSIGHTS that go a bit behind the expected and show the human path towards a better patient experience.

LEARN MORE ABOUT THE AML JOURNEY and explore how you can potentially meet the underlying needs among patients, relatives and your colleagues.

DOWNLOAD THE FULL REPORT, watch a short video and request a presentation of the report at www.behindaml.com

LIFE WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA (AML)



Avhandlingar



Amineh Ghaderi (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "ROR1 – a druggable target: preclinical studies of ROR1 and combinatorial partners in malignancies".

Cancerceller är som känt mästare på anpassning, och deras förmåga att upprätthålla en proliferativ signal utgör en komplicerad utmaning för cancerbehandling. Därför behövs nya läkemedel som attackerar nyckelfaktorer för tillväxt av cancerceller. Riktad cancerterapi syftar till att selektivt döda tumörceller och blockera deras tillväxt genom att störa specifika molekyllära överlevnadsmekanismer. Tyrosinkinase orphan receptor 1 (ROR1) uttrycks rikligt vid många humana cancerformer, medan receptorn har lägre uttryck i de flesta normala vuxna vävnader. ROR1 har visats vara viktig för onkogenes och tumörcellsöverlevnad. Baserat på dessa egenskaper anses ROR1 vara ett attraktivt mål för riktad läkemedelsterapi. Syftet med avhandlingen var att förstå hur ROR1-aktivitet regleras vid maligniteter, samt att identifiera verkningsmekanismen genom vilken en liten molekyllär hämmaren av ROR1 dödar tumörceller.

I det första delarbetet undersöktes in vitro-aktiviteten av en "första-i-klassen liten molekyllär hämmare av ROR1, benämnd KAN0439834, mot ett antal humana pankreascancercellinjer. Resultaten visade att kombinationen av KAN0439834 med ibrutinib eller erlotinib

hade en signifikant additiv effekt på apoptos, vilket kan stödja vidare undersökningar då båda läkemedlen för närvarande befinner sig i kliniska prövningar avseende pankreascancer.

Den andra studien beskrev funktionella och kliniskt hämmande egenskaperna hos ROR1 vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Data visade att en andra generationens ROR1-hämmare (KAN0441571C) i kombination med venetoclax uppnådde det önskade resultatet av apoptos av DLBCL-tumörceller. Vidare orsakade KAN0441571C signifikant tumörreduktion hos zebrafiskar transplanterade med en ROR1+ DLBCL-cellinje.

Delarbete III utvärderade resultatet av KAN0441571C-behandling av celler från sex KLL patienter som samlats in före och efter förvärvad resistens mot ibrutinib. Studien visade apoptos inducerad av ROR1-hämmare i både ibrutinib-känsliga och -resistenta KLL-celler. Kombinationen av ROR1-hämmare och venetoclax hade en synergistisk celldödande effekt på ibrutinib-resistenta celler.

Den fjärde studien undersökte hämningen av ROR1 i humana MCL-cellinjer och primära MCL-celler. Arbetet beskriver ett kombinatoriskt tillvägagångssätt av KAN0441571C med ibrutinib, venetoclax, idelalisib, everolimus och bendamustin som hade en additiv eller mestadels synergistisk apoptotisk effekt i MCL-celler.

Delarbete V evaluerade det kliniska och funktionella uttrycket av ROR1 i fall av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och resultaten av ROR1-hämning i NSCLC-cellinjer. Defosforylering av ROR1 av KAN0441571C resulterade i tids- och dosberoende apoptos av NSCLC-cellinjer. Dessutom visade ROR1- och EGFR-hämmare synergistiska eller additiva effekter mot lungcancerceller.

Sammanfattningsvis avslöjar dessa studier nya funktioner för ROR1-tyrosinkinase i cancerceller. Blockering av dess funktion med hjälp av ROR1-hämmare resulterar i en cancerspecifik apoptotisk effekt, både ensamt och i kombination med konventionella terapier, vilket kan leda till mer effektiv cancerterapi.

Vad ger du dina patienter efter Revlimid?



11.6
MÅNADER

Median PFS efter en tidigare behandling*

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

▼ 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 tromboemboliska händelser. 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 exfoliativ eller bullöst hudutslag eller om man misstänker SJS, TEN eller DRESS, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Upphåll eller avbrytande av behandling ska övervägas vid 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.

Imnovid®
(pomalidomide)

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

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

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

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

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

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan och analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. Ett negativt JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen 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: Blistärförpackning innehållande 14 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se.

Produktesumén uppdaterad: 24 juni 2021.

