

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2025 årgång 37



Nya Cancerstrategin
Upptäckten av APC-resistens

MYELOMAKADEMIN

Omhändertagandet av patienter med myelom har genomgått stora förändringar under senare år och behovet av utbildning är därför stort.

Amgen har tillsammans med erfarna kliniker och forskare tagit fram MYELOMAKADEMIN.



MYELOMAKADEMIN är en digital, interaktiv grundläggande utbildning som riktar sig till dig som är ST i hematologi, nybliven specialist, erfaren hematolog och sjuksköterska.



Cecilie Hveding Blimark
MD, Docent, Överläkare
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Konstantinos Lemonakis
MD, PhD, Bitr Överläkare,
Hematologiska kliniken,
Lund



Johan Lund
MD, PhD, Överläkare
Hematologi Karolinska
Universitetssjukhuset



Ulf-Henrik Mellqvist
MD, Docent, Överläkare
Södra Älvsborgs
sjukhus



MYELOMAKADEMIN är snart tillgänglig!

Vill du veta mer redan nu, kontakta Kristin Boman,
kboman@amgen.com.

AMGEN

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
red@sfhem.se

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB
Annonser: Maria Samuelsson, maria@profilerä.se
Tryckeri: Grafisk Verkstad

Styrelsen

Lovisa Wennström (ordförande)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
E-post: lovisa.vennstrom@vgregion.se

Franz Rommel (tidigare ordförande)
Universitetssjukhuset i Linköping
E-post: ordforande@sfhem.se

Anna Ravn-Landtblom (sekreterare)
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
E-post: sekreterare@sfhem.se

Andreas Asklund (skattmästare)
Östersunds sjukhus
E-post: skattmastare@sfhem.se

Daniel Moreno Berggren (övrig ledamot,
ordf ST-utskottet)
Akademiska Sjukhuset Uppsala
E-post: st@sfhem.se

Matilda Arvidsson Kvissberg (ordf ST-utskottet elect)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: matilda.arvidsson-kvissberg@region-stockholm.se

Anneli Enblom Larsson (övrig ledamot)
Sunderby sjukhus
E-post: anneli.enblom-larsson@norrboten.se

Kristina Kihlberg (övrig ledamot)
Skånes universitetssjukhus
E-post: kristina.e.kihlberg@skane.se

Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Andreas Asklund
Rönnvägen 13
832 54 Frösön
SFHs organisationsnummer är 8020124742

Föreningen tar emot e-fakturor och pdf fakturor
E-post: leverantorsfaktura@sfhem.se

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	8
Möte med diagnosgrupperna	9
Minnesord Jaak Kutti	10
Föreningens remissvar angående nationella cancerstrategin	11
Styrelsens vinterinternat	17
Specialistföreningarnas representantskapsmöte	20
Samarbetsavtal med ESH	23
Hema hos	25
Nationell högspecialiserad vård inom koagulationssjukdomar	28
Upptäckten av faktor V Leiden mutationen	31
MPN sjukdomarnas historia – från dödsdom till molekylär remission	40
Nordic platelet symposium	53
KML gruppens möte	57
Rapport startbidrag	61
Musealt fokus på blodet	63
Konst på Ersta sjukhus	66
Konstens betydelse för hälsan	69
"Tio i topp" -kliniskt användbara artiklar	70
Avhandlingar	74
Aktuella artiklar	80
Kalendarium	94





Stay one step ahead of CMV reactivation for your HSCT patients

Cytomegalovirus (CMV) reactivation occurs in up to 65% of seropositive (R+) allo-HSCT patients¹ – a major driver for post-transplant complications.

As per the updated ECIL-10 guidelines:²

- ✓ Letermovir is recommended as the strategy of choice for preventing CMV for CMV primary prophylaxis for CMV seropositive adult allo-HCT recipients (AI).
- ✓ It is recommended to start as early after allo-HCT as feasible to reduce the risk of early reactivations (BII) but no later than day 28 post-transplantation (AI).
- ✓ Prophylaxis should be continued through at least 100 days post-HCT(AI).
- ✓ Extended prophylaxis should be considered in patients at high risk for CMV disease and can continue to at least 200 days after transplantation.

REFERENCES: 1. Teira P et al., Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016 May 19;127(20):2427-38.
2. Ljungman Pet al., Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. Lancet Infect Dis. 2025 Apr 3:S1473-3099(25)00069-6.

PREVYMIS® (letermovir) direkt verkande virushämmande medel (Rx, Subventioneras, SPC 11/2023) filmdragerade tabletter och koncentrat till infusionsvätska/lösning, 240 mg och 480 mg.
TERAPEUTISKA INDIKATIONER: PREVYMIS® är avsett som profylax mot reaktivering av cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare [R+] av en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

PREVYMIS är avsett som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-seronegativa vuxna som har genomgått en njurtransplantation från en CMV-seropositiv donator [D+/R-].

KONTRAINDIKATIONER: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig administrering med pimozid, johannesört (Hypericum perforatum) och/eller med ergotalkaloider. När letermovir kombineras med ciklosporin är samtidig användning av dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin kontraindicerat.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:

Monitorering av CMV-DNA hos HSCT-mottagare

I studier avbröts profylax med letermovir och preemtiv standardbehandling (PET) påbörjades vid kliniskt signifikant CMV-DNAemi eller sjukdom. För patienter där profylax med letermovir påbörjades och för vilka test av CMV-DNA vid baseline senare visade sig vara positivt, kunde profylaktisk behandling fortsätta om kriterierna för PET inte hade uppfyllts.

Risk för biverkningar eller sämre behandlingseffekt på grund av läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av PREVYMIS och vissa läkemedel kan orsaka kända eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner, av vilka några kan leda till:

- eventuellt kliniskt signifikanta biverkningar på grund av högre exponering för samtidiga läkemedel eller för letermovir.
- signifikant lägre plasmakoncentration av det samtidiga läkemedlet, vilket kan leda till sämre behandlingseffekt av det samtidiga läkemedlet.

Se tabell 1 i SPC för information om åtgärder för att förhindra eller hantera dessa kända eller potentiellt signifikanta interaktioner, inklusive doseringsrekommendationer.

PREVYMIS® ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som är CYP3A-substrat med snävt terapeutiskt intervall. Noggrann monitorering och/eller dosjustering av samtidigt administrerade CYP3A-substrat rekommenderas.

Ökad monitorering av ciklosporin, takrolimus och sirolimus rekommenderas generellt de två första veckorna efter att letermovir har påbörjats och avslutats (se avsnitt 4.5 i SPCn) såväl som efter förändring av administreringssättet av letermovir.

GRAVIDITET: PREVYMIS® rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Säkerhet och effekt av PREVYMIS för patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

AMNING: Det är okänt om letermovir utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med PREVYMIS® efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

För fullständig information, priser och förpackningar, se www.fass.se

Ledare

En av de verkligt stora hematologerna har gått ur tiden. Jack Kutti var en legendar inom MPN världen som gjorde avgörande insatser i flera viktiga studier som ledde till förändrad terapi av MPN patienter. Jack var också en mycket viktig faktor bakom utvecklingen av all hematologisk forskning i Göteborg. Vännen och kollegan Hans Wadenvik beskriver Jacks gärning i detta nummer.



Styrelsen har lagt ned ett omfattande arbete med sitt remissvar på det 700 sidiga förslaget till en uppdaterad nationell cancerstrategi – Bättre Tillsammans. Styrelsen poängterar i en övergripande kommentar att "SFH hade önskat att styrning av antal specialister, specialistsjuksköterskor, krav på fortbildning för alla personalgrupper och diskussion om arbetsmiljö funnits med i strategin. Personalen är central för en god cancervård. Ökad tillgänglighet, personcentrering och precisionsmedicin är allt mycket positivt för våra patienter, men kräver tid och kunskap. Den stora prevalensökning som pågår av flera diagnosgrupper kräver också tid, vårdplatser och kunskap. Kloka kliniska val kan ge ett visst stöd i vad som kan prioriteras bort från verksamheterna för att ge utrymme för det nya, men utbildad personal som stannar (dvs med god arbetsmiljö) är essentiell för att kunna bedriva en god cancervård". SFHs remissvar är ett av drygt hundra inkomna remissvar vilka troligen påverkar hur den slutliga cancerstrategin ser ut. Ingen kommunicerad tidsplan finns för när slutlig strategi ska beslutas. Förutom detta för framtidens hematologi mycket viktiga dokument kan du också ta del av styrelsens omfattande arbete i rapporten från styrelseinternatet, samt en rapport från specialistföreningarnas representantskap där flera viktiga framtidsfrågor togs upp. Det är glädjande och viktigt att styrelsen "rekryterat" en mycket kompetent facklig representant Johanna Borg Bruchfeld från Karolinska.

I detta nummer införs en ny stående punkt – "Tio i topp" - där jag försöker lista de kliniskt mest betydelsefulla hematologiska arbeten som publicerats senaste kvartalet utifrån avgörande fas 3 studier. Dessutom beskrivs kliniskt användbara artiklar som exempelvis god möjlighet att avsluta TPO-receptorantagonistbehandling vid ITP i CR, hypercalcemi vid MGUS och UK guidelines för MGRS. Tanken är att detta skall kunna bli en lätt tillgänglig källa till ökad fortbildning för alla. Synpunkter mottages tacksamt.

Artikelserien om hematologisk historia fortsätter med tre inslag. Stort tack till styrelseledamot Kristina Kihlberg för ovärderlig hjälp med kontakter till framstående koagulationsexperter. Professor Björn Dahlbäck beskriver i detta nummer upptäckten av APC-resistens (FV Leiden). Fyndet av APC-resistens ledde till den överraskande upptäckten att en unik punktmutation som skedde för många tusen år sedan är den vanligaste riskfaktorn för venös trombos. I nästa nummer kan redan nu utlovas en berättelse av professor Erik Berntorp om hemofilins historia.

Jag har själv skrivit MPN sjukdomarnas historia inspirerad av Ulf-Henrik Mellqvist's artikel om myelom-sjukdomen i förra numret, och har därför lyft fram alla fina svenska bidrag till utvecklingen. Det är bara att konstatera att när det gäller MPN i Sverige så "regerar" västkusten med Göteborg och Uddevalla, från Alexander Weinfeld, Jan Westin, Birgitta Swolin och Jack Kutti till Björn Andreasson och Peter Johansson och deras doktorander, senast har Marie Lindgren disputerat i Göteborg i februari. Hatten av!

Jan Westin är ny ordförande i Medicinhistoriska föreningen i Göteborg. I Göteborg finns även Medicinhistoriska museet som är en del av Sahlgrenska universitetssjukhuset. Jan berättar om utställningen "En blodig historia" som handlar om blod och blodgivningens historia, från lammblood till modern transfusionsmedicin.

2018 arrangerade Eva Zetterberg och Professor John Semple det första "Nordic Platelet Symposium". Syftet var att samla i Norden kliniskt verksamma läkare och prekliniska forskare runt Evas favoritcell trombocyten. Det första mötet blev en succé och har nu arrangerats för 4:e gången i Reykjavik. Eva ger en överblick av mötet som innehåller viktiga resultat om ITP, PNH sjukdomar m.fl. allvarliga sjukdomar.

SFH:s styrelse har beslutat att diagnosgrupper som erhåller ekonomiskt stöd för sin verksamhet från SFH skall skriva en rapport för publikation i OHE. Rapporter från övriga diagnosgrupper mot-tages givetvis också tacksamt för att främja fortbildningen av Sveriges hematologer. Anna Lübking blev först med en spontan rapport från KML gruppens möte. Diagnosgrupperna har oförtrutet arbetat vidare med uppdateringar av nationella vårdprogram rörande hudlymfom, indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi, myeloproliferativ neoplasia och Waldenströms makroglobulinemi. Remnissrundan för synpunkter avslutades efter att det etta nummer gått i tryck, när de publiceras utlovas meddelande via hemsidan.

Artikelserien om konst på sjukhus fortsätter med ett axplock av den offentliga konsten på Ersta sjukhus som nyligen visades under Stockholm Art Week. Vidare ett kort inlägg om vetenskapliga studier av effekten av olika typer av konst för tillfrisknande.

Bland många fina aktuella svenska artiklar är det ånyo glädjande att se att arbete lett från Sverige publiceras i fina tidskrifter. Hege Gravidahl Garelius studie av ESA användning till lågrisk MDS har publicerats i Lancet Hematology. I en kommentar till studien konstateras det att för första gången visade en väl genomförd och högkvalitativ studie ett samband mellan ESA-terapi, meningsfulla överlevnadsfördelar och betydande förbättringar av HRQoL

Slutligen har fyra kliniskt viktiga avhandlingar försvarats nyligen av Erik Hellbacher, Magdalena Kättström, Marie Lindgren och Hanna Thorsson. Bengt Rasmussen och Fatemah Rezayee försva-rade sina avhandlingar efter detta nummers pressläggning, referat i nästa nummer.

SFH är givetvis angelägna att träffa så många av er som möjligt under hematologidagarna i Örebro. Anmälan är öppnad på hemsidan. En av flera höjdpunkter blir onsdagens föreläsning av en av pionjärerna bakom allogen SCT Fred Appelbaum från Seattle, och efterföljande release av boken "50 år med allogen stamcellstransplantation i Sverige". Fullvärdiga SFH medlemmar erhåller ett exemplar av boken.

Med detta önskar redaktionen som vanligt trevlig läsning och en välförtjänt sommarvila.

Jan Samuelsson, redaktör
red@sfhem.se

Ett behandlingsalternativ för
**SPLENOMEGALI
ELLER SYMTOM**
hos patienter med
MYELOFIBROS



**MÅTTLIG TILL
SVÅR ANEMI¹**

OMJJARA är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller sjukdomsrelaterade symtom hos vuxna patienter med måttlig till svår anemi som har primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros och som är Janus-associerat kinas-(JAK)-hämmarnaiva eller som har behandlats med ruxolitinib¹

*Subventioneras endast för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

Referens:

1. Omjjara (mometotinib) Produktresumé 2024, www.fass.se

Omjjara (mometotinib), tablett, 100/150/200 mg, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EJ01, Rx, Förmån med begränsning:

Subventioneras endast för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika. **Dosering:** Rekommenderad dos är 200 mg en gång dagligen. Dosändringar ska övervägas vid hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning.

Varningar och försiktighet: Läkare bör noga observera patienter som får Omjjara avseende tecken och symtom på infektion och omgående sätta in lämplig behandling. Omjjara ska inte sättas in hos patienter med aktiva infektioner. Nydebuterad svår (grad ≥ 3) trombocytopeni och neutropeni sågs hos patienter som behandlades med Omjjara. Fullständigt blodstatus inklusive trombocytantal ska kontrolleras innan behandling med Omjjara påbörjas, regelbundet under behandlingen och då det är kliniskt indicerat. Leverfunksionsprover ska tas innan behandling med Omjjara påbörjas, regelbundet under behandlingen och då det är kliniskt indicerat. Vid misstanke om behandlingsrelaterad förhöjning av ALAT, ASAT eller bilirubin kan dosavbrott eller dossänkning krävas. MACE-händelser har rapporterats hos patienter som fått Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. Innan behandling med Omjjara påbörjas eller fortgår ska nyttan och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter i åldern 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med anamnes på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer. DVT och LE är händelser som har rapporterats hos patienter som fått Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. Innan behandling med Omjjara påbörjas eller fortgår ska nyttan och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer. Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som fått, JAK-hämmare inklusive Omjjara, men något orsakssamband har inte fastställts. **Interaktioner:** Baserat på Omjjaras potential att höja plasmakoncentrationerna av vissa läkemedel (t.ex. känsliga substrat för bröstcancerresistentprotein [BCRP], såsom rosuvastatin och sulfasalazin) ska patienten övervakas för biverkningar vid samtidig administrering. Samtidig administrering av starka inducerare av cytokrom P450 (CYP) 3A4 kan leda till minskad exponering av Omjjara med åtföljande risk för minskad effekt.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2024-01-25.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt:

Webbformulär: se.gsk.com/biverkning. **Telefon:** 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).



Kära medlemmar,

Äntligen är det vår! I år kom den ovanligt hastigt, i alla fall här i väst där vitsippor, syrener, rhododendron och körsbärsträd nu blommar samtidigt. Så brukar det inte vara, vitsipporna och körsbärsträden, ska ju ha blommat klart långt innan det är dags för syrenerna. Det blev lika hastigt svalare igen, jag hoppas det betyder att allt får fortsätta att blomma lite längre. Det är så vackert just nu.

Mitt i den vackra våren kom ett sorgebesked, Jack Kutti, chef på hematologen Sahlgrenska under många år, gick bort i hög ålder. Minnesord finns i annan del av tidningen. Mitt första minne av Jack var som medicine kandidat, vi skulle ha dugga i hematologi en fredag och lite oväntat var det Jack som skulle dugga oss. Ryktet sade att han var hård och krävde mycket av kandidaterna vilket ledde till oro. Hematologi var ju så svårt, diagnoser och behandlingar, ett virrvarr av bokstavskombinationer och dessutom hade alla diagnoser liknande symtombild. Hur skulle detta gå? Jag minns att jag kunde svara att trombocytvärdet blev lägre om patienten hade stor mjälte – och att duggan faktiskt gick bra för alla den fredagen. Som ST-läkare några år senare lärde jag känna Jack som en snäll, omtänksam herre. Han var min förste forskningshandledare och han läste noga mina ansökningar och manuskript, allt kom tillbaka med rött bläck, mycket rött bläck, och ett magiskt förbättrat språk. Jack och hans fru Soody var väldigt omtänksamma och varmhjärtade, jag minns flera bilresor och middagar med dem.

Ett glädjande besked kom några dagar senare. Vi är många som önskat att våra sjuksköterskor ska ha möjlighet att gå en VUB i hematologi. Johanna Ungerstedt, Linköping, verkar ha lyckats med att hitta tillräckligt många arbetsgivare som lovat att satsa tid och ekonomiska resurser på att vidareutbilda sina sjuksköterskor. Allt talar just nu för att VUB i hematologi verkligen blir av, vilket är jätteroligt. Jag vill passa på att tacka Johanna för allt arbete och all energi hon har lagt ner på att få denna utbildning till stånd.

Programmet till årets Hematologidagar är spikat och i år blir första dagen lite speciell. Onsdagen startar med att styrelsen bjuder in alla läkare till en sittande lunch med kollegial samvaro och kort information om vad som är på gång inom hematologin. Resten av onsdagen ägnas åt firande av all-logen stamcellstransplantation 50 år, med föreläsningar och paneldebatter som belyser olika aspekter av ämnet, dagen avslutas sedan med ett samtal mellan Hans Hägglund och Fred Appel-baum en av pionjärerna inom fältet. Mingelfesten på onsdagskvällen är samtidigt en releasefest för boken "50 år med allogen stamcellstransplantation i Sverige" av Gösta Gahrton och Hans Hägglund. Alla fullvärdiga SFH-medlemmar får ett eget exemplar av boken som tack för att föreningen har stöttat Hans och Göstas bokprojekt. Fortbildningsutskottet har satt ihop ett spännande och matnyttigt program för Hematologidagarna. Vi hoppas att många kollegor får tillfälle att ses i Örebro!

I tidningen ser ni vad styrelsen arbetar med just nu. Remissvar på förslaget till uppdaterad cancerstrategi och inventering av antal hematologer har varit i fokus denna vår. Vi i styrelsen vill gärna få in era idéer om vad vi bör arbeta med, gärna inspel till aktuella remissvar eller kanske förslag på föreläsningssämnerna. Alla synpunkter är mer än välkomna – våra kontaktuppgifter finns på hemsidan.

Jag vill önska er alla en härlig sommar med avkoppling, vila och fina upplevelser!

Lovisa Wennström
Ordförande SFH

Rapport från diagnosgruppsmötet

Även i år har ett fysiskt diagnosgruppsordförande-möte hållits, den 20 mars i Stockholm. De flesta diagnosgrupper var representerade, deltog på mötet gjorde: Anna Lübking (KML), Daniel Molin (Lymfom), Cecilia Karlström (Benign hematologi), Alexandros Arvanitakos (PNH), Helene Hallböök (ALL), Christer Nilsson (AML), Lena von Bahr (MDS och palliativ hematologi), Mattias Mattson (KLL), Johanna Ungerstedt (Mastocytos), samt från styrelsen Lovisa Wennström (ordförande) och Anna Ravn Landtblom (sekreterare och MPN). Kristina Carlsson (BMT) och Marcus Hansson (myelom) hade tyvärr förhinder.

Från styrelsen rapporteras att vi planerar för att fortsatt stödja diagnosgruppernas sammankomster ekonomiskt, och att mötena ska rapporteras i OHE. Vad gäller att benign hematologi numera tillhör NPO cancer, är det fortfarande inte helt fastställt hur remissrundor för benigna vårdprogram ska gå till, ytterligare möten planeras med RCC och benigna gruppen angående detta. Vårdprogram om hemolys som nu är på remiss kommer dock att behandlas liksom tidigare benigna vårdprogram, dvs SFHs styrelsen godkänner, och det publiceras på vår hemsida.

Maria Wolodarski, onkolog på Karolinska, höll en inspirerande och lärorik presentation om kloka kliniska val, och om hur mycket vård som utförs som inte tillför något för patienten. Den onödiga vården kostar på, både ekonomiskt och miljömässigt, men också tid för både patienter och vårdpersonal. Presentationen bidrog till att starta diskussioner kring hur vi inom hematologin kan tänka kring kloka kliniska val.

Lena von Bahr presenterade sin nya svenska grupp i palliativ hematologi. Den palliativa vården ser väldigt olika ut över landet, och är en av de delar av sjukvården där den geografiska ojämlikheten

är allra störst. Hematologiska patienter skiljer sig från onkologiska patienter på flera sätt, framför allt gällandes tidsförlopp, och mycket av klassisk palliativ medicin utgår från onkologiska patienter. Gruppen i palliativ hematologi planerar att arbeta både med det svenska vårdprogrammet i palliativ medicin, där ett hematologiskt kapitel i nuläget saknas, men också bidra till att utveckla avsnitten om palliation som finns i övriga diagnosgruppers vårdprogram.

Alla grupper presenterade sin verksamhet, aktuella projekt, nyheter och sina specifika utmaningar. Generella utmaningar i diagnosgruppsarbetet diskuterades, tex svårigheter att få avsatt tid, reserestriktioner i vissa regioner, och tid till godkännande för nya läkemedel och den etiska stress som det medför att läkare kan ställas inför. Dessa utmaningar har vi också kommenterat i SFH:s remissvar angående den nya cancerstrategin. Vi diskuterade också hur framtida intresserade kollegor ska involveras i arbetet i diagnosgrupperna för att säkra en återväxt. Alla diagnosgrupper önskar en bred representation såväl geografiskt som ålders- och erfarenhetsmässigt, och de flesta från såväl stora universitetssjukhus som små länsdelssjukhus som handlägger diagnoserna. På läkarlunchen på hematologi-dagarna i oktober i Örebro kommer diagnosgrupperna att presentera sig närmre. Att delta i en diagnosgrupp är väldigt lärorikt, ett sätt att få nya perspektiv och kontakter runt om i Sverige, men en stor del av arbetet sker ideellt. Arbetet i diagnosgrupperna är viktigt för forskning, utbildning, författande av vårdprogram, uppföljning, registrering i syfte att hålla en hög kvalitet på vården. SFH är mycket glada och stolta över allt arbete som läggs ner runt om i landet i diagnosgrupperna, och tackar för ett givande möte!

Anna Ravn Landtblom



Jaak Kutti

1938-03-01 – 2025-04-23

Jaak Kutti, Göteborg, har avlidit vid 87 års ålder. Han efterlämnar närmast hustrun Soodabeh "Soody" Safai-Kutti samt barn och barnbarn.

I full storm över Östersjön i september 1944 flydde Jaak "Jack" och hans familj från Estland och nådde så småningom Annelund i Sjuhäradsbygden. Genom livet bar Jack med sig många minnen från barndomen i Estland och med inlevelse berättade han ofta om dessa.

Vårterminen 1956 tog Jack studentexamen vid Borås Allmänna Läroverk. Han hade god sångröst och planer på att utbilda sig till operasångare. Hans far Henrik ansåg honom inte tillräckligt begåvad för en sådan karriär, så läkarutbildning fick det bli vid medicinska fakulteten, Göteborgs universitet, med läkarexamen 1965. Sin skolning som blodläkare erhöll Jack under överinseende av Alexander Weinfeld, som grundade hematologin i Göteborg. År 1972 försvarade Jack sin avhandling "Studies on platelet kinetics in polycythaemia vera", följt av en docentur. Samma år och vid en kongress i hematologi i Sao Paulo i Brasilien mötte Jack en kvinnlig kollega från New York, på en buss från kongressområdet till hotell Jaragua. Plötslig kände han sig närmast berusad av henne och tog kontakt. Hon svarade: "call me just Soody, for short". Sedan dessa har Jack och Soody haft ett långt och händelserikt äktenskap, där de delat både forskningsarbete och vardagliga göromål.

Avhandlingen och Jacks fortsatta forskning har haft stor betydelse för förståelsen och behandlingen av kroniska myeloproliferativa sjukdomar, särskilt

polycytemia vera och essentiell trombocytemi, och han har publicerat drygt 150 vetenskapliga artiklar i internationella tidskrifter. Jack har medverkat i flera viktiga internationella studier inom hematologin, bland annat rörande incidens och överlevnad vid akuta leukemier i Västsverige och i sitt hemland Estland, där han jämförde behandlingsresultaten mellan länderna. Många är även de kollegor som Jack handlett till specialister i Hematologi och till framgångsrika akademiska avhandlingar.

Som vikarierande underläkare vid Östra sjukhuset i Göteborg lärde jag känna Jack år 1980. Hans personlighet och djupa kunskaper fick mig snabbt intresserad för hematologin. Tålmodigt och med aldrig sinande kraft stöttade han mig i mitt avhandlingsarbete. Oräkneliga är de samtal vi haft genom åren, rörande medicinska frågor men även rörande livets stora frågor. Många är även minnena från de kongressresor vi varit på tillsammans. Särskilt minns jag den gång vi stoppades av "highway patrol" i San Diego och fick muta oss fria. Jack introducerade mig även till mexikansk Margarita i San Diego och till ostron i New Orleans.

År 1992 blev Jack chef för hematologin vid Sahlgrenska sjukhuset och byggde snabbt upp en välfungerande enhet, rekryterade ett flertal hängivna medarbetare och etablerade både autolog och allogen stamcellstransplantation. Efter pensioneringen fortsatte Jack med sitt forskningsarbete men fick även mer tid att vara både morfar och farfar.

Hans Wadenvik

Remissvar på

Förslaget till en uppdaterad nationell cancerstrategi – Bättre Tillsammans

Som de flesta vet presenterades ett förslag till svensk cancerstrategi år 2009 av Kerstin Wigzell med 5 övergripande mål:

1. Minska risken för insjuknande i cancer.
2. Förbättra kvaliteten i omhändertagandet av patienter med cancer utifrån ett tydligt patientperspektiv.
3. Förlänga överlevnadstiden efter en cancerdiagnos och förbättra livskvaliteten efter en cancerdiagnos.
4. Minska regionala skillnader i överlevnadstid efter en cancerdiagnos.
5. Minska skillnader mellan befolkningsgrupper i insjuknande och överlevnadstid.

Strategin antogs och ledde till att sex stycken RCC skapades år 2010 och sedan kom en hel rad förändringar; de nationella vårdprogrammen, konceptet kontaktsjuksköterska med tillhörande utbildning, RCC i samverkan, regimbiblioteket, modell för strukturerat införande av cancerläkemedel, patient- och närståenderåd instiftades vid varje RCC. År 2015 startades de fem första standardiserade vårdförloppen (SVF) där akut leukemi var med bland de allra första. År 2018 tillsattes nationell CAR-T grupp, IPÖ startades och målet att 70 % av alla cancerpatienter skulle vara utredda inom ett SVF var uppnått. Året efter presenterades en studie som visade att SVF hade lett till en mer jämlik vård vid cancer. Med målet om att 80 % ska vara utredda inom målltid har ännu inte uppnåtts.

Den första strategin har alltså förändrat förutsättningarna för cancervården. Mycket har varit av värde för patienter och personal såsom de nationella vårdprogrammen, kontaktsjuksköterskerollen osv, andra saker råder mer delade meningar om nyttan med som tex de standardiserade vårdförloppen.

I februari 2024 gav sjukvårdsministern Mef Nilbert, professor Onkologi, Lund, i uppdrag att uppdatera Sveriges cancerstrategi. Ganska sent i utredningens arbete så inbjöds SFHs styrelse via länk till en kort

hearing med Mef och medarbetare. Utredningen presenterades i slutet av november 2024 och remissvar skulle inkomma i mars i år.

En viktig utredning att besvara, men också ett tungt dokument på nära 700 sidor med tre övergripande mål för cancervården som kopplats till 25 delmål vilka alla kan sorteras in under fyra olika målområden. Inte alltid helt lätt att följa utredningen, men styrelsen har gjort sitt bästa för att besvara den – vi har bett om "extern" hjälp med vissa kapitel. Vi tänkte det var rimligt att alla medlemmar har möjlighet att se SFHs inlämnade remissvar som följer här nedan. SFHs remissvar är ett av drygt hundra inkomna remissvar vilka troligen påverkar hur den slutliga cancerstrategin ser ut. Ingen kommunicerad tidsplan finns för när slutlig strategi ska beslutas.

Bättre tillsammans – förslag till en uppdaterad nationell cancerstrategi

Sammanfattning



Mål för en uppdaterad nationell cancerstrategi

	Minskad risk att utveckla cancer och fler som diagnostiseras tidigt	Ökad canceröverlevnad	Bästa möjliga livskvalitet under och efter cancersjukdom
Personcentrering	Personanpassad prevention - Barn och unga är en tydlig målgrupp i statliga hälsofrämjande och förebyggande insatser med koppling till riskfaktorer för cancer. - Strukturer för uppföljning vid ökad cancerrisk är implementerade i alla regioner.	Personcentrerad cancervård för ökad överlevnad - Av patienter i cancervården upplever mer än 90 procent att de är delaktiga i besluten kring vård och behandling i önskad utsträckning. - Av de patienter som diagnostiserats med cancer inom standardiserade vårdförlopp startar 80 procent* behandling inom 21 kalenderdagar från behandlingsbeslut.	Personcentrerade arbetssätt för ökad livskvalitet - Av patienter i cancervården upplever mer än 90 procent hög grad av kontinuitet och samordning. - Tillgången till uppföljningsmottagning för unga vuxna med cancer har stärkts. - Individuell behandlings- och uppföljningsplan erbjuds i majoriteten av cancervårdens processer i alla regioner. - Tidig anslutning till palliativ vård erbjuds i alla regioner.
Jämlikhet	Jämläk hälsa genom träffsäker prevention och tidig diagnostik - Utvärderade satsningar för att nå en god och jämlik hälsa i enlighet med det folkhälsopolitiska målet. - En uppdaterad, systematisk process för att utveckla cancerscreening med sikte på minskade skillnader mellan regioner och befolkningsgrupper är etablerad.	Jämläk tillgång till vård av hög kvalitet - Alla regioner definierar mål för patienters deltagande i interventionsstudier. - Alla regioner ingår i en nationell infrastruktur för precisionsdiagnostik.	God och jämläk tillgång till rehabilitering och palliativ vård - Strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov erbjuds 80 procent av patienter med cancer i alla regioner. - Palliativa vård- eller åtgärdsplatser erbjuds i alla regioner. - En rutin för en sammanhängande vårdkedja för barn med palliativa vårdbehov är etablerad i alla regioner.
Forskning och innovation	Ökad kunskap bidrar till minskad cancerbörda Forskningsfinansiering har genomfört riktade satsningar inom prevention och tidig diagnostik.	Förutsättningarna för life science stärks - Genomförandekapaciteten för interventionsstudier kan följas nationellt med regionalt uppdelad statistik. - Sverige deltar i ökad utsträckning i forsknings- och utvecklingsprojekt i EU.	Nya arbetssätt säkrar trygg uppföljning Samlad, multiprofessionell uppföljningsmottagning har pilottestats i minst tre regioner.
Samverkan och utveckling	Samlad insats som förebygger cancer - Förstärkt samverkan för att förebygga icke-smittsamma sjukdomar har etablerats. - Nationella mål uppfylls och internationella mål beaktas avseende riskfaktorer för cancer.	Gemensamma lösningar för god och effektiv cancervård - En nationell cancerinfrastruktur är etablerad i Sverige. - Statistiken över användningen av cancerläkemedel är heltäckande.	Patienternas behov är utgångspunkt för utvecklingen av vården - Palliativa konsultteam finns tillgängliga dygnet runt alla veckans dagar i alla regioner. - En systematisk patientmedverkan finns etablerad i alla regioner.

* Målet kan revideras i takt med ökad ambitionsnivå.

Källa: Sammanfattande kortversion av förslaget till en uppdaterad cancerstrategi

Remissyttrande

Datum 2025-03-17

diarienummer S2024/02100

Bättre tillsammans – Förslag till en uppdaterad cancerstrategi

Remissvar lämnat av styrelsen för Svensk Förening för Hematologi (SFH).

Kapitel 3 Förebygga cancer

SFH anser att arbete med preventiva åtgärder endast ska implementeras inom vården om det bygger på evidens. I nuläget är evidensläget för sådant arbete svagt. Preventivt arbete i samhället för att förbättra folkhälsan välkomnas.

Kapitel 4 Screening och kontrollprogram vid ökad cancerrisk

SFH ställer sig bakom en återkommande översyn av evidens och resurseffektivitet avseende de olika screeningprogrammen samt en nationell tillsyn så att den screening som bedöms ha klar evidens får en ökad nationell jämlikhet såväl geografiskt som inom olika befolkningsgrupper.

SFH ser liksom utredningen ett stort och ökande behov av att ta fram jämlika strukturer för att omhänderta och följa patienter med ärftlig cancerpredisposition. SFH vill understryka att inom det hematologiska området ökar denna patientgrupp och vi ser i nuläget regionala skillnader i tillgång till genetisk rådgivning för såväl anlagsbärare som dess familj. Det föreligger även regionala skillnader avseende utredning och uppföljning av dessa tillstånd. Således behöver strukturer för vård vid ärftlig cancerpredisposition byggas.

Kapitel 5 Personcentrering

SFH delar utredningens uppfattning att patientdelaktighet och patientmedverkan behöver stärkas. Viktigt är att beakta socioekonomisk ojämlikhet, hälsolitteracitet och digitalt utanförskap i detta arbete. Viktigt är att beakta att patientdelaktighet lättare tillgodoses om tillräckligt med utbildad personal finns att tillgå.

SFH anser det orimligt att bygga ut två olika system för patientrapport. Exempelvis kan SVF kvarstå som idag och Min vårdplan utvecklas till att ge möjlighet att samla patientrelaterade mått under och efter

behandling. Det ter sig mer rimligt att fokusera på datainsamling från en modalitet. Detta arbete bör verka för att grupper med så kallat digitalt utanförskap också kan bli hörda. I nuläget är Min vårdplan ojämnt utbyggt i landet vilket troligen delvis förklaras av flera olika journalsystem i vårt land, detta leder till ojämn tillgång till information. Viktigt är att texten i Min vårdplan är granskad av specialistläkare och att texten uppdateras regelbundet. Likaså är det viktigt att tid finns avsatt för arbetet med framtagande och utveckling av Min vårdplan.

Personcentrad vård är positivt på många sätt men tidskrävande ur vårdgivarens perspektiv och därmed behöver säkerställas att tillräckliga personalresurser finns. Särskilt viktigt är aspekten om personal inklusive specialistläkare med tanke på den stora prevalensökning av hematologiska och onkologiska patienter som pågår. Prevalensökningen är positiv då den sker pga förbättrad överlevnad, men ökningen behöver mötas med tillräckliga personalresurser.

Kapitel 6 Tillgänglighet

SFH ser positivt på förslaget att SVF även ska omfatta återfall i sjukdom.

SFH ser positivt på att arbetssätt kring SVF revideras. Att SVF-data i nuläget är osäkra och ej kopplade till personnummer gör bedömningen av data ibland oklara på klinisk nivå.