Celgene AB, Tel: 08-704 71 00

Celgene | Bristol Myers Squibb Company

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Simon Hultmark (Lund) har som ett komplement till genetisk profilering använt in vitro läkemedelsscreening för att identifiera signalvägar som driver AML i syfte att utveckla personliga kombinationsbehandlingar. Först screenades 513 naturliga föreningars effekter på primära AML-celler och gruppen identifierade en ny diterpen (H4) som preferentiellt inducerade differentiering av FLT3 vildtyp AML, medan FLT3-ITD/mutationer gav resistens. Prover som svarade på H4

behandling visade ökat uttryck av myeloida markörer, en tydlig minskning av det nukleära-cytoplasmatiska förhållandet och en potential för reaktivering av det monocytiska transkriptionsprogrammet som minskade leukemitillväxt in vivo. Genom kombinationsscreening med hjälp av H4 och molekyler med definierade mål visades att H4 inducerar differentiering genom aktivering av proteinkinas C (PKC) signalvägen, och i linje med detta, aktiverar PKC-

fosforylering och translokation av PKC till cellmembranet. Vidare identifierade den kombinationsscreeningen en brom- och extraterminal domän (BET)-hämmare som ytterligare kunde förbättra H4-beroende leukemisk differentiering i FLT3 vildtyp monocytisk AML (Combinatorial molecule screening identified a novel diterpene and the BET inhibitor CPI-203 as differentiation inducers of primary acute myeloid leukemia cells, *Haematologica* 2021;106:2566-2577).

Svea Stratmann (Uppsala) har utfört transkriptomomfattande RNA-sekvensering av longitudinella prover från diagnos, återfall och/eller primärt resistent prover från 47 vuxna och 23 pediatrika AML-patienter med känd mutationsbakgrund. Genuttrycksanalys avslöjade sambandet mellan kort händelsefri

överlevnad och överuttryck av GLI2 och IL1R1, såväl som nedreglering av ST18. Dessutom var CR1-nedreglering och DPEP1-uppreglering associerade med AML-återfall både hos vuxna och barn. Slutligen identifierade maskininlärningsbaserad och nätverksbaserad analys överuttryckt CD6 och nedreglerad

INSR som mycket samprediktiva gener som visar viktiga återfallsassocierade egenskaper bland vuxna patienter med AML (Transcriptomic analysis reveals proinflammatory signatures associated with acute myeloid leukemia progression, *Blood Adv* 2022;6:152-164).

Covid

Lisa Blixt (Stockholm) har gjort en studie som visar att, jämfört med friska kontroller, utvecklade hälften så många av KLL patienter ett IFN- γ T-cellsvar (28 % mot 65 %) efter två doser av mRNA-vaccin. En begränsning av den föreliggande T-cellsanalysen är att den endast fångar IFN- γ -

positiva celler och kan missa andra cytokinutsöndrande antigenspecifika T-celler. Trots detta kunde man fånga både tidsmässiga och grupp dynamiska förändringar av det SARS-CoV-2 spikspecifika T-cellsvaret och kunde göra jämförelser av patienter med friska kontroller. Resultaten från KLL-

undergrupperna drevs av patienter som inte hade ibrutinib (7/10 svarade) medan andra KLL-undergrupper hade få T-cellsvarare. Data måste dock ses med försiktighet på grund av den öppna testdesignen och de små siffrorna inom varje delmängd. Således bör undergruppsanalysen bekräftas

i utökade studier. Även om de friska kontroller var yngre (medianåldern 52 år) påverkade åldern inte deras T-cellssvar. Dubbelnegativitet hittades hos de flesta patienter behandlade med ibrutinib vilket fortfarande är ett stort problem. Tillfälligt utsättande av

BTKi kanske bör undersökas i framtida studier. En tredje dos undersöks också för närvarande vid KLL och dess effekt på T-cellsimmunitet, även om dess ytterligare effekt på T-celler var begränsad hos patienter med solida tumörer (T cell immune

responses following vaccination with mRNA BNT162b2 against SARS-CoV-2 in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from a prospective open-label clinical trial, Haematologica 2022 Jan 20 Online ahead of print).