SFH kan se vissa fördelar, såsom vid jämförelser av data, att ledtider för SVF harmoniseras men befarar nackdelar i form av att utredningar av snabbt tillväxande maligna sjukdomar (tex aggressiva lymfom) kan komma att förlängas, med fara för patienter, om utredningstider skall harmoniseras mot mindre aggressiva tumörformer. Delledtiderna har varit till hjälp för att identifiera flaskhalsar och tydliggöra tidskrav på tex exstirpation, patologi, röntgen och lab och vi befarar att möjlighet för dessa specialiteter att följa sina tidsmål försvinner om delledtid tas bort.

Generisk SVF för ovanliga tumörformer har SFH svårt att se nytta med. Inom hematologi finns såväl långsamma som mer akuta tumörer utanför SVF där utredning ibland måste få ta flera månader eftersom säker diagnostik kräver att undersökningar upprepas med månaders mellanrum, exempel på detta är de myelodysplastiska syndromen.

SFH kan se att akut leukemi inte riktigt passar i SVF-mallen då sjukdomen ofta omhändertas akut.

Vi befarar dock att primärvårdens uppmärksamhet på behovet av akut vård kan förbises om SVF-förloppet försvinner. Förloppet bör vara samlat i ett gemensamt SVF för akut leukemi och ej delat på myeloisk och lymfatisk.

Remisser vid SVF har en bättre kvalitet än andra remisser, detta eftersom filterfunktionen tydliggör vad som leder till "välgrundad misstanke" och därmed vad som förväntas vara genomfört innan remiss skrivs. Filterfunktion ser vi som nödvändig för att inte alltför många patienter skall hamna inom SVF-utredning, det leder till onödig stress och oro för patienter med låg misstanke om malignitet och riskerar undanträngningseffekter av annan vård.

SFH ser svårigheter med förslaget om prestationsersättning vid uppnådda ledtider, delar av landet riskerar ytterligare sämre förutsättningar för vård om de straffas ekonomiskt. Redan idag uppfattar vi tillgången till vård ojämn över landet. Förslaget riskerar att accelerera skillnaderna och därmed drabba patienterna. I nuläget uppfattas dessutom SVF-data alltför osäkra för att utgöra grund för prestationsersättning.

Kapitel 7 Diagnostik och behandling

Kloka kliniska val dvs utfasning av lågvärdesvård, är viktigt för att patienter inte ska skadas, men också för att möta den stora pågående prevalensökning, som i sig är glädjande, men samtidigt påverkar vårdpersonalens arbetsmiljö. SFH ser gärna att RCC kräver att kloka kliniska val beaktas när vårdprogram uppdateras såväl avseende förslag på utredning, val av behandling och uppföljning.

Regioner och cancercentrum behöver stödja strukturer för såväl regionala som nationella MDK (ofta avseende ATMP, men även sär läkemedel och ovanliga cancerformer) utifrån professionens bedömning av vilken nivå för MDK som är mest lämpad. SFH anser att Cancercentrum bör ha möjlighet att krävställa att behandlande läkare vid alla sjukhus ges tid för att kunna delta vid MDK. Resursbrist i form av få specialistläkare gör att MDK idag ej alltid fungerar.

Nationell standard för svar på röntgen och patologi bör även innefatta svar för genetiska undersökningar dvs precisionsmedicinska svar. Professionen bör själva ansvara för hur dessa svar ska vara utformade. En nivåstrukturering avseende utredande enheter ser vi som önskvärd för att alla patienter ska ha tillgång till samma precisionsmedicinska utredning och uppföljning.

SFH anser att inrapportering av såväl rekvisitionsläkemedel (inklusive ATMP) som de receptläkemedel som är del i hematologisk eller onkologisk behandling bör vara självklara. Att vi idag har svårt att nationellt följa användningen av nya och gamla cancerläkemedel och kombinationer av dessa, tillsammans med vilket resultat användningen ger, är hämmande för kvalitetsarbete. De existerande strukturerna med nationella kvalitetsregister är mycket lämpliga för denna rapportering. Tyvärr sker inrapportering till dessa kvalitetsregister till stora delar fortsatt manuellt och resurser för att förenkla rapporteringen med automatöverförda data ser SFH som en viktig del i kvalitetsuppföljning av hematologisk och onkologisk vård.

SFH välkomnar forsknings och-utvecklingsarbete i uppföljning av nationell högspecialiserad vård (NHV), men undrar över definitionerna av NHV inom hematologisk och onkologisk vård.

SFH välkomnar att cancercentrum föreslås förstärka och förtydliga regional arbetsfördelning avseende utredning, diagnostik, MDK, behandling och uppföljning. SFH önskar också ett tydliggörande av olika hjälpstrukturers regionala roller, och då framför allt hjälpstrukturer i form av precisionsdiagnostik, genetisk rådgivning, reproduktionsmedicinsk rådgivning och åtgärd.

Att utredningen föreslår en översyn av processen för utvärdering och införande av nya läkemedel välkomnas av SFH. Dagens långsamma hantering innan prisförhandling är klar med NT-godkännande innebär en stor etisk stress för behandlande läkare. SFH ser helst att uppdelningen i rekvisitions och-receptläkemedel ses över då denna uppdelning blir helt onaturlig inom hematologisk och onkologisk vård, där många av behandlingarna är kombinationer av rekvisitions och-receptläkemedel.

Kapitel 8 Precisionsmedicin

Precisionsdiagnostik är redan en naturlig del av såväl diagnostik, MDK som uppföljning inom dagens hematologi och vi ser inget behov av ytterligare struktur för MDK avseende precisionsmedicinska svar. Det krävs dock kontinuerlig fortbildning av dagens specialister i hematologi och onkologi om precisionsmedicin. Nationell standard för svaren är även här av värde, då det möjliggör automatöverföring till kvalitetsregister.

SFH välkomnar ett ökat nationellt nätverk för strategisk samverkan avseende precisionsmedicin.

Vi välkomnar också en regional centralisering av precisionsmedicin som följer varje cancercentrum för att uppnå mer jämlik vård för varje patient. I nuläget skickas prover utomlands för viss precisionsdiagnostik, vi önskar ett större nationellt/regionalt ansvar för att erbjuda diagnostik med rimlig svarstid. När prover skickas utomlands minskar möjligheter till nationell utveckling och forskning.

Kompetensförsörjning även av de som är mottagare av de precisionsdiagnostiska svaren dvs specialistläkare i hematologi och onkologi är en viktig aspekt av precisionsmedicin. Fortbildning av specialistläkare måste bekostas av regionerna och vara en naturlig del av tjänstgöringen så att precisionsmedicinens landvinningar verkligen kan komma patienterna till del.

Kapitel 9 Rehabilitering och uppföljning

SFH stödjer utredningens förslag att regionerna bör säkerställa att strukturerade bedömningar av rehabiliteringsbehov genomförs i enlighet med vårdprogram. SFH stödjer att ansvarsfördelning för rehabiliteringsinsatser tydliggörs så att hematologiska och onkologiska patienter får samma möjlighet till rehabilitering oavsett om vården sker på mindre sjukhus eller universitetssjukhus och oavsett hur kliniskindelningar ser ut. Ett exempel är att riktade cancersatsningar inte alltid når patienter som huvudsakligen vårdas vid "fel" klinik. Idag är resurserna ojämnt fördelade.

SFH välkomnar förslaget om en statlig satsning på långtidsuppföljning av unga vuxna upp till 29 års ålder och föreslår att sådan satsning bör ske inom ramen för och tillsammans med de redan etablerade uppföljningsmottagningar som finns för dem med cancerdiagnos som barn.

Kapitel 10 Palliativ vård

SFH vill uppmärksamma utredningen på den ojämlika tillgången till palliativ vård idag för olika patientgrupper, där hematologin ej ens finns omnämnd i dagens palliativa vårdprogram. Hematologiska patienter har idag lägre tillgång till palliativ vård än andra cancergrupper och avlider i större utsträckning på akutsjukhus än andra cancerpatienter (ännu ej publicerade svenska data). Vi önskar därför att i skrivning om tidig integrering av palliativ vård bör patienter med hematologisk cancer och patienter med avancerad cancer likställas. Vi anser liksom utredningen att

tidig integrering till palliativ vård är av stort värde. För hematologiska patienter är ESAS-R ingen lämplig skala för att bedöma palliativt vårdbehov då denna skala främst identifierar aktuella symptom och inte tar hänsyn till förlopp och därmed riskerar att utesluta hematologpatienter som sent i vårdförlopp kan ha lågt score i ESAS-R.

SFH vill också uppmärksamma den stora geografiska ojämlikhet i tillgång till palliativ vård som föreligger idag. Vi önskar ökad statlig lagstiftning /tillsyn som tydliggör kommuners och regioners roller och skyldigheter avseende den palliativa vården.

SFH instämmer i utredningens förslag om ökad utbildning och fortbildning i palliativ vård till alla vårdprofessioner.

Kapitel 11 Forskning

SFH instämmer i att ökad nationell samling kring kliniska interventionsstudier är av stort värde inom hematologisk forskning och cancerforskning. SFH menar att en översyn av regler kring forskning i syfte att underlätta deltagande för satellitcentra till universitetssjukhus är önskvärd för att öka patientunderlag och för att möjliggöra mer jämlik tillgång till kliniska studier.

Utredningen beskriver att klinisk forskning är beroende av effektiv och samordnad tillståndsgivning och uttag av biobanksdata och prover, för vilket Biobank Sverige bör få en långsiktig finansiering. SFH instämmer, men önskar att frågan om finansiering av biobankning av tumörmaterial hade diskuterats i strategin. För närvarande biobankas material ojämnt över landet, ojämnt över tid och ojämnt för olika tumörgrupper vilket är en förlust för translationell forskning.

SFH ifrågasätter utredningens val av fyra fokusområden för riktade forskningsinsatser och menar att såväl akademiskt initierade kliniska studier som akademiskt initierade translationella studier som genomförs nationellt är av yttersta vikt. Endast akademiskt initierade studier intresserar sig för möjlighet till behandlingsavslut och behandlingsreduktion och den typen av studier är viktiga för att våra patienter ej ska utsättas för onödiga behandlingar med medföljande biverkningar.

SFH anser att en översyn över apotekens kostnadsättning och regelverk av akademiskt

initierade studier kan möjliggöra flera akademiska studier.

Kapitel 12 Ansvarsfördelning och strukturer för samverkan

SFH ser att dagens RCC arbetar på så olika sätt i olika regioner att det gör det svårt att bedöma om integration av RCC och CCC skulle leda till ökad synergi.

SFH ser det huvudsakligen som positivt att Sveriges cancervård organiseras mer enhetligt motsvarande EUs cancerplan, då man kan anta att det kommer att underlätta internationellt samarbete.

Kapitel 13 Kunskapsstyrning

SFH ser det som positivt att de nationella kvalitetsregistren uppmärksammas. Förbättringar i inrapportering av data skulle bättre möjliggöra lokal, regional och nationell kvalitetsuppföljning.

SFH ser det som positivt att vårdprogramprocessen utvärderas. Förbättringar att införa är; färre bindande rubriker, kliniskt relevanta kortversioner, snabbare möjligheter till uppdateringar när nya metoder och läkemedel godkänts och framför allt tydligare finansiering av de specialister som skriver vårdprogram. Idag sker vårdprogramarbetet ofta på fritid. Den snabba framväxten av kunskap gör att deltagande i nationella och internationella möten är nödvändig för att specialister inom hematologi och onkologi ska vara uppdaterade så att vårdprogrammen hela tiden hålls relevanta. Det krävs också tydligare riktlinjer och rutiner för fortbildning vid alla hematolog och onkologkliniker när nya versioner av vårdprogram ges ut så att ny kunskap kommer hela landets patienter till godo.

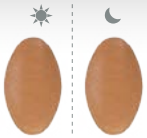
Övergripande kommentar:

SFH hade önskat att styrning av antal specialister, specialistsjuksköterskor, krav på fortbildning för alla personalgrupper och diskussion om arbetsmiljö funnits med i strategin. Personalen är central för en god cancervård.

Ökad tillgänglighet, personcentrering och precisionsmedicin är allt mycket positivt för våra patienter, men kräver tid och kunskap. Den stora prevalensökning som pågår av flera diagnosgrupper kräver också tid, vårdplatser och kunskap. Kloka kliniska val kan ge ett visst stöd i vad som kan prioriteras bort från verksamheterna för att ge utrymme för det nya, men utbildad personal som stannar (dvs med god arbetsmiljö) är essentiell för att kunna bedriva en god cancervård.

CALQUENCE FÖR BEHANDLING AV KLL

- 2:a generationens BTK-hämmare med 6 års uppföljning i 1:a linjen¹
- >80 000 patienter i världen har behandlats med Calquence²
Patienter i kliniska studier inkluderat
- Tillverkas i Södertälje, Sverige³ 
- 1 tablett 2 gånger dagligen⁴



13 x 7,5 mm

Tablett presenterade överens-
stämmer med faktisk storlek.



Scanna för mer
information och
utbildning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Calquence (akalabrutinib) Rx, (F) = 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, som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02, 100 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel. **Varningar och försiktighet:** Kraftiga blödningar inklusive blödningar i centrala nervsystemet och gastrointestinala blödningar, vissa med dödlig utgång, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med obinutuzumab. 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. Senaste översyn av produktresumén: 2024-02-16. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

Referens: 1. Sharman JP et al Blood 2023; 142 (Suppl 1): 633. doi.org/10.1182/blood-2023-174750. 2. Data on File, REF-236261. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 3. Calquence, bipacksedel, fass.se 4. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé www.fass.se.

Rapport från styrelseinternat i Åre

– Vad arbetar styrelsen i SFH med just nu?

Två gånger per år har styrelsen i SFH ett internat, utöver det har vi digitala möten en gång i månaden (minst) och en aldrig sinande mail-korrespondens däremellan. På internaten träffas vi fysiskt, och sitter äntligen i samma rum och arbetar med aktuella frågor, och det gör underverk för produktiviteten. I mars var det Andreas Asklund, vår skattmästares, tur att anordna ett internat i Åre. Utöver långa arbetsdagar bjöd Åre också på soligt vårvinter-väder, vackra fjällvyer och god mat.

De frågor vi fokuserat på denna gång är den nya cancerstrategin, SFH:s remissvar går att läsa i detta nummer av OHE. Huvuddragen i SFH:s svar har varit att påtala hematologins existens jämfört med den större onkologin, den ojämlika tillgången på palliativ vård över landet, att all screening som införs brett måste vara evidensbaserad. Precisionsmedicin ges hög prioritet i den nya cancerstrategin, vilket är vi tycker är viktigt, men precisionsmedicin ställer krav på kontinuerlig fortbildning, och det måste finnas ekonomiska resurser i regionerna för att bekosta fortbildning för såväl klinisk verksamma hematologer som vårdprograms författare. Ökad personcentrering prioriteras också i strategin, även det tycker vi är bra, men det kräver läkartid. Vi måste vara tillräckligt många och ha goda möjligheter till fortbildning, för att kunna ge våra patienter god och högkvalitativ vård.

Vi planerar en inventering av antalet kliniskt verksamma hematologer inom hematologi och ST-läkare i hematologi, där en enkät kommer att mailas ut till läkarchefen och/eller verksamhetschefer runt om i landet, både avseende antal och åldersfördelning. Vi vet att prevalensen av patienter med hematologiska diagnoser ökar snabbt, både på grund av en allt äldre befolkning men framför allt på grund av bättre behandlingar som förlänger överlevnaden för våra patienter. För att säkra vår framtida arbetsmiljö och arbetsbelastning, och se till att vi räcker till för våra patienter, behöver vi kunna påtala hur många vi är och hur många vi förväntas behöva vara. Kompetensförsörjning och dimensionering av ST-tjänster är regionernas ansvar, men vår känsla är att regionernas överblick över läget är otillräcklig, och att vi som profession kan ha en annan blick framåt. Vi är måna om att få en hög svarsfrekvens, för att resultaten ska bli så användbara som möjligt.

Andra uppgifter i styrelsearbetet är att stämma av med fortbildningsutskottet angående årets Hematologidagar, som i höst går i Örebro. Vi har därför löpande möten med Magdalena Kättström, som är ordförande i fortbildningsutskottet, som har planerat ett mycket spännande program. Styrelsen ansvarar också för några punkter, läkarlunchen på onsdagen, årsmötet och medlemmarnas halvtimme. Vi ser mycket fram emot dessa dagar, och hoppas på god uppslutning.

Vi fick också en rapport från vår relativt nyvalda fackliga representant, Johanna Borg Bruchfeld, som varit på läkarförbundets representantmöte, denna kan du läsa i detta nummer av OHE. Vi har också haft ett möte med OHEs redaktör Jan Samuelsson kring innehållet i OHE, där serien kring sjukhuskonst fortsätter och ett ny spännande inslag där Jannes intensiva vetenskapliga bevakning kommer intensifieras ytterligare. Vi går också igenom föreningens ekonomi, stipendier, inkomna remisser utöver ovan nämnda cancerstrategi, ST-kurser och utbildning, fortbildning för specialister, förtroendeposter, mm.

Angående stipendier vill vi redan nu flagga för att vi inte kommer att ha samma möjlighet att prioritera ASH-stipendier som tidigare år. De som vill åka till ASH uppmanas att se sig om efter andra stipendier. Vi har valt att fokusera på stipendier till EHA, av ekonomiska och miljömässiga skäl, och vi kan på det sättet ge fler medlemmar möjlighet att åka på en konferens. Vi vill också uppmärksamma er på att vi nu har ett samarbete med ESH, som ger SFH:s medlemmar 20 % rabatt på konferensavgiften.

Har du åsikter, förslag eller idéer om vad SFH ska arbeta med, eller kring vad du vill läsa eller skriva om i OHE, hör av dig!

Anna Ravn Landtblom

Två års överlevnadsvinst med DARZALEX[®] + Rd* vs. Rd vid 7,5 års medianuppföljning.^{1,a}

En median **totalöverlevnad (OS)^a** på

7,5 år vs. **5,3 år**

DARZALEX[®] + Rd

Enbart Rd

HR: 0,67; 95% KI: 0,55–0,82; p<0,0001.

Nyligen diagnostiserat multipelt myelom hos patienter
som inte är lämpliga för stamcellstransplantation och
som får behandling till sjukdomsprogression.^{1,2,c}

**44% av patienterna i ITT-populationen var 75 år eller
äldre.^{1,2,b} 18% av alla patienter var 80 år eller äldre.^{3,b}**

* R = lenalidomid; d = dexametason.¹

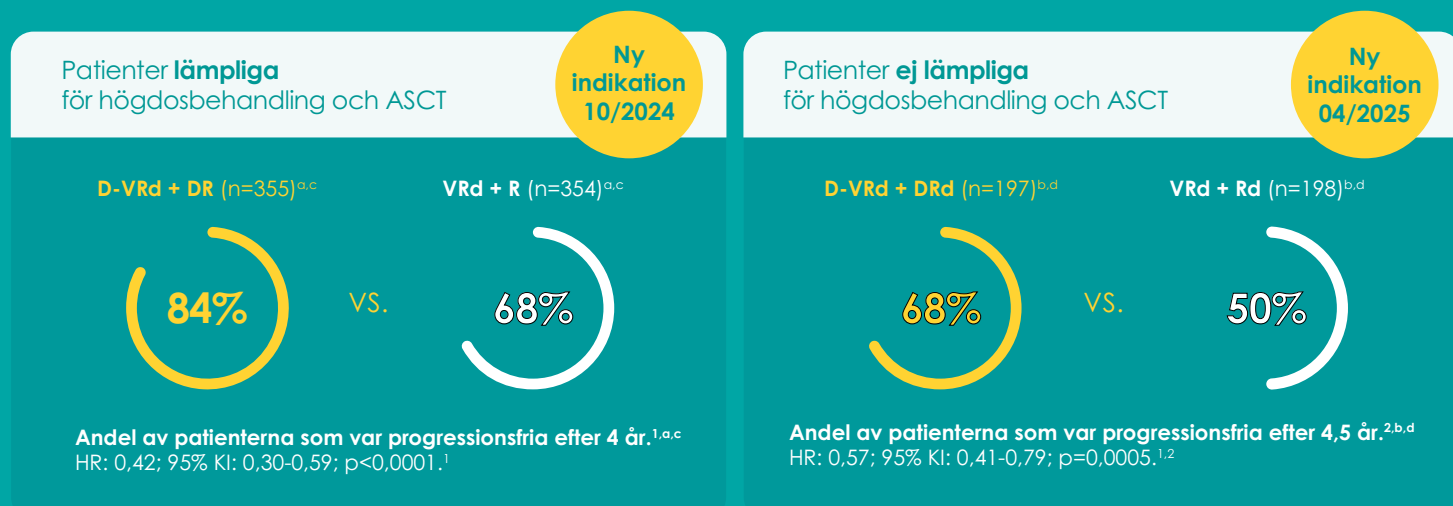
a. Efter en medianuppföljning på 89,3 månader var den finala mediana överlevnaden (OS) för DARZALEX[®] plus Rd: 90,3 månader (7,5 år) jämfört med 64,1 månader (5,3 år) med enbart Rd (HR: 0,67; 95% KI: 0,55–0,82; p<0,0001); Efter en medianuppföljning på 64 månader var den progressionsfria överlevnaden (PFS) 61,9 månader i DRd-armen och 34,4 månader i Rd-armen (HR: 0,55; 95% KI: 0,45–0,67), där PFS var primärt effektmått.^{1,2} **b.** 75 år eller äldre (n=321 av 737)^{1,2} och över 80 år (n=137 av 737).³ **c.** Behandlingen fortsatte i båda armarna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.^{1,2}

Referenser: 1. Thierry, et al. Abstract: P968, Poster Presentation, EHA June 13, 2024. Title: Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. 2. DARZALEX[®] (daratumumab) produktresumé 04/2025, www.fass.se. 3. Thierry, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Nature Leukemia (2022) 36:1066–1077.

DARZALEX[®] (daratumumab), R, EF, L01FC01. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, CD38 (Differentieringskluster 38) hämmare. **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 (DRd) eller med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är indicerat med bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd, enbart subkutan administrering) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom. DARZALEX är indicerat i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), eller bortezomib och dexametason (DVRd), för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason (DPd) för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid samt 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 även indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. DARZALEX är indicerat i kombination med cyklofosfamid, bortezomib och dexametason (DCVd) 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 ges, se produktresumé 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), se produktresumé. DARZALEX-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med DARZALEX inleds. DARZALEX kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen. Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresumé. DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med DARZALEX och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod. **Pris:** DARZALEX ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation samt information kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 04/2025. **Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige.** www.innovativemedicine.jnj.com/sweden. CP-515608

DARZALEX[®] + VRd visar en förlängd PFS för patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom

– oavsett om de planeras för högdosbehandling/ASCT eller inte^{1,2,a,b}



D-VRd: DARZALEX[®] (daratumumab) (D) + bortezomib (V) + lenalidomid (R) + dexametason (d). PFS: progressionsfri överlevnad.
ASCT: autolog stamcellstransplantation.

- Med en medianuppföljning på 47,5 månader visade den primära analysen av PFS i PERSEUS-studien en förbättring av PFS i D-VRd-armen jämfört med VRd-armen (HR: 0,42; 95% KI: 0,30; 0,59; p<0,0001). Medianvärdet för PFS uppnåddes inte i någon av armarna.¹
- Vid en medianuppföljning på 58,7 månader uppnåddes det primära effektmåttet i CEPHEUS-studien, en övergripande MRD-negativitet (10⁻⁵), hos 60,9% av patienterna som fick D-VRd och 39,4% hos patienterna som fick VRd (oddsratio 2,37; 95% KI: 1,58-3,55; p<0,0001). Andelen patienter som uppnådde ihållande MRD-negativitet på ≥12 månader nästan fördubblades med D-VRd vs. VRd (48,7% vs. 26,3%; oddsratio 2,63; 95% KI: 1,73-4,00; p<0,0001). Median PFS nåddes inte för D-VRd vs. 52,6 månader för VRd (HR: 0,57; 95% KI: 0,41-0,79; p<0,0005), där PFS var ett sekundärt effektmått.²
- Patienter behandlades med D-VRd följt av underhållsbehandling med DR tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, alternativt VRd följt av R. Denna studie inkluderar uppdelning utifrån MRD-negativitet eller MRD-positivitet. Patienter som uppnådde MRD-negativitet som var ihållande i 12 månader och som hade underhållsbehandlats i minst 24 månader avbröt behandlingen med DARZALEX[®] subkutan administrering (1 800 mg).¹
- I CEPHEUS-studien behandlades patienter med D-VRd följt av DRd tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, alternativt VRd följt av Rd.^{1,2}

Referenser: 1. DARZALEX[®] (daratumumab) produktresumé 04/2025, www.fass.se. 2. Usmani SZ, et al. *Nat Med*. Publicerad online 5 februari 2025.

DARZALEX[®] (daratumumab), R, EF, L01FC01. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, CD38 (Differentieringskluster 38) hämmare. **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 (DRd) eller med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är indicerat med bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd, enbart subkutan administrering) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom. DARZALEX är indicerat i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), eller bortezomib och dexametason (DVRd), för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason (DPd) för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid samt 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 även indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. DARZALEX är indicerat i kombination med cyklofosfamid, bortezomib och dexametason (DCVd) 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 ges, se produktresumé 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), se produktresumé. DARZALEX-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med DARZALEX inleds. DARZALEX kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen. Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresumé. DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med DARZALEX och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod. **Pris:** DARZALEX ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation samt information kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 04/2025. **Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige.** www.innovativemedicine.jnj.com/sweden. CP-515608



Ny facklig representant SFH och rapport från specialistföreningarnas representantskap

Jag fick i höstas förfrågan om att bli ny facklig representant för Svensk Förening för Hematologi och tackade ja! Jag heter Johanna Borg Bruchfeld och är i slutet av min ST i hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset. Min fackliga bana började som styrelseledamot i SYLF Dalarna under AT i Falun. Har därefter varit lokalt fackligt ombud och skyddsombud på hematologen på Karolinska i ett par år nu.

Frågor kring arbetsmiljö intresserar mig mycket. Med tanke på all den tid och energi de flesta av oss spenderar på jobbet så är det så viktigt att vi får förutsättningar att må bra och utvecklas där. I arbetslivet ställs höga krav på prestation, ofta i kombination med ganska liten flexibilitet. Detta trots att vi alla är individer med olika behov och under olika skeenden i livet utanför jobbet. Jag har nyligen läst en bok som heter "Självmedkänsla på jobbet" av psykologen Sofia Viotti som berör många av de ohjälpsamma mönster man utifrån sina tidigare erfarenheter kan hamna i på jobbet (t ex svårigheter att sätta gränser, att vara för självkritisk, svårigheter att variera tempot och hitta återhämtning under dagen) och hur man kan jobba med att bryta dem. Rekommenderas varmt!

Den 20 mars var jag och representerade SFH på specialistföreningarnas representantskap, vilket är ett möte som anordnas via Sveriges läkarförbund två gånger om året. Det ska vara en chans för specialistföreningarna att få uppdateringar angående aktuella frågor inom Läkarförbundet och få möjlighet att utöva inflytande över olika beslut. Tänkte kort sammanfatta vilka frågor som diskuterades vid detta möte.

En punkt gällde fortbildning. Sverige är tydligen ett av få länder i EU där det inte finns någon reglering kring fortbildning av vårdpersonal. Det pågår just

nu en utredning av detta via Socialdepartementet. Inom hematologi är detta ytterst relevant eftersom det händer så mycket inom diagnostik och behandling och det är svårt att hålla sig uppdaterad om man inte får tid för detta i arbetet. I praktiken är det nog många som tillägnar sig den mesta fortbildningen på fritiden (lunch, kvällar, helger etc), vilket inte borde vara praxis. Vi fick också veta att Lipus håller på att utveckla ett koncept med granskning av fortbildning för specialister ute på klinikerna, likt SPUR-inspektionerna men lite mindre formellt. Kan vara något att hålla utkik efter!

Vi fick även veta att det pågår ett projekt via Socialstyrelsen där man inom vissa specialiteter vill införa en obligatorisk randning i primärvården under ST, i en ambition att främja "nära vård". Det föreslås bland annat gälla ST i Internmedicin, vilket ju många ST-läkare i hematologi gör. Denna fråga behöver bevakas från fackligt håll samt av specialitetsföreningarna. Många upplever nog att det redan nu är svårt att hinna med alla moment under en ST och det är lite oklart vilka läromål som skulle uppnås i primärvård (som dessutom är olika utformad beroende på var i landet man befinner sig). Däremot är det såklart viktigt att på olika sätt främja samarbetet mellan primärvård och slutenvård.

Vi pratade även en del om bastjänstgöring (BT) som ju redan finns för läkare utbildade utanför Sverige

och där den första kullen studenter från svenska lärosäten som behöver göra BT kommer ta examen i juni 2027. Läkarförbundet driver på att man inom regionerna ska utnyttja de här två kvarvarande åren till att få till en bra organisation för BT så att man kan ta emot alla dessa studenter. Risken är annars att det blir en ny flaskhals för läkare under utbildning. BT kan antingen göras separat eller som en integrerad del av ST och ska vara max 12 månader lång med placeringar inom akut sjukvård och primärvård. Vi får se hur utvecklingen blir, men kanske kommer vi snart gå mot en verklighet där vi inte har så många vikarierande underläkare i vården. Det innebär ju framför allt en förbättrad trygghet för läkare tidigt i karriären, men samtidigt en utmaning för kliniker som vant sig vid att ha alla dessa underläkare på avdelningarna och akuten. Arbetsgivare har även haft möjlighet att genom vikariat kunna "prova på" underläkaren innan en eventuell ST (och vice versa för den delen). Det kommer förstås fortfarande finnas möjlighet att göra det med provanställningar. Kanske kan man inspireras av Island där man inte tillgodoräknar någon arbetad tid innan BT eller ST, vilket vi fick höra om i en presentation av studierektorer därifrån. De införde BT redan

år 2021 och upplever att det fungerar bra som introduktionstjänst både för studenter som studerat utomlands och på Island och de jobbar mycket med att anpassa placeringarna och utbildningsmomenten utifrån läkarens individuella behov.

På höstens möte ska man bland annat lyfta frågor kring kompetensförsörjning av specialister. Hematologi är ju en bristspecialitet och man kan tycka att det borde finnas ett nationellt intresse av att undersöka hur många hematologer vi behöver vara nu och i framtiden. Med tanke på de mer och mer avancerade behandlingarna och att våra patienter lever längre med sina sjukdomar, så kommer vi ju behöva vara betydligt flera i framtiden. Jag tror också en ny arbetskultur håller på att växa fram där man inte kommer att acceptera att arbeta all den övertid som många av våra kollegor gjort, ofta på bekostnad av privatliv och hälsa.

Hör gärna av er om ni har någon annan brinnande facklig fråga som ni tycker att vi borde arbeta med inom SFH!

Johanna Borg Bruchfeld
johanna.borg.bruchfeld@regionstockholm.se

BLINCYTO® (blinatumomab) är nu godkänd för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad pre-B-cells ALL i konsolideringsfasen.

Beställ den uppdaterade patientinformationen och annat tryckt material:



08-695 11 00. www.amgen.se



BLINCYTO® (blinatumomab) Rx, EF, ATC-kod: L01FX07. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga monoklonala antikroppar och Antikroppsläkemedelskonjugat. Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning 38,5 mikrog. Indikationer: BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med CD19-positiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Patienter med Philadelphiakromosompositiv pre-B-cells ALL ska ha genomgått misslyckad behandling med minst 2 tyrosinkinashämmare (TKI:er) och inte ha några andra behandlingsalternativ. BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen. BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 månad eller äldre med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 månad eller äldre vid första recidiv av Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv högrisk pre-B-cells ALL som del av konsolideringsbehandlingen. BLINCYTO är indicerat som monoterapi som en del av konsolideringsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL. Varning och försiktighet: Neurologiska biverkningar inklusive immuneffektorcell associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Infektioner. Cytokinfrysättningssyndrom. Tumorlyssyndrom. Kontraindikationer: Amning. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Datum för översyn av produktresumén: Mars 2025. För fullständig information läs produktresumén på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation.

SWE-103-0425-80003 | April 2025

REKOMMENDERAS NU AV NT-RÅDET¹

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

Att ELREXFIO kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

Förutsatt att:

- dosering/utglesning av ELREXFIO sker i enlighet med rekommendation från vårdprogramgruppen för multipelt myelom
- regionerna ansvarar för att de patienter som behandlas med ELREXFIO registreras så att insättning, behandlingsfrekvens och dos kan följas upp

UPPTÄCK DJUPA OCH LÅNGVARIGA BEHANDLINGSSVAR²

Djupa svar definierat som $\geq$ CR, långvarigt behandlingssvar definierat som svarsduration (DoR)³

Primärt effektmått objektiv svarsfrekvens (ORR)²

I studien MagnetisMM-3 var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) 61%, $n=75/123$ (95% KI 51,8;69,6). Medianuppföljningen 15,2 månader (intervall: 2,4-24,2).²

35,8%, $n=44/123$ (95% KI 27,3;44,9) uppnådde komplett remission (CR) + stringent komplett remission (sCR)²

ORR uppnåddes i 75 av 123 patienter, utav dessa var svarsdurationen (DoR) 70,8%: (95% KI 58,2; 80,2) vid 15 månaders uppföljning.²

ELREXFIO® (elranatamab), L01FX, 40 mg/ml injektionsvätska, lösning (subkutan injektion).

En injektionsflaska 44 mg innehåller 1,1 ml elranatamab, en injektionsflaska 76 mg elranatamab innehåller 1,9 ml elranatamab, Rx, EF. **Indikation:** ELREXFIO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot elranatamab eller något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Cytokinfrysättningsyndrom (CRS), inklusive livshotande eller dödliga reaktioner, kan förekomma hos patienter som får ELREXFIO. Kliniska tecken och symptom på CRS kan inkludera, men är inte begränsat till hypoxi, frossa, hypotension, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. För att minska risken för CRS ska behandlingen inledas enligt ett upptrappningsschema och patienterna övervakas efter administrering och förbehandlingsläkemedel ska administreras före de tre första doserna. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, kan förekomma efter behandling med ELREXFIO. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Infektion/reakivering av cytomegalovirus (CMV) är en vanlig biverkan. Neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte inom 4 veckor före den första dosen av ELREXFIO och under behandlingen med ELREXFIO. ELREXFIO rekommenderas inte för användning under graviditet eller amning. ELREXFIO har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

▼ 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Datum för översyn av produktresumén: 04/2025. För ytterligare information, se www.fass.se

Pfizer AB, www.pfizer.se

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna avseende, ELREXFIO (elranatamab), publicerat 2024-06-14, <https://samverkanlakemedel.se/download/18.165c6f351900ff10197e04/1718341468454/Elrefxio%20RRMM%202024-06-14.pdf> 2. Produktresumé ELREXFIO, Pfizer AB, www.fass.se 3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6



**ESH is pleased to offer SFH Members
a 20% discount on all its Conferences
#ESHCONFERENCES – www.esh.org**



Ska du åka på möte organiserat av European School of Hematology?

Planerar du att åka på möte organiserat av European School of Hematology (ESH)? – Då har vi en glad nyhet att berätta: SFH har numer ett samarbetsavtal med ESH som innebär att våra medlemmar får 20 % rabatt på anmälningsavgift till ESH möten. Rabatten gäller vid anmälan from idag (1/5 2025).

ESH är en icke vinstdrivande organisation som sedan 1985 ordnar hematologiska möten av två huvudtyper; "Translational research conference" och "How to diagnose and treat ...". Det brukar vara 2-3 dagarsmöten i mindre format (200-500 deltagare) som berör ett hematologiskt ämnesområde tex MPN, CAR-T eller KLL och dessa möten har då antingen en inriktning mot translationell forskning eller ett mer praktiskt kliniskt fokus. ESH-möten passar såväl för sen ST, specialist i hematologi som för forskare som vill presentera sitt arbete. Föreläsarna brukar vara välkända hematologer och mötena håller hög kvalitet, det ämnesfokuserade och mindre formatet gör troligen nätverkande enklare. Det enda möte jag hittills deltagit på (KML, translationell forskning) var mycket bra. Jag har upprepade gånger blivit rekommenderad det translationella mötet om AML men ännu inte kommit iväg.