Peter Bergman (Stockholm) har rapporterat en prospektiv klinisk prövning vars syfte var att undersöka säkerhet och effekt av BNT162b2 mRNA-vaccination i fem utvalda grupper av immunkomprometterade patienter och friska kontroller. 539 försökspersoner (449 patienter och 90 kontroller) inkluderades. Patienterna hade antingen primära (n=90) eller sekundära immunbrister på grund av human immunbristvirusinfektion (n=90), allogen stamcellstransplantation/CAR T-cellsterapi (n=90), solid

organtransplantation (SOT; n=89), eller KLL (n=90). Det primära effektmåttet var serokonversionshastighet två veckor efter den andra dosen. De sekundära effektmåttarna var säkerhet och dokumenterad SARS-CoV-2-infektion. Biverkningarna var i allmänhet milda, men ett fall av dödlig misstänkt oväntad allvarlig biverkning inträffade. 72,2 % av patienterna serokonverterade jämfört med 100 % av kontrollerna (p=0,004). Lägsta serokonversionsfrekvenser hittades i patientgrupperna SOT (43,4 %) och KLL (63,3 %) med observerade negativa effekter av behandling med mykofenolatmofetil respektive ibrutinib. Denna studie belyser behovet av ytterligare vaccindoser till vissa immunkomprometterade patientgrupper för att förbättra immuniteten (Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial, EBioMedicine 2021 Dec;74:103705, Epub 2021 Nov 30).

Katie Healy (Stockholm) har undersökt huruvida vaccinerad immunitet hos immunkomprometterade individer involverar munhålan, ett primärt infektionsställe. 404 patienter och 82 friska kontroller deltog i en prospektiv klinisk prövning som omfattade två doser av mRNA BNT162b2-vaccinet. Primär immunbrist (PID), sekundär immunbrist orsakad av HIV infektion, allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)/chimär antigenreceptor T-cellsterapi

(CAR-T), solid organtransplantation (SOT) och KLL patienter inkluderades. Saliv- och serumimmunoglobulin G (IgG) reaktiviteter mot SARS-CoV-2-spikeprotein mättes. IgG-svar på SARS-CoV-2 spikeantigener i saliv i HIV- och HSCT/CAR-T-grupper var jämförbara med friska kontroller efter vaccination. PID-, SOT- och KLL-patienterna hade svagare svar, främst påverkade av sjukdomsparametrar eller immunsuppressiva medel. Salivsvar korrelerade anmärkningsvärt väl med specifika IgG-titrar och den

neutraliserande förmågan i serum. Analys av mottagarens funktionskarakteristiska kurva för den prediktiva styrkan hos saliv IgG gav AUC=0,95, PPV=90,7 % för hela kohorten efter vaccination. Den prediktiva styrkan hos saliv Spike-IgG gör den mycket lämplig för screening av sårbara grupper för revaccination (Salivary IgG to SARS-CoV-2 indicates seroconversion and correlates to serum neutralization in mRNA-vaccinated immunocompromised individuals, Med (N Y) 2022 Jan 20 Online ahead of print).

Yu Gao (Stockholm) har evaluerat det faktum att Omicronvarianten B.1.1.529 lätt kan infektera människor trots naturligt förvärvad eller vaccinerad immunitet, vilket i vissa fall underlättas av virusflykt från antikroppar som

neutraliserar "förfäder" SARS-CoV-2. Emellertid verkar svår sjukdom vara relativt ovanlig talande för en potentiell roll för andra komponenter i det adaptiva immunsystemet. Gruppen rapporterar att SARS-CoV-2 spike-

specifika CD4+ och CD8+ T-celler inducerade av tidigare infektion eller BNT162b2-vaccination ger omfattande immuntäckning mot B.1.1.529. De relativa frekvenserna (median) av SARS-CoV-2 spike-specifika CD4+

T-celler som korsidentifierade B.1.1.529 hos tidigare infekterade eller BNT162b2-vaccinerade individer var 84 respektive 91 %. Motsvarande relativa frekvenser (median) för SARS-CoV-2 spikespecifika CD8+ T-celler var 70 respektive 92 %. Parvisa jämfö-

relser mellan grupper avslöjade vidare att SARS-CoV-2 spikereaktiva CD4+ och CD8+ T-celler var funktionellt och fenotypiskt lika som svar på den tidigare förfaderstammen eller B.1.1.529. Sammantaget indikerar dessa data att etablerade SARS-CoV-2 spikespecifika

CD4+- och CD8+ T-cellsvar, särskilt efter BNT162b2-vaccination, förblir i stort sett intakta mot B.1.1.529 (Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant, Nat Med 2022 Jan 14 Online ahead of print).