Vad innebär samarbetsavtalet? Jo, att SFH på vår hemsida sprider information om ESH möten, vilket vi tidigare redan gjort, mot att medlemmar i SFH får 20 % rabatt på anmälningsavgiften till ESH möten. Bra deal tyckte styrelsen och slog till.

**Glöm inte att använda fortbildningsverktyget
inför ditt medarbetarsamtal.**

EN VÄG FRAMÅT I BEHANDLING AV KLL¹

- BTK-hämmaren som visat signifikant bättre PFS vs ibrutinib vid behandling av R/R KLL²
- Lägre frekvens av behandlingsavbrott vid R/R KLL till följd av kardiologiska biverkningar vs ibrutinib^{1,2}



* Vid en medianuppföljning på 29,6 månader var Brukinsa[®] överlägsen ibrutinib med avseende på prövare bedömd PFS (87 vs. 118 förekomster av sjukdomsprogression eller död; riskkvot, 0,65; 95 % konfidensintervall [CI], 0,49 till 0,86; P = 0,0024).^{1,2}

[†] Antal behandlingsavbrott till följd av kardiologiska biverkningar. Brukinsa[®]: 1 patient (0,3%, n=324); ibrutinib: 14 patienter (4,3%, n=324)²

R/R = Relapsed/Refractory; KLL = Kronisk Lymfatisk Leukemi; BTK = Bruton's Tyrosine Kinase; PFS = Progression Free Survival

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, hårda kapslar. Rx. (F) Subventioneras endast för vuxna patienter för 1) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation, 2) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV, samt 3) behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. ATC-kod: L01EL03. Antineoplastiska medel, Brutons tyrosinkinashämmare. **Indikation:** BRUKINSA som monoterapi är avsett för 1) behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som fått minst en tidigare behandling, eller för första linjens behandling av patienter som är olämpliga för kemo-immunterapi, 2) behandling av vuxna patienter med marginalzonslymfom (MZL) som fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling, 3) behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 4) Brukinsa i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med refraktärt eller recidiverande follikulärt lymfom (FL) som har fått minst två tidigare systemiska behandlingar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Allvarliga och fatala blödningshändelser har förekommit. Antitrombotiska läkemedel kan öka risken för blödning. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på blödning och för kontroll av blodvärden. Fatala och icke-fatala infektioner samt opportunistiska infektioner har förekommit. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positiv hepatit B-serologi. Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter. Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och äldre (≥ 65 år). Övervaka för tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod när de använder Brukinsa. **Graviditet och amning:** Ej rekommenderat under graviditet. Amning ska avbrytas under behandling med Brukinsa. **För ytterligare information och pris se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén:** 2023-11-15. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Beigene Sweden AB, Gävlegatan 16, 113 30 Stockholm. Tel: 0200 810 337.

Referenser: 1. SPC Brukinsa. 2. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak, M. et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;26;388(4):319-332.

Hema hos 5 frågor till...



Viktor Antonsson
ST-läkare
Västmanlands sjukhus Västerås



Agnes Bratt
Specialistläkare
Mora lasarett

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En AML-patient på avdelningen, jag fick ge glada besked och sen pratade vi mest golf.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Det som fick mig att få upp ögonen för hematologi var den sista kursen jag gick på läkarprogrammet. En studentvald kurs i hematologi i Huddinge som var den bästa kursen jag har gått.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Det är givetvis många men min tidigare chef och internmedicinhandledare Johan Saaw har påverkat mig mycket på många sätt.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag tror vi har genterapi för några av våra vanligaste medfödda hematologiska sjukdomar. Jag tror generellt att vi kommer gå mot mer målstyrda och mindre biverkningstunga terapier.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Allt! Att få diagnostisera ovanliga och svåra diagnoser. Att få se hur M-komponenten kan sjunka med

Vilken var den senaste patienten du träffade?

En 75-årig kvinna med högrisk-MDS som behandlats framgångsrikt med Azacitidin i snart ett års tid men nu drabbats av nytillkommen pancytopeni. Jag tog ett benmärgsprov för att ta reda på om det rör sig om behandlingssvikt alternativt benmärgstox av behandlingen.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Min första handledare när jag började som ST på medicinkliniken i Mora var internmedicinare och hematolog (Helene Kviele). Hon introducerade mig tidigare till hematologin och var väldigt engagerad och inspirerande vilket även gjorde mig intresserad. Jobbet som hematolog är meningsfullt varje dag. Jag tycker om att sätta mig in i knepiga patientfall, driva utredningar för att komma fram till diagnos och lämplig behandling och att därefter få följa patienterna under många år.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Oj, det är många fantastiska kollegor och handledare som jag jobbat med genom åren. Kan inte bara välja en. Om jag får välja 4 stycket tar jag

95 % på några veckors behandling. Att få hjälpa patienter med vård i livet slut.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

För mig är det nog ödmjukhet. Ödmjukhet till all medicinsk forskning och kunskap. Ödmjukhet till att få med alla nyanser när man ska optimera en patients behandling. Ödmjukhet för att hur mycket rätt man gör kan det ändå bli fel (och ibland tvärt om).

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Först och främst andas en stund. Sen skulle jag nog spendera mer tid med barnen, spela golf, sova i tält och när jag saknade läkaryrket skulle jag ta extra hand om spelarna i idrottslagen jag är engagerad i.

Har du något råd till en kollega som är helt ny i yrket?

Det finns jättebra vårdprogram, sfhem.se är din bästa vän i hemadjungeln.

Vem skulle du helst vilja ta en (sfhem-)kopp kaffe tillsammans med?

Martin Höglund, vi har aldrig träffats men när jag konsulterar Martin på telefon känns det som att jag blir ett snäpp klokare varje gång. Jag tror det skulle vara en trevlig kopp kaffe.

mina gamla handledare Helene Kviele och Roland Karlsson på medicinkliniken i Mora som kunde allt, min fantastiska handledare Mats Engström på hematologen St Görans och min nuvarande kloka och trevliga kollega Nicole Engel i Mora.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Förhoppningsvis har även vi på småsjukhusen uti i landet möjlighet att ge bispecifika antikroppar och annan mer avancerad immunologisk behandling.

Samtidigt kommer vi behöva jobba mer med prioriteringar och kloka kliniska val då ekonomin kommer vara begränsande. Troligen kommer hembehandling vara mer utbrett.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att det händer saker hela tiden och man måste vara uppdaterad på alla nya fantastiska behandlingar.

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Se helheten och individualisera, vara noggrann och kunna kommunicera bra med patienter och kollegor.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Då tar jag med mig min familj och åker till Indonesien och badar och snorklar på korallreven.

Har du något råd till en kollega som är helt ny i yrket?

Det är svårt i början med hematologi. Man har liksom ingen "general knowledge" från AT såsom man har med tex kardiologi. Det är mycket förkortningar och man blir helt snurrig. Men ta det bara lugnt så kommer man in i det och då är det jättekul och spännande!

Vem skulle du helst vilja ta en (sfhem-)kopp kaffe tillsammans med?

Jag skulle gärna ta en fika med mina gamla kära kollegor på hematologen på St Görans sjukhus.

**Vill du ha ett ex av OHE till din klinik?
Maila mig på maria@profilera.se så ordnar jag det.**

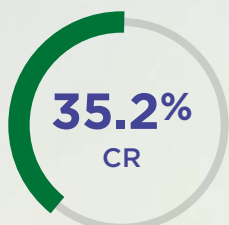
Rekommenderas av NT-rådet

NT-rådets rekommendation till regionerna är:
att Columvi kan användas för behandling
av vuxna patienter med recidiverande eller
refraktärt (R/R) diffust storcelligt B-cellslymfom
(DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer
av systemisk behandling.^{1,2}



För mer information
om Columvi

<https://go.roche.com/columvi-ohe-2025>



Komplett
respons (CR)²

n=38/108. 95% KI [26,24; 44,96]



Mediantid till första
kompleta respons²

95% KI [41, 47]



Varje cykel varar
i 21 dagar²

Referenser:

1. NT-rådets senaste rekommendationer (2025-03-28), samverkanlakemedel.se 2. COLUMVI Produktresumé 10 april 2025.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation.

COLUMVI ▼ (glofitamab), 2,5 mg och 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Humaniserad bispecifik monoklonal CD20/CD3-antikropp**. L01FX (Rx, EF). **Indikationer:** COLUMVI i kombination med gemcitabin och oxaliplatin är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT). COLUMVI som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot obinutuzumab, eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Varningar och försiktighet:** För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Cytokinfrysättningssyndrom (CRS), immuneffektcellsassocierat neurotoxiskt syndrom (ICANS), allvarliga infektioner, tumörexacerbation, tumörlyssyndrom (TLS) och vaccination. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se.

Datum för översyn av produktresumén: 2025-04-10.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com.

Nationell Högspecialiserad Vård

inom Koagulationssjukdomar

Socialstyrelsen har nyligen tilldelat Karolinska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Skånes Universitetssjukhus uppdraget att tillhandahålla Nationell Högspecialiserad Vård (NHV) inom koagulationssjukdomar. Detta uppdrag innebär att dessa enheter kommer att ansvara för behandling av patienter med både medfödda blödningssjukdomar, förvärvad hemofili och von Willebrands sjukdom samt avancerad venös trombosssjukdom hos barn.

Vad innebär Nationell Högspecialiserad Vård?

Nationell Högspecialiserad Vård omfattar sjukdomstillstånd som är sällsynta, i behov av komplex vård och multidisciplinär kompetens. Denna typ av vård får bedrivas vid som mest fem enheter i landet. Det övergripande syftet med NHV är att förbättra både vårdens kvalitet och patientsäkerheten för de berörda patienterna, samtidigt som de nationella resurserna används på ett mer hållbart och kostnadseffektivt sätt. Genom att koncentrera dessa behandlingsområden till ett fåtal vårdenheter, kan dessa upprätthålla en hög nivå av kompetens och erbjuda avancerade behandlingsmetoder som annars skulle vara svåra att tillhandahålla på flera olika sjukhus.

Multidisciplinärt arbetssätt vid vård av blödningssjukdomar

Behandlingen av patienter med medfödda blödningssjukdomar, såsom hemofili och andra koagulationsrubbningar, är komplex och bygger på samarbete mellan olika yrkeskategorier. Hematologer, eller andra läkare specialiserade på blödningssjukdomar, specialutbildade sjuksköterskor, fysioterapeuter och ortopedier arbetar tillsammans i ett tvärvetenskapligt nära team för att ge varje patient en individanpassad vård. Koagulationslaboratoriet samt hemofili-DNA-laboratoriet erbjuder specialiserade analyser, avgörande för att ställa rätt diagnos och anpassa behandlingen till varje individs behov.

Uppdragets omfattning

Uppdraget för Nationell Högspecialiserad Vård inom koagulationssjukdomar innefattar tillstånden:

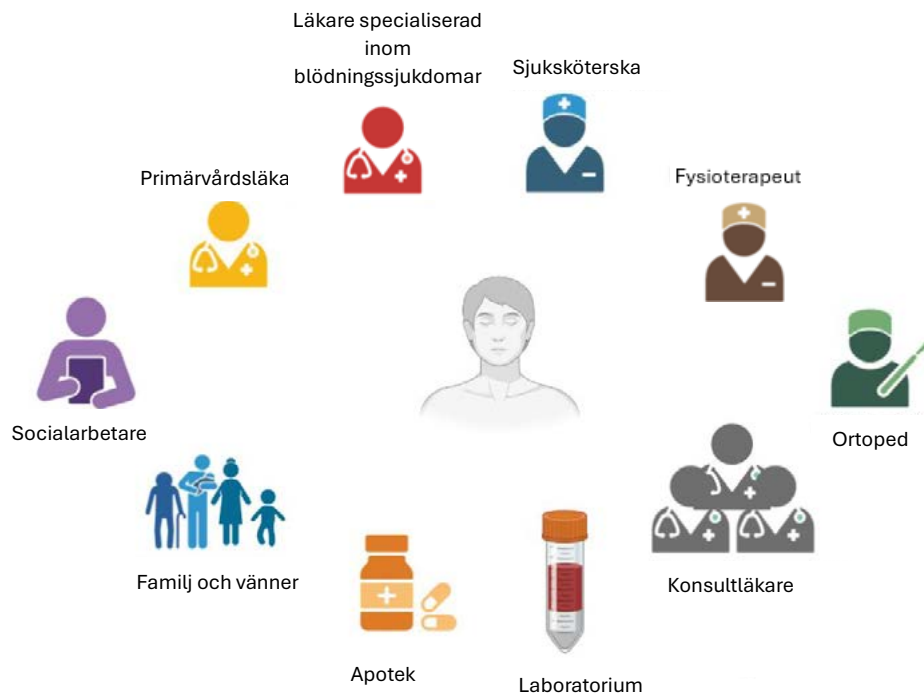
- Medfödda blödningssjukdomar, exempelvis hemofili A och B samt andra medfödda koagulationsfaktorbrister med svår blödningsfenotyp. Detta inkluderar även svårare former av von Willebrands sjukdom (typ III, II samt typ I med svår blödningsfenotyp eller där behandling med koagulationsfaktorkoncentrat kan bli aktuell) samt allvarliga trombocytfunktionsrubbningar.
- För dessa patienter ingår i NHV-uppdraget bland annat verifiering av diagnos, klinisk bedömning samt behandling. Det är också en central del av uppdraget att koordinera och säkerställa att förberedelser inför både akut och lågriskkirurgi sker i samråd med ett NHV-center. Vad gäller elektiv högriskkirurgi ska dessa ingrepp utföras vid ett NHV-center.
Förvärvad hemofili och von Willebrands sjukdom där utredning, behandling och långsiktig uppföljning ska ske i samråd med NHV-enheter.
- Avancerad venös trombosssjukdom hos barn.

Förändringar från och med den 1e september 2025

Det nya uppdraget träder i kraft den 1e september 2025, vilket samtidigt innebär att enheter som inte tilldelats uppdraget inte längre kommer att få bedriva den här typen av vård. Vad gäller basal blödningsutredning eller utredning av milda blödningssymtom behöver detta inte genomföras vid en nationell högspecialiserad vårdenhet. Mild von Willebrands sjukdom, där inga uttalade blödningsbesvär förekommer, behöver inte heller rutinmässigt handläggas vid dessa enheter. De enheter som tilldelats uppdraget kommer istället i de här fallen att fungera som en nationell resurs som kan tillhandahålla laboriemetoder och kunskap för att säkerställa diagnos, upprätta individuella

behandlingsplaner samt bidra till kunskapsspridning och utbildning.

Kristina Kihlberg
Skånes universitetssjukhus



Multidisciplinärt team vid vård av medfödda blödningssjukdomar.
Skapad med BioRender.com

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Erika Diklev, Stockholm, Ionel Rosu, Stockholm. Associerade: Stéphanie Björknesjö, Janssen, Trine Steensen Møller, Servier Ansökan om

medlemskap görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/ Adressändringar maila maria@profilera.se.

NOW APPROVED IN NON-TRANSPLANT NDMM¹

WHEN **SARCLISA** TAKES
ON MULTIPLE MYELOMA, IT'S

DATA vs MYELOMA

63%
OF PATIENTS
PROGRESSION-FREE
AT 5 YEARS^{2*}

The first anti-CD38 + VRd therapy
in non-transplant newly diagnosed
multiple myeloma patients^{1,3}

SARCLISA is indicated in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, for the treatment of adult patients with newly diagnosed active multiple myeloma who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).

*SARCLISA + VRd mPFS NR at interim analysis of 60 months vs 54 months for VRd alone (HR=0.596 [98.5% CI: 0.41, 0.88]; $P<0.001$).¹²

Primary endpoint: PFS (patients alive and progression-free).²

mPFS=median progression-free survival; NDMM=newly diagnosed multiple myeloma; NR=not reached; PFS=progression-free survival; VRd=bortezomib, lenalidomide, dexamethasone.

References: 1. Sarclisa SmPC. Jan 20, 2025. 2. Facon T et al. N Engl J Med. 2024;391(17):1597-1609 3. Darzalex SmPC, 2024.

SARCLISA® (isatuximab) 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx, EF ATC-kod: L01FC02. **Indikation:** Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen, och i kombination med karfilzomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling samt i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. **Dosering:** Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i kombination med pomalidomid och dexametason, i kombination med karfilzomib och dexametason eller i kombination med bortezomib, lenalidomid 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, tumörlyssyndrom och ökad infektionskänslighet kan förekomma. Läkare bör noggrant utvärdera patienter före och efter behandling för förekomst av SPM och påbörja behandling om krävs. 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: 01/2025. MAT-SE-2500012 (v 1.0) Jan 2025.

sanofi

www.sanofi.se


SARCLISA®
(isatuximab)

MAT-SE-25000096 v1.0 03/2025

Upptäckten av APC-resistens

(FV Leiden), den vanligaste ärftliga riskfaktorn för venös blodpropp

Introduktion

Det är idag väl känt att venös trombos är en typisk multifaktoriell sjukdom och patogenesen involverar både genetiska och miljömässiga riskfaktorer. De genetiska riskfaktorerna inkluderar brist på någon av de antikoagulerande proteinerna antitrombin, protein C eller protein S och punktmutationer i generna för faktor V (FV Leiden) eller protrombin (G20210A)^{1,2}. Faktor V (FV)-mutationen medför att aminosyran arginin i position 506 ersätts med en glutamin och därmed går ett av klyvningsställena för aktiverat protein C (APC) i FV förlorat. Det är den vanligaste kända genetiska riskfaktorn för trombos och orsakar resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens), ett tillstånd som vi upptäcktes i mitt laboratorium i slutet av 80-talet. Vi publicerade den första uppsatsen 1993 och detta stimulerade forskningen världen över och flera tusen artiklar har sedan dess publicerats om detta ämne. Analyser för APC-resistens och FV Leiden utförs nu rutinmässigt i laboratorier över hela världen som del i utredningen av venös trombos. Jag har blivit ombedd att skriva en personlig historisk kommentar om upptäckten av APC-resistens, om den tidiga forskningen och de snabba framstegen inom detta område. I de följande avsnitten kommer jag att diskutera hur de molekylära mekanismerna för APC-resistens klargjordes. För dem som inte är bekanta med mekanismerna för blodkoagulation och protein C-systemet kan detta vara utmanande och det kan vara värt att konsultera en översikt i ämnet³⁻⁶.