KML

Torsten Dahlén (Stockholm) har i en stor kohortstudie utvärderat sjukligheten hos 1328 svenska KML-patienter i kronisk fas diagnostiserade 2002-2017 och behandlade med TKI, jämfört med sjuklighet hos noggrant matchade kontrollindivider. Medianuppföljningen var 6 år med en total uppföljning på 8510 patientår för hela kohorten. Bland 670 analyserade sjukdomskategorier visade patientkohorten en signifikant ökad risk hos 142 medan ingen kategori var vanligare bland kontroller. Ökade incidensratio/IRR (95 % CI) för mer allvarliga händelser bland

patienter inkluderade akut hjärtinfarkt 2,0 (1,5-2,6), hjärtsvikt 2,6 (2,2-3,2), lunginflammation 2,8 (2,3-3,5) och ospecificerad sepsis 3,5 (2,6-4,7). När man jämförde patienter behandlade med 2:a generationens TKIs mot imatinib i en inom-kohortanalys, genererade nilotinib förhöjda IRR för AMI (2,9; 1,5-5,6) och kronisk ischemisk hjärtsjukdom (2,2; 1,2-3,9), dasatinib för pleural effusion (11,6; 7,6-17,7) och infektionskomplikationer, t.ex akuta övre luftvägsinfektioner (3,0; 1,4-6,0). Dessa data avslöjar alltså betydande riskökningar för allvarlig sjuklighet hos

TKI-behandlade KML-patienter, jämfört med matchade kontroller, särskilt för 2:a generationens TKI. Huruvida denna ökade sjuklighet också kan översättas till ökad dödlighet, och därmed förhindra KML-patienter att uppnå en normaliserad total överlevnad, måste undersökas ytterligare (Adverse outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Follow-up of patients diagnosed 2002-2017 in a complete coverage and nationwide agnostic register study, Am J Hematol 2022 Jan 11, Online ahead of print).

KLL och Lymfom

Lena Brandefors (Luleå) har intresserat sig för lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) som inte uppfyller WHO:s diagnostiska kriterier (2017) för Waldenstroms makroglobulinemi (WM) (benämnt icke-WM LPL). Detta är en sällsynt sjukdom och endast ett fåtal systematiska studier har publicerats. Här presenteras en populationsbaserad studie av icke-WM LPL med fokus på diagnostiska svårigheter, patientegenskaper och resultat. Från 1511 patienter inkluderade i Svenska

Lymfomregistret 1 jan 2000 - 31 dec 2014 med diagnosen WM/LPL kunde gruppen bekräfta diagnosen icke-WM LP hos endast 33 patienter. Medianåldern vid diagnos var 69 år. Ett paraprotein hittades hos de flesta (IgG i 54 %, IgA i 15 %) och 12 % av fallen var icke-sekretoriska. Jämfört med WM-patienterna var icke-WM LPL-patienterna yngre, hade mer negativa prognostiska faktorer såsom förhöjt LD, anemi och lymfocytos vid diagnos. Dessutom var icke-WM LPL-

patienter oftare symtomatiska och fick oftare behandling vid diagnos. Den totala överlevnaden skilde sig inte signifikant mellan icke-WM LPL- och WM-grupperna ($p = 0,247$), med en medianöverlevnadstid på 71 respektive 96 månader (Clinical characteristic and outcome of lymphoplasmacytic lymphoma of non-Waldenstrom macroglobulinemia type: A Swedish lymphoma registry study, Br J Haematol 2021 Dec 27, Online ahead of print).

Florentin Späth (Umeå) m fl svenska forskare har i en multinationell studie utvärderat hur KLL föregås av

monoklonal B-cellslymfocytos (MBL), ett KLL-prekursortillstånd med en prevalens på upp till 12 %

hos äldre individer. I denna studie sekvenserades genrepertoaren för B-cellsreceptorimmunoglobulin tung

kedja (BcR IGH) hos 124 KLL-patienter och 118 matchade kontroller i blodprover som tagits upp till 22 år före diagnos. Signifikant snedvridning i BcR IGH-genrepertoaren upptäcktes hos majoriteten av patienterna, även före förekomsten av lymfocytos och oberoende av den klonotypiska IGH variabelgenens somatiska hypermutationsstatus. Dessutom identifierades hos 14

KLL-patienter dominerande klontyper som tillhörde stora stereotypa undergrupper associerade med dålig prognos upp till 16 år före diagnos. Hos 22 patienter med longitudinella prover ökade snedvridningen av BcR IGH-genrepertoaren signifikant över tiden till diagnos eller förblev stabil vid höga nivåer. För 14/16 patienter med tillgängliga prover vid diagnos var

KLL-klontypen redan närvarande i de prediagnostiska proverna. Sammantaget indikerar data att den prekliniska fasen av KLL kan vara längre än man tidigare trott, även i prognostiskt ogynnsamma fall (PMM Koljin et al. High-risk subtypes of chronic lymphocytic leukemia are detectable as early as 16 years prior to diagnosis, Blood 2021 Oct 18 Online ahead of print)

Koagulation

Daniel Bergemalm (Örebro) har undersökt X-bunden trombocytopeni med talassemi (XLTT), orsakad av mutationen p.R216Q i exon 4 av GATA1-genen. Manliga hemizygota patienter uppvisar makrotrombocytopeni, blödningsdiates och en β -talassemiegenskap. Här beskrivs fynd i två obesläktade svenska XLTT-familjer med en blödningsstendens som överstiger vad som förväntas av trombocytopenin. Blodprov visade låg P-PAI-1 och P-faktor 5 och förhöjda S-trombopoietinnivåer. Transmissions-elektronmikroskopi visade minskat antal α - och täta granula. Proteomer från isolerade trombocyter från 5

manliga XLTT-patienter jämfördes med 5 köns- och åldersmatchade kontroller. Kvantitativ masspektrometri visade förändringar av 83 proteiner. Av 46 nedreglerade proteiner har 39 tidigare rapporterats vara associerade med trombocytgranula. Minskade proteinnivåer av PTGS1 och SLC35D3 validerades i megakaryocyter i XLTT-benmärgsbiopsier genom immunhistokemi. Trombocytfunktionstest med flödescytometri avslöjade låg tät- och α -granulafrisättning och fibrinogenbindning som svar på ligering av receptorer för ADP, trombinreceptorn PAR4 och kollagenreceptorn GPVI. Signifikanta minskningar av ett antal α -granulaproteiner överlappade

med en tidigare undersökning av trombocytproteomik vid gray platelet syndrome (GPS). Däremot nedreglerades Ca^{2+} transportörproteiner som underlättar tät granulafrisättning vid XLTT men uppreglerades vid GPS. Slutligen noterades förändrade koagulationssystem och protein ubiquitinations-vägar i XLTT-trombocyterna. Sammantaget avslöjade resultaten protein- och funktionsförändringar som påverkar trombocyt- α - och täta granula vid XLTT, vilket troligen bidrar till blödning (Platelet proteome and function in X-linked thrombocytopenia with thalassemia and in silico comparisons with gray platelet syndrome, Haematologica 2021;106:2947-2959).

MDS

Martin Jädersten (Stockholm) rapporterar resultat från tolv konsekutiva patienter med högrisk MDS och otillfredsställande svar på enbart azacytidin (AZA) som fick AZA+venetoklas (VEN) som förstärkt behandling för att minska sjukdomsbördan före HCT. I linje med tidigare rapporter om användningen av VEN i kombination med AZA observerades en signifikant minskning av mörkblaster hos alla patienter med en

initial blastökning. I linje med tidigare publikationer observerades även signifikanta och förlängda cytopenier trots en kortare användning av VEN. Trots en avsevärd minskning av andelen benmärgsblaster uppnådde ingen patient molekylär CR. Detta kan ha berott på högriskegenskaper hos denna utvalda kohort, med tanke på att alla patienter ansågs ha svarat inadekvat på enbart azacytidin. Det är också tänkbart att ytterligare

kurer med AZA+VEN, eller ett längre behandlingsschema med VEN kunde ha fördjupat det molekylära svaret. Efter HCT observerades en oväntat hög frekvens av viral reaktivering, 9/11 patienter reaktiverade CMV/EBV/HHV-6/BK eller adenovirus. Den höga frekvensen av EBV-reaktivering i denna patientkohort överstiger den rapporterade incidensen av EBV-driven PTLD efter HCT. Det är tänkbart att lymfocytundergrupper försämrats

av AZA+VEN, vilket kan tillåta subklinisk reaktivering att inträffa före HCT vilket resulterar i fullständig klinisk sjukdom efter HCT. 2 patienter dog av komplikationer, 1 pga svår akut GVH

och en av sepsis. 5 patienter hade relaps efter median 5 månader. Endast 4 patienter levde i CR utan relaps efter medianuppföljning av 13 månader (Limited benefit in patients with MDS

receiving venetoclax and azacitidine as a bridge to allogeneic stem cell transplantation, Leuk Lymphoma 2021 Nov 15;1-4, Online ahead of print).