Vad var det som initierade forskningen?

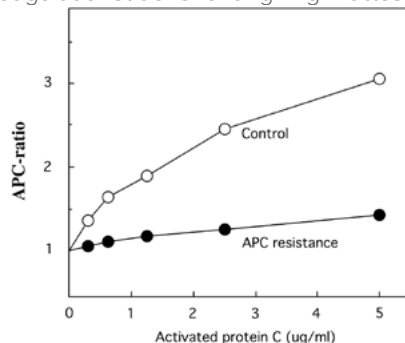
År 1986 blev jag tillfrågad om jag ville arbeta som överläkare vid koagulationsenheten på allmänna sjukhuset i Malmö. Efter att ha tillbringat nästan 10 år med grundforskning om FV och protein C systemet vid institutionen för klinisk kemi var det spännande att exponeras för praktiska frågor relaterade till laboratorieanalys av trombospatienter. Jag kunde snart konstatera att koagulationslaboratoriet hade ganska lite att erbjuda när det gällde att förklara trombossjukdomens genetik. Trots att en stor andel av trombospatienter hade trombos i släkten kunde genetiska riskfaktorer bara påvisas hos mindre än

10 % av fallen⁷. Det var uppenbart att vi behövde lära oss mer om genetiken bakom venös trombos.

En dag på hösten 1986 rådfrågade en av medarbetarna, fru Ing-Marie Persson, mig om resultaten av en funktionell protein C-analys som utvecklats på labbet. Provet kom från en medelålders man som haft flera episoder av trombos. Analysen var komplicerad och inkluderade många steg⁸. Problemet var att olika utspädningar av patientens prov gav olika värden och det gick inte att bestämma ett korrekt värde. Vid låg utspädning blev värdet lågt, medan normalt värde erhöles vid hög utspädning. Vad var det som störde analysen? Då jag hade ägnat så mycket tid åt molekylära detaljer i proteinet C-systemet i min forskning var det en spännande utmaning att ta reda på.

Tidiga experiment

Teoretiskt kunde flera olika mekanismer förklara den observerade effekten och under de följande åren utförde vi många olika experiment när plasma och tid fanns tillgängligt. Jag kunde inte föreställa mig att resultaten från detta enda plasmaproov skulle få en sådan enorm betydelse vilket kan ursäktas att utredningen gick långsamt. Jag ville tidigt undersöka om patientens plasma innehöll en medfödd eller förvärvad hämmare till APC och utvecklade därför en direkt analys där aktiverat protein C (APC) sattes till patientens plasma och koagulationstidens förlängning mättes (Fig. 1).



APC-resistens hos en trombospatient. När APC adderades till plasma från en medelålders man med reciderande trombos resulterade det inte i någon förlängning av koagulationstiden (APC-resistens). När APC däremot tillsattes till normal plasma (kontroll) förlängdes koagulationstiden på ett dosberoende sätt. Modifierad från ref 13

När en kontrollplasma användes blev koagulations-tiden allt längre ju mer APC som tillsattes medan patientens plasma uppvisade okänslighet för APC. Vi myntade begreppet APC-resistens och målet blev nu att utröna den molekylära mekanismen. En möjlig förklaring var att det fanns en hämmare till APC i patientens plasma. Efter en rad experiment kom vi fram till att så inte var fallet. En annan möjlighet var att det var fel på protein S som är en kofaktor till APC. Efter en rad mer eller mindre komplicerade experiment kom vi fram till att så inte var fallet.

Under 1990 gjordes ett uppehåll av projektet då jag blev inbjuden av dr Fletcher B. Taylor Jr. att tillbringa sex månader som gästforskare (Greenberg visiting scholar) vid Oklahoma Medical Research Foundation (OMRF) i Oklahoma City. Det blev en lärorik och spännande tid. Efter att ha återvänt till Malmö blev jag utnämnd till professor i blodkoagulationsforskning vid Lunds universitet och överläkare på koagulationslaboratoriet. Detta gav mig en bra grund för att fortsätta arbetet med APC-resistens och gjorde det även möjligt att testa andra trombospatienter.

APC-resistens ett ärftligt tillstånd

För att få nya blodprover från patienten kontaktade jag hösten 1990 dr Magnus Carlsson på Ryhovs sjukhus i Jönköping som var den remitterande läkaren. En serie experiment inleddes och många märkliga och komplicerade resultat erhöles, av vilka många kunde förklaras först flera år senare. En dag slog det mig att en möjlig förklaring till APC-resistensen var att något av koagulationsproteinerna som APC bryter ner (FVa och FVIIIa) var okänsligt för APC.

För att undersöka om patientens FVa var resistent mot APC använde vi en FXa-baserad FVa analys där patientens plasma blandades med ökande mängder APC. Förlängningen av koagulationstiden blev bara något mindre än för en normal kontrollplasma. Hur var detta möjligt, med tanke på att FV Leiden-mutationen ersätter arginin i position 506 (Arg506) med en glutamin vilket resulterar i förlusten av ett APC-klyvningsställe? Vi har i dag en förklaring tack vare den forskning som Jan Rosing och hans kolleger i Maastricht gjorde. De visade att FXa när det binds till FVa skyddas Arg506-klyvningsstället i FVa mot APC och att protein S endast är en APC-kofaktor för klyvningen på ett annat ställe i FVa, dvs vid Arg306⁹, ¹⁰. De drog slutsatsen att när FVa Leiden är bundet till FXa är det lika känsligt för APC som normalt FVa.

En annan arbetshypotes var att APC-resistens orsakades av en FVIII-mutation som förändrade ett av APC-klyvningsställena. Jag var fascinerad av denna möjlighet eftersom det skulle vara det första fallet där en FVIII-mutation orsakade trombofili snarare än hemofili. Under ett av mina telefonsamtal med dr Carlsson hösten 1990 frågade jag honom om patientens familjehistoria. Dr Carlsson berättade då att patientens äldre bror och en morbror också hade drabbats av flera episoder av trombos. Detta stämde överens med X-kromosombunden trombofili. Vid denna tidpunkt, i januari 1991, närmade sig tidsfristen för inlämning av abstrakts till det XIII:e ISTH-mötet i Amsterdam. Jag skickade in ett abstrakt som accepterades för muntlig presentation som kom att väcka stort intresse¹¹.

Efter ISTH-mötet i början av hösten 1991 fick jag både plasma- och helblodsprover från patientens familj och var redo att jaga mutationen i faktor VIII-genen. Det fanns två möjliga klyvningsställena i FVIII för APC vid positionerna 336 och 526 men endast den första var känd från litteraturen. I Amsterdam hade jag pratat med Dr Philip Fay som gav en utmärkt presentation om struktur-funktionssambanden hos FVIII, och han berättade för mig att 526-klyvningen var viktig för APC-nedbrytningen av FVIIIa. PCR (polymerase chain reaction), en metod vid denna tidpunkt precis hade beskrivits, gjorde det möjligt att undersöka DNA sekvensen som kodar för APC-klyvningsställena i FVIII-genen. Sekvenserna var helt normala hos patienten. Dessutom visade vi med hjälp av en kopplingsstudie med polymorfa markörer för FVIII-genen att patienten och hans drabbade bror hade ärvt olika FVIII-gener från modern. Det var alltså inte FVIII-genen som var orsaken till APC-resistensen.

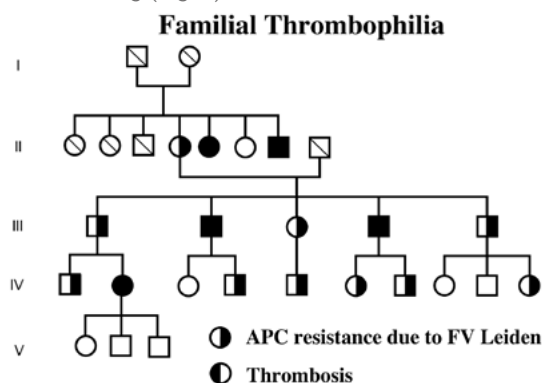
Varför gjorde vi inte samma typ av experiment med FV-genen för att undersöka möjligheten att mutationer i FV genen orsakade APC-resistensen? En orsak var att intronsekvenserna vid denna tidpunkt inte var tillgängliga för primerdesign trots att intron-exon gränserna nyligen hade rapporterats¹². Dessutom var inga polymorfismer kända i FV-genen. En PCR-baserad metod var alltså inte lika lättillgänglig som för FVIII-genen. Dessutom hade jag börjat fundera på en annan spännande möjlighet, den att en tidigare okänd kofaktor till APC, som om den var defekt kunde påverka både FVIIIa- och FVa-nedbrytningarna.

Upptäckten av FV som ny APC-kofaktor vid nedbrytningen av FVIII

I september 1992 sammanfattade jag resultaten från den första familjen med APC-resistens i en artikel,

som publicerades i Proc. Natl. Acad. Sci. USA i februari 1993¹³. Som jag beskrev i artikeln hade vi undersökt många möjliga orsaker men inte den att en mutation i FV-genen förändrade ett av APC-klyvningsställena. Vilken ironi att detta visade sig vara den verkliga orsaken. Min hypotes var i stället att APC-resistens orsakades av en defekt i en tidigare okänd APC-kofaktor. Det intressanta är att det i själva verket är delvis rätt eftersom vårt följande arbete visade att FV fungerar som en APC-kofaktor vid nedbrytningen av FVIIIa och att denna aktivitet är beroende av klyvning vid Arg506^{4,6}. På det sättet försämrar FV-mutationen inte bara FVa-nedbrytningen utan också FVIIIa-nedbrytning.

Det var naturligtvis mycket viktigt att bestämma hur och var resultaten skulle presenteras. Efter en hel del funderande kom jag fram till att Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS) var ett bra val. Det var uppenbart att APC-resistens skulle bli mycket viktigt och en stor fråga under många år framöver. Min farhåga då var att kliniskt orienterade tidskrifter inte skulle se betydelsen av arbetet i detta tidiga skede. Kanske skulle de kräva mer arbete för att visa den allmänna betydelsen av defekten. Så här i efterhand är jag övertygad om att beslutet var rätt. För att få artikeln publicerad i PNAS vände jag mig till professor emeritus Jan Waldenström, som hade varit min lärare på läkarutbildningen, och som var medlem av National Academy of Science i USA. Han läste artikeln med stort intresse och frågade mig sedan om detta bara var ett enstaka sällsynt fall. Jag informerade honom om att min kollega på koagulationsmottagningen dr Peter Svensson just hade hittat två familjer till med APC-resistens. Prof. Waldenström uppmanade mig att ta med dessa släktstudier i uppsatsen, vilket jag också gjorde. Waldenström gjorde också en mycket intressant observation. Han tyckte att det var ganska märkligt att nästan alla familjemedlemmar uppvisade resistens mot APC och han ställde frågan om defekten verkligen var nedärvd som ett autosomalt dominant anlag (Fig. 2).



Den första familjen med APC-resistens. Indexfallet (III:4) led av återkommande trombos och uppvisade uttalad

ACP-resistens. Flera av hans familjemedlemmar hade också haft trombos och uppvisade APC-resistens på grund av FV-mutationen. Modifierad från ref 13

Vi vet nu att de flesta av medlemmarna i denna första familj bär på mutationen i FV-genen. När den första artikeln skickades in insåg jag att jag hade högst ett år på mig att slutföra reningen av den hypotetiska APC-kofaktorn och att karakterisera den molekylära defekten av APC-resistens innan någon annan gjorde det. Denna uppskattning visade sig vara korrekt. Den första artikeln i PNAS publicerades februari 1993.

APC-resistens en mycket vanlig ärftlig riskfaktor för blodpropp, utveckling av APC-resistenstestet

Sommaren 1991 utvecklade vi en enkel screeningteknik för APC-resistens. Vi började med att tillsätta ökande koncentrationer av APC till plasma i en APTT-reaktion. APTT står för aktiverad partiell tromboplastintid och är en mycket använd koagulationsmetod. Till en början var resultaten inte särskilt uppmuntrande eftersom det antikoagulant svaret hos normala kontroller uppvisade ett mycket brett intervall och det var svårt att avgöra vad som var patologiskt lågt. Eftersom familjemedlemmarna konsekvent uppvisade låga värden uppmuntrade jag att fortsätta arbetet. Vi testade några prover från andra trombospatienter och flera av dem svarade dåligt på APC, vilket övertygade mig om att en screeninganalys baserad på APC/APTT-metoden möjligen skulle kunna utvecklas. Det som gjorde analysproceduren riktigt enkel var att APC kunde inkluderas direkt i kalciumkloridlösningen, det slutliga reagenset i APTT-reaktionen. APC-resistenstestet visade sig vara känsligt för olika faktorer såsom valet av APTT-reagens, APC-koncentrationen, provhanteringen och instrumenteringen, men när alla dessa variabler hölls under strikt standardiserade förhållanden fungerade analysen bra.

Screening av trombospatienter för APC-resistens

I september 1991 var APC-resistenstestet klart att användas och alla prover som anlände till koagulationslaboratoriet testades. En stor variation i APC-svar sågs men viktigast av allt, vi hittade nya fall med APC-resistens vilket uppmuntrade mig att fortsätta med analysen. Det var dock svårt att övertyga mina kliniska kollegor om testets fördelar. De tyckte i början att den visade patologiska resultat

för ofta och menade att det knappast kunde vara sant att nästan hälften av patienterna med trombos kunde ha defekten. Jag är glad att vi inte avbröt APC-resistenstestet. Ett problem vid den tiden var dock att skilja mellan en normal och en patologisk APC-respons, i synnerhet som flera till synes friska individer också visade sig vara APC-resistenta. Vi vet nu att cirka 10 % av befolkningen i vårt land har FV Leiden-mutationen och således är APC-resistents, men en så hög prevalens var inte lätt att föreställa sig under analysens tidiga dagar.

I september 1992 började en ung läkare, Peter Svensson, på den kliniska avdelningen på koagulationsenheten. Han var entusiastisk över arbetet med APC-resistens och var ivrig att utvärdera resultaten av APC-resistensanalysen från det första året. Han gick igenom journalerna för alla patienter och hittade 104 patienter med objektivt verifierad trombosdiagnos. Ni kan säkert föreställa er hur spännande det var när vi upptäckte att cirka 40 % av patienterna uppvisade låga APC-kvoter, jämfört med 7 % bland kontrollerna. Dessutom kunde vi genom att blanda plasma från olika patienter visa att de APC-resistenta patienterna alla hade samma defekt. För att undersöka om APC-resistensen var ärftlig bjöd vi in släktingar att delta i en familjeundersökning. Många APC-resistenta familjer hittades varje vecka, och när data analyserades var det uppenbart att APC-resistens i de flesta fall var nedärvt som en autosomalt dominant egenskap. Kaplan Meiers analys visade att familjemedlemmar med låga APC-kvoter hade högre risk för trombos än de med höga APC-kvoter. Dessa resultat övertygade alla på koagulationsenheterna om att APC-resistens var viktigt och att analysen var där för att stanna.

APC-resistens väcker stor internationell uppmärksamhet

APC-resistensresultaten presenterades för första gången vid det tyska trombos- och hemostasmötet (GTH) i Badgastein i februari 1993 och därefter vid ett ETRO-möte i Paris under våren. Intresset var stort och alla ville testa sina patienter för APC-resistens. För att möjliggöra sådana tester hade jag hösten 1991 kontaktat Dr. Steffen Rosen och hans kollegor på Chromogenix och genom deras insatser blev det första kommersiella APC-resistenstestet tillgängligt i maj 1993. Det är intressant att notera att redan efter GTH-mötet initierades en multicenterutvärdering av APC-resistensmetoden, som involverade mer än 20 laboratorier¹⁴.

Nyheten om APC-resistens spred sig snabbt och resultaten fick snabbt allmän acceptans. I många länder informerade Chromogenix-representanterna forskarna redan i februari 1993 om den nya upptäckten. Detta utlöste en intensiv aktivitet i många laboratorier. Eftersom tidsfristen för att skicka in abstrakts till den XIV:e ISTH-konferensen i New York hade passerat, var vi ensamma om att presentera data om APC-resistens vid ISTH-mötet. Våra fem presentationer om APC-resistens drog stor publik¹⁵⁻¹⁹.

Andra laboratorier bekräftar att APC-resistens är en vanlig defekt vid trombos

Många andra grupper bekräftade snabbt våra slutsatser om APC-resistens, och artiklar började dyka upp i olika tidskrifter. I ett samarbete mellan John Griffins och Bruce Evatts laboratorier identifierades APC-resistens hos 60 procent av en liten grupp amerikanska patienter med svår trombofili som inte kunde förklaras av andra mekanismer²⁰. I Leiden tog APC-resistensforskningen fart mycket snabbt. För att studera genetiken bakom trombos hade Leidengruppen under flera år samlat in en stor kohort av trombosfall. Denna kohort som kallas Leiden trombophilia study (LETS) var perfekt för undersökning av APC-resistens. Våren 1993 analyserade Leidenforskarna sina patienter för APC-resistens och fann liknande resultat som våra, APC-resistens förekom hos 21 % av patienterna och 3 % av kontrollerna, vilket tyder på en relativ risk på 7. I september samma år besökte Fritz Rosendaal från Leiden mitt laboratorium i Malmö. Han berättade att de hade skickat in sin artikel till Lancet bara några dagar innan hans resa till Malmö²¹. Informationen var verkligen chockerande för mig, eftersom vi ännu inte hade börjat skriva vår uppsats om den trombosstudie som vi hade presenterat i New York den sommaren. Jag bestämde mig för att använda helgen till att skriva vårt manus. Alla statistiska beräkningar var klara och det var bara att skriva. Det var verkligen en hektisk helg, men på måndagen var artikeln klar att skickas. Vi satsade högt och skickade den till New England Journal of Medicine trots att granskningsprocessen för den här tidskriften var mycket svår. Det var det verkligen, men artikeln accepterades och publicerades tidigt under 1994²².