Transplantation

Jörg Cammenga (Lund) har medverkat i en EBMT studie rörande den optimala CD34+-celldosen för RIC allo-HCT för myelofibros (MF). 657 patienter med primär eller sekundär MF analyserades retrospektivt, de var transplanterade med stamceller från perifert blod efter fludarabin/melfalan eller fludarabin/busulfan RIC-regim. Medianåldern för patienten var 58 (intervall 22-76) år. Donatorer var HLA-identiska syskon (MSD) eller obesläktade givare (UD). Medianuppföljningen var 46 (2-194) månader. Patienter transplanterade med högre doser av CD34+-celler ($>7,0 \times 10^6$ /

kg) hade en ökad chans att uppnå stabil nivå av både neutrofiler (hazard ratio (HR), 1,46; $p < 0,001$) och trombocyter (HR, 1,43; $P < 0,001$). Högre CD34+-dos var associerad med förbättrad total överlevnad (HR, 0,63; $p = 0,04$) och återfallsfri överlevnad (HR, 0,61; $p = 0,02$), lägre risk för död utan återfall (HR, 0,57; $p = 0,04$) och högre frekvens av trombocyttag. Den kombinerade effekten av högre celldos och UD var uppenbar endast för högre neutrofil- och trombocytåtervinningshastighet. Gruppen dokumenterade inte någon skadlig effekt av hög CD34+-dos på trans-

plantationsresultat. Mer skrymmande splenomegali var en negativ faktor för överlevnad, engraftment och NRM. Analysen tyder på en potentiell fördel för MF-patienter som genomgår RIC PB-allo-HCT som får mer än $7,0 \times 10^6$ /kg CD34+-celler (Czerw T et al. Impact of donor-derived CD34 + infused cell dose on outcomes of patients undergoing allo-HCT following reduced intensity regimen for myelofibrosis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT, Bone Marrow Transplant 2021 Dec 1, Online ahead of print).

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 finns på sfhem.se/utbildning/stipendier.

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



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.



Janssen Hematology
invites to the 6th

17–18 March
2022

NORDIC HEMATOLOGY DEBATE

Hotel Scandic Continental Stockholm
or virtually

For the 6th year in a row we hereby invite you to **NORDIC HEMATOLOGY DEBATE** with international experts. **2022 years Nordic Hematology Debate will cover advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, and Immunotherapy.**

During the meeting you will be updated on the current treatment practice and the latest scientific and clinical advances within each area. This meeting is intended for physicians, both specialists and those during education in hematology and oncology with interest in above areas.

Agenda

Thursday 17th March

10:00–10:30 **Registration and coffee**

10:30–18:30 **Plenary sessions and workshops:**

– **CLL – FTD vs continuous**

– **High-risk Myeloma**

– **Immunotherapy of Lymphoma and Myeloma**

Dr Othman Al-Sawaf – University Hospital of Cologne, Germany

Dr Paula Rodriguez Otero – University of Navarra, Spain

Dr Prof Max Topp – University Hospital Würzburg, Germany

18:30 **Dinner**

Friday 18th March

8:15 **Welcome**

8:30–13:00 **Plenary sessions and workshops:**

– **Mantle Cell Lymphoma – transition from chemo to target therapies in 1L**

Dr Toby Eyre – Oxford University Hospitals, England

Educational presentation:

– **Minimal Residual Disease (MRD) as a potential End Point**

Prof Christiane Pott – University Hospital Schleswig-Holstein, Germany

13:00 **Closing and lunch**

When registered you will also be able to see the recorded lectures on demand up to 30 days after the meeting.

The content of the meeting is defined by the Scientific Committee without influence of Janssen.

Welcome!

Scientific Committee:

Per-Ola Andersson, Professor

Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Ingrid Glimelius, Docent

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ulf-Henrik Mellqvist, Docent

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Sekretessmeddelande:

Janssen-Cilag AB bryr sig om din integritet och vill att du ska känna till hur vi samlar in, använder och delar information. Din information kommer att användas i enlighet med vår sekretesspolicy och kan överföras till länder utanför ditt hemland, inklusive USA, som kan förespråka andra dataskyddsregler än i ditt land. Läs vår sekretesspolicy på vår webbplats <https://www.janssen.com/sweden/sekretesspolicy>

Registration

Please contact Karin Johansson at Janssen, email: **kjohanss@its.jnj.com** if you are interested in attending the event.

You can choose to either attend on site at Hotel Scandic Continental or attend virtually.

The registration is open until March 7th, 2022.

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

Please remember it's the delegates responsibility to inform the employer about participation in the meeting.

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

 **YESCARTA**[®]
(axicabtagene ciloleucel) Dispersion
for infusion

Secondary
endpoint
44%
overall survival
after 4 years*¹

*mITT-population (n=101)

YESCARTA (AXICABTAGENE CILOLEUCEL) – TREATMENT AVAILABLE IN SWEDEN!

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

In all patients treated with YESCARTA (modified ITT), overall survival has been shown to be 44% after four years.¹

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Yescarta[®] (Axicabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R_x, EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter admi-

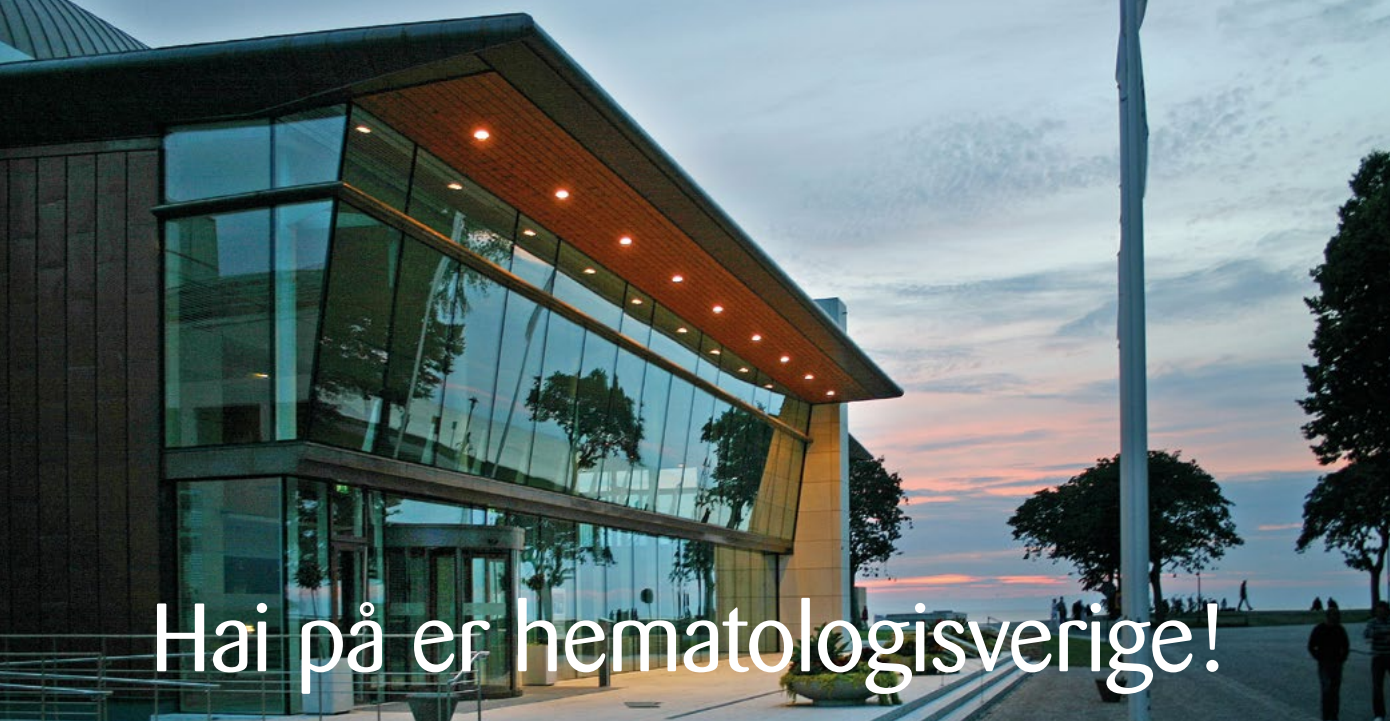
nistrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningssyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reakivering, långvariga cytopenier, tumörlöslig syndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 05/2021 Baserad på produktresumé: 04/2021.

Reference:

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, April 2021.



Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800



Hai på er hematologisverige!

Det har nu för första gången i rikets och gutarnas historia blivit dags att rikta blickarna mot, ja just det, gutarnas land. Årets fortbildningsdagar som går av stapeln den 5-7 oktober är nämligen förlagda till Visby och liksom föregående år är de delvis gemensamma med våra sjuksköterskor.

Kongresshallen Wisby Strand där vi kommer att uppehålla oss ligger alldeles intill Almedalen strax norr om hamnen där gotlandsfärjorna lägger till och hotellen ligger förstås bara ett varpkast därifrån.

Reselogistiken till Gotland i oktober kan vara lite av en utmaning eftersom man bara kan ta sig hit med färja eller flyg. Färjan avgår från antingen Oskarshamn eller Nynäshamn med avgångstiderna 21.05 respektive 20.45 vilket gör att vi för säkerhets skull har förbokat hotell även för tisdagen för den som kan tänka sig en extra övernattnig. Flyget går från antingen Arlanda eller Bromma med flera avgångar dagligen.

Registrera er så fort möjlighet ges på www.sfhem.se. Anmälan senast sista augusti blir som vanligt billigare!