Utredning av den molekylära orsaken till APC-resistens

Låt mig nu återvända till de molekylära mekanismerna för APC-resistens, och hur vi upptäckte att FV var inblandat. Slumpen spelade en roll för vår

framgång. Vi testade många friska frivilliga i syfte att fastställa det normala intervallet för APC-förhållanden och en av de undersökta personerna visade sig ha uttalad APC-resistens. Vi kunde använda denna persons plasma och göra ett test för den nya APC-kofaktor som jag hade föreslagit finnas. Med hjälp av den testen kunde vi följa aktiviteten av den nya APC kofaktorn under dess rening från normal plasma. Med hjälp av pelarkromatografi fick vi fram en fraktion från normal plasma som korrigerade APC-resistensen, medan motsvarande fraktion från en APC-resistent plasma inte hade någon effekt. Aktiviteten fick arbetsnamnet APC-kofaktor 2. Det var uppenbart att rening av denna faktor skulle leda till identifiering av den genetiska defekt som orsakar APC-resistens. Tillsammans med Bergisa Hildebrand, en laboratorieassistent som jag arbetat med under många år, påbörjades en proteinrening i september 1992. Denna typ av arbete var något vi båda var bekanta med, efter att ha utarbetat proteinreningsprocedurer för FV, protein S, protein C, C4b-bindande protein och många andra koagulations- och komplementproteiner. Vi provade många olika reningssteg och vi hade snart utarbetat en reningsprocedur, som involverade barium-citratabsorption (för att avlägsna de vitamin K-beroende proteinerna), fraktionerad utfällning med polyetylenglykol 6000, jonbytar-kromatografi, ammoniumsulfatutfällning och slutligen gelfiltreringskromatografi. Det slog mig att APC-kofaktor 2 betedde sig precis som FV, ett labilt protein som vi hade utarbetat en reningsprocedur för redan i slutet av 1970-talet²³. Vi bevisade att APC-kofaktor 2 och FV var identiska med hjälp av en affinitetskromatografi med en monoklonal antikropp mot human FV²⁴. Min hypotes var att FV fungerade som en APC-kofaktor och att APC-resistens orsakades av en mutation i FV-genen som påverkade denna aktivitet. Detta visade sig stämma, men det kom som en överraskning att mekanismerna var ännu mer komplexa och innebar en direkt förlust av Arg506 APC-klyvningsstället i aktiverad FV. Dr. Lei Shen i mitt laboratorium fann ytterligare bevis för FV:s roll som en APC-kofaktor i nedbrytningen av FVIIIa²⁵. Hon visade att FV uttrycker sin APC-kofaktoraktivitet i synergi med protein S, även när FVIIIa inkorporeras i tenaskomplexet (FIXa, FVIIIa, fosfolipid och kalcium). Senare har det visat sig att FV Leiden, både när det renas från plasma och när det produceras med rekombinant metodik, fungerar dåligt som APC-kofaktor, vilket tyder på att klyvning vid Arg506 i intakt FV är viktigt för att omvandla FV till den antikoagulerande APC-kofaktorn^{4-6, 26-29}. Efter sommaren 1993 vände jag mig åter till professor Jan Waldenström i syfte att publicera våra resultat i PNAS.

Han blev mycket entusiastisk när han fick veta att FV var inblandat i APC:s motstånd och han uppgav att han kände en särskild stolthet i att kommunicera artikeln, som publicerades i februari 1994²⁴.

APC-resistens kopplas till Faktor V genen

För att koppla ihop fenotypen APC-resistens och FV-genen behövde vi en lämplig familj med APC-resistens och polymorfa markörer i FV-genen. En av mina doktorander, Dr Bengt Zöller, studerade familjer med protein S-brist och det visade sig att en av hans familjer också hade APC-resistens. Vi gjorde en kopplingsanalys som visade att fenotypen APC-resistens var kopplad till FV-genen³⁰. Vi hade börjat söka efter den orsakande FV-genmutationen när jag under påskhelgen 1994 åkte till Snowbird i Utah för att delta i den andra Pine Ridge-konferensen om genetiska metoder för studier av familjär trombos.

APC-resistens orsakad av en enda mutation i FV-genen

Vid mötet presenterade professor Rogier Bertina från Leiden intressanta data om den molekylära genetiken bakom APC-resistens. Hösten 1993 hade Leidengruppen kommit fram till att FV sannolikt skulle vara inblandat. Detta baserade de på experiment i vilka APC-resistent plasma blandades med olika plasmer med koagulationsfaktorbrist och blandningen testades för APC-resistens. Endast FV-bristplasma kunde inte korrigera APC-resistensen vilket tydde på att FV var inblandat. Därefter använde de en stor familj som hade både protein C-brist och APC-resistens och kunde påvisa en koppling mellan APC-resistensfenotypen och ett polymorft ställe som låg nära FV-genen. Därefter identifierade de en mutation i FV-genen, som sannolikt var den orsakande mutationen. Ett byte av G i nukleotidposition 1691 till A förutspådde ersättning av Arg506 med en Gln³¹. Eftersom Arg506 var ett av APC-klyvningsställena var det uppenbart att misstänka att mutationen skulle leda till APC-resistent FVa.

Efter Snowbird-mötet kontaktade jag Dr William Kane vid Duke University och fick av honom de opublicerade intronsekvenserna i FV-genen som krävdes för att konstruera primers till en PCR analys. Med hjälp av en PCR reaktion i kombination med klyvning med restriktionsenzymer hittade vi mutationen Arg506 till Gln hos alla APC-resistenta familjemedlemmar i den APC-resistenta familj som Bengt Zöller identifierat och gjort en kopplingsanalys på. Våra resultat publicerades i Lancet i

juni 1994³⁰. Artikeln från Bertina och hans kollegor publicerades den 5 maj 1994 i Nature³¹ och i artikeln föreslog de att FV-mutationen skulle kallas FV Leiden. Det vetenskapliga fältet var stekhet vid denna tidpunkt och i maj och juni 1994 rapporterade ytterligare två andra grupper att de identifierat samma mutation i FV-genen hos patienter med APC-resistens³²⁻³⁴.

Vi hade börjat samla in familjer med APC-resistens redan hösten 1991 och under våren 1994 hade vi data på 308 individer från 50 familjer med ärftlig APC-resistens. Vi hittade FV-mutationen i 47 av de 50 familjerna³⁵. Ett av de anmärkningsvärda resultaten av denna studie visade var att även individer med homozygot FV-genmutation lever friska och många utan att drabbas av trombos. Vid 50 års ålder hade cirka 40 procent av de homozygota fallen fortfarande inte drabbats av trombos.

FV Leiden-mutationen har visat sig vara mycket vanlig i populationer med kaukasisk bakgrund³⁶. I Europa finns mutationen hos 2-15 % av befolkningen med en tydlig gradient från norr till söder, med den högsta prevalensen med några få undantag i de nordliga länderna. Den associerade trombosrisken är livslång, heterozygoti ger ca 3-5 gånger ökad risk för venös trombos medan risken är ännu högre vid homozygoti. Mutationen medför däremot ingen ökad risk för arteriell trombos³⁷. FV-mutationen har bara skett en gång i mänsklighetens historia och beräknas ha inträffat för mellan 20 000 och 30 000 år sedan³⁸. Den höga prevalensen i vissa populationer tyder på en associerad överlevnadsfördel, möjligen relaterad till en signifikant minskad risk för allvarliga blödningar efter förlossningen, vilket är uppenbart även idag³⁹⁻⁴¹.

Molekylär mekanism för APC-resistens

FV-mutationen leder till att ett av klyvningsställena för APC går förlorat vilket gör att FVa-aktiviteten är mer stabil och detta leder till hyperkoagulabilitet. FV Leiden är dessutom mindre aktiv som APC-kofaktor i FVIIIa-inaktiveringen vilket också bidrar till hyperkoagulabiliteten. Det är för närvarande inte klarlagt vilken av de två effekterna av FV-mutationen, det vill säga den försämrade nedbrytningen av FVa eller den förlorade APC-kofaktorfunktionen, som är viktigast⁶. I detta sammanhang är det värt att notera att de två identifierade mutationerna i FV-genen som påverkar Arg306-platsen, dvs. FV Cambridge (Arg306Thr) och FV Hong Kong (Arg306Gly), endast har en mild inverkan på APC-

kofaktoraktiviteten hos FV⁴². Dessa mutationer orsakar inte fenotypen APC-resistens och är inte identifierade som riskfaktorer för trombos, även om Arg306-klyvningen är avgörande för fullständig hämning av FVa⁴³⁻⁴⁶. Detta argumenterar för att förlusten av APC-kofaktoraktivitet av FV vid APC-resistens är viktig.

Från de studier av FV som initierades av APC-resistensobservationen har vi lärt oss att FV har dubbla funktioner. I sin aktiverade form är det en viktig koagulationsfaktor medan det icke-aktiverade proteinet har antikoagulerande egenskaper då det fungerar som kofaktor till APC vid regleringen av FVIIIa-aktivitet.

Avslutande kommentar

Det antikoagulant protein C-systemet har nystats upp under de senaste 50 åren och de intrikata mekanismerna i systemet har överraskat och fascinerat. Systemet är viktigt för den delikata balansen mellan pro- och antikoagulerande krafter som är en förutsättning för hälsa. Brist på någon av de antikoagulant proteinerna, liksom punktsmutationerna i generna för FV och protrombin har visat sig försämra balansen och ge en livslång ökad risk för trombos. Upptäckten av APC-resistens ledde till den överraskande upptäckten att en unik punktmutation som skedde för många tusen år sedan är den vanligaste riskfaktorn för venös trombos. Det är intressant att notera att trots den enorma utveckling som under senare år skett inom kunskapen om genetiska sjukdomar är APC resistens (FV Leiden) fortfarande den viktigaste och vanligaste genetiska riskfaktorn för trombos. Historien om APC-resistens har än en gång visat att naturen utför de bästa experimenten och att observationer som görs på enskilda patienter fortfarande kan leda till att viktiga patofysiologiska mekanismer reds ut.

Speciellt tack

Författaren vill tacka alla de personer som på olika sätt har bidragit till den tidiga delen av arbetet med APC-resistens. Jag vill särskilt tacka fru Ing Marie Persson, fru Bergisa Hildebrand, dr Magnus Carlsson, dr Lei Shen, dr Peter J. Svensson, dr Bengt Zöller, dr Steffen Rosén och personalen på koagulationsenheten på Universitetssjukhuset i Malmö.

Björn Dahlbäck
Professor emeritus, Institutionen för
Translationell Medicin, Lunds Universitet.

REFERENSER

- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Ärftlig trombofili: Del 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Ärftlig trombofili: Del 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
- Dahlbäck B. Blodkoagulation. *Lancet* 2000;355:1627-32.
- Dahlbäck B. Prokoagulerande och antikoagulerande egenskaper hos koagulationsfaktor V: faktor V Leiden (APC-resistens) orsakar hyperkoagulerbarhet genom dubbla mekanismer. *J Lab Clin Med* 1999;133:415-22.
- Dahlbäck B. Aktiverat protein C-resistens och trombos: molekylära mekanismer för hyperkoagulerbart tillstånd på grund av FVR506Q mutation. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:273-89.
- Nicolaes GA, Dahlbäck B. Faktor V och trombotisk sjukdom: beskrivning av ett janus-faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:530-8.
- Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlbäck B. Tromboembolisk sjukdom - kritisk utvärdering av laboratorieundersökning. *Thromb Haemost* 1992;68:7-13.
- Hickton CM, Felding P, Ikeda K, Martinsson G, Nilsson IM. En funktionell analys av protein C i human plasma. *Thromb Res* 1986;41:501-8.
- Nicolaes GA, Tans G, Thomassen MC, Hemker HC, Pabinger I, Varadi K, Schwarz HP, Rosing J. Peptidbindningsklyvningar och förlust av funktionell aktivitet under inaktivering av faktor Va och faktor VaR506Q av aktiverat protein C. *J Biol Chem* 1995;270:21158-66.
- Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, Thomassen MC, Hemker HC, Varadi K, Schwarz HP, Tans G. Effekter av protein S och faktor Xa på peptidbindningsklyvningar under inaktivering av faktor Va och faktor VaR506Q av aktiverat protein C. *J Biol Chem* 1995;270:27852-8.
- Dahlbäck B, Carlsson M. Faktor VIII-defekt associerad med familjär trombofili. *Thromb Haemost* 1991; 65 Suppl.:658 (abstrakt).
- Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Struktur av genen för human koagulationsfaktor V. *Biokemi* 1992;31:3777-85.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familjär trombofili på grund av en tidigare okänd mekanism som kännetecknas av dålig antikoagulant respons på aktiverat protein C: förutsägelse av en kofaktor till aktiverat protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004-8.
- Rosen S, Johansson K, Lindberg K, Dahlbäck B. Multicenter utvärdering av ett kit för aktiverat protein C-resistens på olika koagulationsinstrument med hjälp av plasma från friska individer. APC:s studiegrupp för resistens. *Thromb Haemost* 1994;72:255-60.
- Dahlbäck B, Carlsson M. Familjär trombofili på grund av en tidigare okänd mekanism som kännetecknas av resistens mot aktiverat protein C, förutsägelse av en ny protein C-kofaktor. *Thromb Haemost* 1993; 69 Suppl.:988 (abstrakt).
- Johansson K, Lindberg K, Menschik M, Rosén S, Dahlbäck B. Utvärdering av ett kit för detektion av resistens i plasma mot aktiverat protein C-aktivitet i en modifierad APTT-analys. *Thromb Haemost* 1993; 69 Suppl:1120 (abstrakt).
- Svensson PJ, Dahlbäck B. Ny mekanism för trombos som kännetecknas av dåligt antikoagulerande svar på aktiverat protein C utgör en viktig orsak till trombofili. *Thromb Haemost* 1993; 69 Suppl:999 (abstrakt).
- Svensson PJ, Dahlbäck B. Tjugo nya familjer med trombofili och ärftlig resistens mot aktiverat protein C. *Thromb Haemost* 1993; 69 Suppl:1252 (abstrakt).
- Dahlbäck B. Familjär trombofili associerad med resistens mot aktiverat protein C beror på brist på en ny protein C-kofaktor. *Thromb Haemost* 1993; 69 Suppl:978 (abstrakt).
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Antikoagulerande protein C-signalvägen defekt hos majoriteten av trombofili patienter. *Blod* 1993;82:1989-93.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venös trombos på grund av dåligt antikoagulantiasvar på aktiverat protein C: Leiden Trombophilia Study. *Lancet* 1993;342:1503-6.
- Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistens mot aktiverat protein C som grund för venös trombos. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
- Dahlbäck B. Human koagulationsfaktor V-rening och trombinkatalyserad aktivering. *J Clin Invest* 1980;66:583-91.
- Dahlbäck B, Hildebrand B. Ärftlig resistens mot aktiverat protein C korrigeras av antikoagulerande kofaktoraktivitet som visat sig vara en egenskap hos faktor V. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1396-400.
- Shen L, Dahlbäck B. Faktor V och protein S som synergistiska kofaktorer till aktiverat protein C vid nedbrytning av faktor VIIIa. *J Biol Chem* 1994;269:18735-8.
- Varadi K, Rosing J, Tans G, Schwarz HP. Påverkan av faktor V och faktor Va på APC-inducerad klyvning av human faktor VIII. *Thromb Haemost* 1995;73:730-1.
- Varadi K, Rosing J, Tans G, Pabinger I, Keil B, Schwarz HP. Faktor V förbättrar kofaktorfunktionen hos protein S i den APC-medierade inaktiveringen av faktor VIII: påverkan av faktorn VR506Q-mutationen. *Thromb Haemost* 1996;76:208-14.
- Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlbäck B. Klyvning av faktor V vid Arg 506 av aktiverat protein C och uttrycket av antikoagulerande aktivitet av faktor V. *Blod* 1999;93:2552-8.
- Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlbäck B. Den C-terminala regionen av faktor V B-domänen är avgörande för den antikoagulerande aktiviteten hos faktor V. *J Biol Chem* 1998;273:16140-5.
- Zöller B, Dahlbäck B. Koppling mellan ärftlig resistens mot aktiverat protein C och faktor V-genmutation vid venös trombos. *Lancet* 1994;343:1536-8.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation i blodkoagulationsfaktor V associerad med resistens mot aktiverat protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
- Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Buller H, Berends F, ten Cate JW, Mertens K, van Mourik JA. Förening av idiopatisk venös tromboembolism med enpunktmutation vid Arg506 av faktor V. *Lancet* 1994;343:1535-6.
- Sol X, Evatt B, Griffin JH. Blodkoagulationsfaktor Va-abnormitet associerad med resistens mot aktiverat protein C vid venös trombofili. *Blod* 1994;83:3120-5.
- Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Aktiverat protein C-resistens orsakad av Arg506Glt-mutation i faktor Va. *Lancet* 1994;343:1362-3.

35. 35. Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identifiering av samma faktor V-genmutation i 47 av 50 trombosbenägna familjer med ärftlig resistens mot aktiverat protein C. J Clin Invest 1994;94:2521-4.
36. 36. Dahlbäck B. Resistens mot aktiverat protein C som riskfaktor för trombos: molekylära mekanismer, laboratorieundersökning och klinisk hantering. Semin Hematol 1997;34:217-34.
37. 37. Juul K, Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study och 2 metaanalyser. 2002;100:3-10.
38. 38. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger J, Samama M, Conard J, Brenner B, Eldor A, Seligsohn U. Ett enda genetiskt ursprung för en vanlig kaukasisk riskfaktor för venös trombos. Blod 1997;89:397-402.
39. 39. Lindqvist PG, Zöller B, Dahlbäck B. Förbättrad hemoglobinstatus och minskad menstruationsblodförlust bland kvinnliga bärare av faktor V Leiden - en evolutionär fördel? Thromb Haemost 2001;86:1122-3.
40. 40. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. Aktiverat protein C-resistens (FV:Q506) och graviditet. Thromb Haemost 1999;81:532-7.
41. 41. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Faktor V Q506 mutation (aktiverat protein C-resistens) associerad med minskad blodförlust intrapartum - en möjlig evolutionär selektionsmekanism. Thromb Haemost 1998;79:69-73.
42. 42. Norström E, Thorelli E, Dahlbäck B. Funktionell characterization av rekombinant FV Cambridge och FV Hong Kong. Blod 2002; under tryckning.
43. 43. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. En ny mutation av Arg306 av faktor V-genen i Hongkong-kinesiska. Blod 1998;91:1135-9.
44. 44. Franco RF, Elion J, Tavella MH, Santos SE, Zago MA. Prevalensen av faktor V Arg306-->Thr (faktor V Cambridge) och faktor V Arg306-->Gly-mutationer i olika mänskliga populationer. Thromb Haemost 1999;81:312-3.
45. 45. ten Cate AJ, van de Hoek YT, Reitsma PH, ten Cate H, Smits P. Mutationsscreening för trombofili: två fall med faktor V Cambridge utan aktiverad protein C-resistens. Thromb Haemost 2002;87:919-20.
46. 46. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: en ny mutation (Arg306-->Thr) associerad med resistens mot aktiverat protein C. Blod 1998;91:1140-4.