Detta år kommer vi att formellt öppna dagarna redan på onsdagen och detta med presentation kring årets SK-kurs i transplantation. Därefter avhandlas ämnet amyloidos med efterföljande paus vartefter årets internationella gästföreläsare klargör frågetecken inom myeloid genetik.

På kvällen minglas det som vanligt och frågan är om det blir något gutniskt i glaset i år....?

Torsdagen rivstartar med fördjupning inom sicklecellanemi följt av nya rön inom KLL och med genomlysning av det nya vårdprogrammet för AML. Man kan sedan berikas inom områdena köldhemolys, TTP eller i annat ännu icke spikat ämne och detta på Meet The Expert.

På eftermiddagen diskuteras det flitigt på medlemmar- nas timme vartefter en bekant kollega äntrar podiet för att ha en genomgång av NHL. Dagen avslutas med den viktiga årsmötet.

Nu blir det en stunds paus och då kan man belöna sig med en löptur längs havet, ett kallbad i havet vid Kallis strax nedanför kongresshallen eller en stadsrunda inför den stundande galamiddagen!

Fredagen inleds med presentation av ytterligare en cell, nämligen T-cellen vartefter årets postersession tar vid. De vetenskapliga bidragen/posters anmäls via hemsidan under fortbildningsdagarna senast den 30 juni. Tänk på att det delas ut tio stipendier som täcker både kongressavgift, resa och logi! Sedan tar vi oss via en dubbelsession an det heta ämnet genetik med tonvikt på både teori, klinik samt kring gen-etik.

Årets hematologiska avhandling kommer att presenteras efter lunch och avhandlingarna skickas som vanligt i fyra exemplar inklusive följebrev men denna gång till Richard Rosenquist Brandell.

Vi önskar som vanligt många fallbeskrivningar som passar omnämnda ämnesområden och som kan presenteras i samband med respektive föreläsning och gärna inom området genetik/etik. Enda krav för att få presentera är medlemskap i SFH med undantag för medicinstuderande. Bidragen anmäls via hemsidan under fortbildningsdagarna. Bland insända fallbeskrivningar utdelas fem stipendier som liksom för valda postrar täcker utgifterna för kongress, resa och logi.

Så, jag hoppas nu att ni håller er friska, att pandemin håller sig i skinnet och att vi ses på öin i höst!

Varmt välkomna ! Anders Aldrin Lokalt ansvarig

DARZALEX[®] (daratumumab) rekommenderas* i PRIMÄRBEHANDLING av patienter med MULTIPELT 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)
 Median-OS uppnåddes inte för någon av armarna

*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

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 sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen. Darzalex är också indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt

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/blod-lymfom-myelom/myelom/varldprogram/nationellt-varldprogram-myelom.pdf>
3. Darzalex (daratumumab) Produktresumé 01/2022, www.fass.se
4. Moreau P et al. Lancet. 2019;394(10192):29–38.

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 cyklofosamid, 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 erytrocyter 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: 01/2022.

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

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2022		
19-23/3	EBMT	Prag + virtuellt
24/4	Sista anmälningsdag till ST-tentamen	
v. 20	ST-tentamen	
3-7/6	ASCO	Chicago
9-12/6	EHA	Wien + virtuellt
9-13/7	ISTH	London
10-13/12	ASH	New Orleans
Studiegruppsmöten		
2022		
16/3	Svenska MPN gruppen	Nya Karolinska/Solna
29/3	Svenska ALL gruppen	Virtuellt
7/4	Svenska KML gruppen	tbd
25/4	Svenska KLL gruppen	Nya Karolinska Solna
19/5	Svenska BMT gruppen	Hotell Arlandia
24-25/5	Svenska lymfomgruppen	Flädie
1/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
14/9	Svenska lymfomgruppen	Stockholm
9-10/11	Nordiska lymfomgruppen	Köpenhamn
Svenska AML gruppen kommer att ha möte i September, exakt datum meddelas senare.		
Nordiska MDS och MPN gruppernas möte som var planerat till maj i Köpenhamn är uppskjutet till november.		
ST-kurser		
2022		
26-26/1	Palliation	Söderköping
27-29/4	Benign hematologi	Solna
3-5/10	Transplantation	Visby
2023		
v. 4	Myeloid patologi	Stockholm
Nationell föreläsningsserie zoom		
2022		
17/3	Pálmason Róbert - myelombehandling hos äldre	
21/4	Anna Ågren - von Willebrands sjukdom	
19/5	Heléne Hallböök och Emma Lennmyr - ALL-behandling	

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.

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