Anmäl er till höstens Hematologidagar i Örebro

Vi uppmärksammar att det är 50 år sedan den första allogena stamcellstransplantation utfördes i Sverige. Vi bjuder på "state of the art" föreläsningar men även panelsamtal med kliniska diskussioner mellan kollegor som delar med sig av sina erfarenheter - det där som är svårt att läsa sig till.

Vi vill att ni skickar in abstracts och fallpresentationer. Det finns stipendier knutna till detta som bekostar resa, konferensavgift och en hotellnatt. Länk finns på hemsidan under Hematologidagarna.

Glöm inte att nominera till Årets hematologiska avhandling. Förutom äran belönas pristagaren med 15.000 kronor från Blodcancerförbundet och ett diplom från SFH.

Så hematologvänner, anmäl er till Hematologidagarna! Påminn läkare och sjuksköterskor på er enhet. Och meddela era chefer att fortbildning är en förutsättning för bästa omhändertagande av våra patienter.

Varmt välkomna!

Magdalena Kättström
För Fortbildningsutskottet och lokalt ansvarig

NY BISPECIFIK ANTIKROPP VID RRMM

RIKTAD MOT GPRC5D PÅ MYELOMCELLER OCH T-CELLSRECEPTORN CD-3^{1,2}

TALVEY® (talkvetamab) är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom. Behandlingen riktar sig till patienter som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.¹



>64% uppnådde ORR i den totala populationen i MonumenTAL-1-studien.^{1,2,a}



Mer än **varannan patient** med RRMM uppnådde **VGPR** eller **bättre** med TALVEY®.^{1,2,b}



Mer än **var tredje patient** med RRMM uppnådde **CR** eller **bättre** med TALVEY®.^{1,2,c}



Hanterbar säkerhetsprofil i MonumenTAL-1-studien (N=339).^{1,2}
 Få patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar (veckovis dosering; 4,9% och varannan veckas dosering 6,2%).^{2,d}

RRMM: Recidiverande och refraktärt multipelt myelom, ORR: Total svarsfrekvens, VGPR: Mycket god partiell respons, CR: Komplet respons.

a. N=339. 74,1% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 71,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 64,7% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² b. 59,4% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 60,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 54,9% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² c. 33,6% av patienterna (n=143) som fick dosering 0,4 mg/kg varje vecka; 38,7% av patienterna (n=145) som fick dosering 0,8 mg/kg varannan vecka; 35,3% av patienterna (n=51) som fått tidigare T-cellsreceptorinriktad behandling.² d. De vanligast förekommande biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen var ICANS (1,1%) och viktnedgång (0,9%).¹

Referenser: 1. TALVEY® Produktesumé 06/2024, www.fass.se. 2. Chari A, et al. Presenterad på: 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; 10–13 december 2022; New Orleans (Presentation nr. 157).

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

TALVEY® (talkvetamab), R, EF, L01FX29, en immunglobulin G4-prolin, alanin, (IgG4 PAA)-bispecifik antikropp riktad mot GPRC5D på plasmaceller och CD3-receptorn på T-celler, Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska). **Beredningsform och styrka:** 1,5 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 2 mg/ml för subkutan administrering samt 1,0 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 40 mg/ml för subkutan administrering. **Indikationer:** TALVEY är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Varningar och försiktighet:** TALVEY kan orsaka cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypotoni, frossa, hypoxi, huvudvärk, takykardi och förhöjda transaminaser. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera hjärtdysfunktion, akut andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TALVEY initieras med doser i en upptrappningsfas och läkemedel för premedicinering (kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika) ska administreras före varje dos av TALVEY i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), har uppkommit efter behandling med TALVEY. På grund av risken för ICANS ska patienterna instrueras att inte köra bil eller använda maskiner under upptrappningsfasen och under 48 timmar efter avslutat dosupptrappningsschema för TALVEY. Orala toxiciteter, inklusive dysgeusi, muntorrhet, dysfagi och stomatit är mycket vanligt förekommande efter behandling med TALVEY. Allvarliga infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, har rapporterats hos patienter som fått TALVEY. TALVEY ska inte administreras till patienter med aktiv allvarlig infektion. Innan behandling med TALVEY påbörjas ska profylax övervägas för att förebygga infektioner enligt klinikkens lokala riktlinjer. TALVEY kan orsaka hudreaktioner inklusive hudutslag, makulopapulära utslag, erytem, erytematösa utslag, såväl som nagelförändringar. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS, neurologisk toxicitet, infektion eller oral toxicitet uppkommer och övervakas för tecken och symtom före och efter behandling för dessa biverkningar samt hypogammaglobulinemi, cytopenier och hudreaktioner. TALVEY rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till fertila kvinnor utan effektivt preventivmedel. Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i 3 månader efter den sista dosen av TALVEY. För fullständig produktinformation kring fertilitet, graviditet, amning, äldre, vaccinationer, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Pris:** TALVEY ingår inte i läkemedelsförmånen. **Datum för senast godkända produktesumé:** 06/2024

MPN sjukdomarnas historia – från dödsdom till molekylär remission

Polycytemia vera (PV) beskrevs första gången av Vaquez 1892 och essentiell trombocytemi (ET) av Epstein & Goedel 1934. Vaughan och Harrison föreslog ett hypotetiskt samband mellan PV, ET och PMF och postulerade att de alla hade sitt ursprung i en gemensam mesenkymal cell. William Dameshek, grundaren av tidskriften Blood och en av arkitekterna bakom ASH, fastslog 1951 att dessa sjukdomar var besläktade och myntade begreppet myeloproliferativa sjukdomar. John H. Lawrence gav den första aktiva behandlingen för PV i form av radioaktivt fosfor (P32) 1939. Under många år var PV en mycket allvarlig sjukdom med en medianöverlevnad på 6-12 månader, i mitten av 1960-talet 18 månader i en stor studie från Danmark. Den behandling som gavs var oftast enstaka tappningar. Prognosen har ju avsevärt förbättrats sedan dess, mer om det senare.

Patogenes och diagnostik

Josef Prchal och Axel Axelrad beskrev 1974 att PV-patienter kan bilda erytroida kolonier utan tillsats av exogent EPO¹. Detta fenomen påvisades även vid ET och PMF. Metoden är laboratoriemässigt krävande men användes i flera år bl.a av **Birgitta Swolin** i Göteborg. Det första beviset att PV är en klonal sjukdom kom från John Adamson 1976 som visade att två kvinnor som var heterozygota för G-6PD-brist hade båda isoenzymerna i hudfibroblaster men endast typ A isoenzymet i erythrocyter, granulocyter och trombocyter². Vid diagnos har endast 10-20 % av PV-patienter en kromosomförändring. **Jan Westin**



visade tidigt i en serie av 50 på varandra följande oselekterade fall av obehandlad PV att en patologisk cellinje fanns hos 7 patienter (14 %³). Att PV-patienter har låga endogena



serumnivåer av erythropoetin visades av flera grupper, bl.a av **Gunnar Birgegård** i Alan Erslew's laboratorium⁴.

Det dröjde sedan till 2005 då en mutation i Janus

kinas 2 samtidigt beskrevs av 4 grupper från Paris, Cambridge, Wien och New York. Det har tvistats om vem som egentligen var först men de flesta initierade röstar nog på William Vainchenker's grupp i Paris⁵. Arbetet beskriver en klonal och återkommande mutation i JH2-pseudokinasdomänen av JAK2-genen hos de flesta PV-patienter. Mutationen, en valin-till-fenylalanin-substitution vid aminosyra-position 617 (V617F), leder till konstitutiv tyrosinfosforileringsaktivitet som främjar cytokinöverkänslighet och inducerar erythrocytosis i en musmodell. Ett flertal studier visade att mutationen förekom hos den absoluta majoriteten av PV-patienter men även hos 50-60 % av patienter med ET och PMF. Kort därefter beskrevs aktiverande mutationer i receptorn för trombo-poietin mpl hos 5-10 % av PMF-patienter och 1-5 % av de med ET⁶. Det skulle sedan dröja till 2013 innan Tony Green's grupp i Cambridge upptäckte calreticulinmutationer⁷. Totalt 148 CALR-mutationer identifierades med 19 distinkta varianter. Mutationer lokaliserades i exon 9 och resulterade i ett muterat protein med en ny C-terminal. Muterat kalretikulin observerades i det endoplasmatiska retikulumet utan ökad cellyta eller Golgi-ackumulering. Patienter med myeloproliferativa neoplasmer som bar CALR-mutationer visade högre trombocytantal och lägre hemoglobinnivåer än patienter med muterad JAK2. Denna typ av mutation ses hos cirka 30 % av ET och PMF-patienter. Det har senare visats att det muterade proteinet lämnar cellen och binder receptorn för trombopoietin mpl.

Trots idoga försök att hitta utlösande miljöfaktorer bakom uppkomsten av MPN sjukdomar har så gott som alla sådana studier givit negativa resultat. Det finns en studie av människor i Pennsylvania som bor i närheten av sk "dump sites" där man under många år slutförvarade alla typer av toxiskt avfall i gamla kolgruvor. Här kunde man notera en 3 gånger ökad risk för PV jämfört med matchade kontroller som bodde i andra delar av staten. Under många år talades om att blodgivare skulle ha en högre risk att



utveckla PV. **Gustav Edgren** kunde effektivt ta död på denna myt genom en studie av 1,4 miljoner bloddonatorer. I kohorten utvecklade totalt 271 donatorer PV, vilket gav en SIR på 1,00 jämfört med den allmänna

befolkningen. Fall-kontrollstudien visade inte heller något samband mellan donationsfrekvens och risk för PV⁸.

Det hade länge ansetts att det inte fanns några medfödda risker att utveckla MPN. Bland annat hade Dameshek tidigt uttalat att sådan absolut ej



förekom. **Ola Landgren** genomförde en studie som resulterade i en plenary paper i Blood, innan han flyttade till USA och blev myelomexpert. I ett register identifierades 6217 PV, 2838

ET, 1172 MF och 812 MPN oklassificerbara patienter diagnostiserade i Sverige, 43550 kontroller och första gradens släktingar till fall ($n = 24\,577$) och kontroller ($n = 99\,542$). Släktingar till MPN-patienter hade signifikant ökade risker för PV ($RR = 5,7$), ET ($RR = 7,4$) och MPN NOS ($RR = 7,5$). Analyser stratifierade efter typ av första gradens släkting visade konsekvent högre risker för syskon, förenliga med en modell av recessiv genetiskt arv⁹. Arbetet kommenterades i en editorial av den i vanliga fall ytterst buttre Jerry Spivak som konstaterade att "Dameshek was wrong". Kort därefter visade Nick Cross att hälften av MPN patienter med JAK2 mutation var födda med en specifik haplotyp av JAK2 kallad 46:1, vilket är vanligare än i befolkningen.

Venesectiobehandling

Flebotomi går tillbaka till de gamla egyptierna, omkring 1000 f.Kr. De trodde att processen att frigöra blod från kroppen skulle bota olika sjukdo-

mar som pest och akne. Vissa trodde till och med att det kunde driva ut onda andar. I detta fall skulle ingreppet utföras av en präst, som också var den officiella "läkaren" under den tiden. I gamla Grekland upptäckte en framstående läkare känd som Galenos av Pergamon att artärer såväl som vener innehöll blod. Tidigare trodde man att artärer var fyllda med luft. Det var allmänt ansett på den tiden att blod inte cirkulerade genom kroppen. Istället trodde man att det stagnerat i extremiteterna. Galenos av Pergamon utvecklade ett ganska komplicerat system för mängden blod som ska avlägsnas och från vilka specifika delar av kroppen. Intressant nog trodde han att blod skulle dräneras så nära det sjuka området av kroppen som möjligt, eftersom detta var det "sjuka blodet".

Allt eftersom tiden gick blev blodtappning ganska vanligt i Europa, och man trodde att sjukdomar (fr.a infektioner) lämnade patienten tillsammans med blodet. Fram till 1700-talet var barberare huvudansvariga. Dessa så kallade "barberar-kirurger" utförde även tandutdragningar och amputationer. Den röda randen på en frisörstång härstammar från den tid då frisörer utförde åderlåtning, eftersom den röda randen var en indikation på och representation av den åderlåtande delen av deras jobb. På 1800-talet nådde populariteten för blodtappning en "all-time high". Läkare skulle utföra proceduren genom att göra ett snitt i artärer eller vener. I vissa fall använde man även koppning som metod. Denna metod gav blåsor på huden så att blodet sedan kunde släppas ut via blåsorna. Även vid denna tid användes iglar för att suga upp blodet. Blodtappning användes för att "bota" diabetes, akne, kolera, astma, cancer, koma, epilepsi och mycket mer!

Ett intressant fall av "bloodletting gone wrong" var president George Washington. Det sägs att Washingtons död var ett resultat av för mycken tappning. Man trodde att han hade en halsinfektion och läkaren dränerade över åtta liter blod för att behandla infektionen. Även om detta inte är helt säkert bekräftat ryktas det av Josef Stalin's livläkare passade på att blodtappa honom efter att han drabbats av stroke så att han säkert skulle avlida.

Tom Pearson från London, som var en av de ledande europeiska MPN forskarna, visade redan 1978 i en retrospektiv studie att trombosfrekvensen hos PV patienter ökade påtagligt vid en hematokrit (EVF) över 0,45. Trots detta och andra data diskuterades under lång tid vilket mål tappningsbehandling

skulle ha. **Björn Andreasson**, **Eva Löfvenberg** och



Jan Westin kartlade de rådande attityderna till diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos patienter med PV bland svenska hematologer 2002 med hjälp av ett postat frågeformulär¹⁰. Mest

frapperande var att trots nationellt vårdprogram och upprepade utbildningsinsatser hade visserligen majoriteten av läkarna ett mål för sin flebotomibehandling på en nivå av 0,45 eller lägre, men 21 % använde en nivå på 0,46-0,49 och 8 % en nivå

på 0,55-0,60 (hos yngre patienter). Likande resultat visades i undersökningar av behandlingsintensitet i USA. Förhoppningsvis avslutades denna långa diskussion av den italienska studiegruppen¹¹ som randomiserade 365 PV patienter som behandlades med flebotomi, hydroxyurea (HU) eller båda till antingen mer intensiv behandling (mål EVF <45 %) eller mindre intensiv behandling (mål EVF 45 till 50 %). Den primära sammansatta slutpunkten var tiden fram till död på grund av kardiovaskulära orsaker eller större trombotiska händelser. Efter en medianuppföljning på 31 månader registrerades den primära slutpunkten hos 5 av 182 patienter i gruppen med låg EVF (2,7 %) och 18 av 183 patienter i gruppen med hög EVF (9,8 %, HR 3,9, p=0,007).

De första kliniska läkemedelsstudierna

Polycythemia vera study group (PVSG) organiserades 1967 i USA under ledning av Louis Wasserman med europeisk medverkan av Yves Najean från



Frankrike och **Alexander Weinfeld** från Göteborg. Syftet var att fastställa effektiva diagnostiska kriterier för PV för att studera sjukdomens naturliga historia och att definiera den optimala behandlingen. PVSG kunde samla över 1000 patienter med dessa olika sjukdomar

och studera dem enligt totalt 15 olika protokoll. Den första, och kanske viktigaste studien, PVSG-01 var en långsiktig randomiserad kontrollerad studie av enbart flebotomi jämfört med de myelosuppressiva medlen

P32 eller alkylaren klorambucil kompletterat med flebotomi¹². Patienter inkluderades mellan 1967 och 1974 och följdes en lång tid. Studien visade att risken för akut leukemi hos patienter som fick klorambucil var 2,3 gånger högre än hos patienter som fick P32 och 13 gånger högre än hos patienter som behandlades med enbart flebotomi. Lärdomarna av denna studie var två; att undvika kontinuerlig behandling med alkylare men även att undvika läkemedelsbehandling till lågriskpatienter. Ruben Mesa har berättat för mig att när han på Mayokliniken studerade AML efter MPN ofta föll i gråt när han insåg hur många unga människor med lågrisk PV och ET som i onödan behandlats med farliga läkemedel och dött av sin AML.

Hydroxyurea (HU) lanserades 1984 av Paul Donovan och PVSG som ett icke leukemogent och effektivt läkemedel för behandling av PV. Under åren som gick följde en intensiv debatt, som nog ännu inte är avklarad, huruvida HU är leukemogent. **Alexander Weinfeld**, **Birgitta Swolin** och **Jan Westin** publicerade 1994 en studie av 30 patienter med PV och ET där 6 utvecklade leukemi och 4 av dem behandlades med enbart HU, vilket gav en incidens på 10,5 %¹³. Den franska studiegruppen under ledning av Yves Najean publicerades 1997 en randomiserad studie mellan HU och en alkylare vid namn pipobroman där man såg en leukemirisk på 10 % i båda armarna efter 13 år¹⁴. Samma år publicerade samma grupp en studie som startat 20 år tidigare som randomiserades 461 patienter till att få (eller inte) lågdos HU efter den första 32P-inducerade remissionen¹⁵. Leukemifrekvensen ökade signifikant efter 8 år hos de som behandlades med HU och ett signifikant överskott av karcinom observerades också. Kontinuerlig användning av HU minskade inte risken för progression till myelofibros (incidens på 20 % efter 15 år). Man kan bara bli mycket imponerad av grupper som PVSG och den franska gruppen som lyckades följa stora grupper av patienter i studier över 20 år, något som sällan eller aldrig händer idag.

Ett mycket viktigt bidrag i denna kontrovers kom från **Åsa Derolf** och **Magnus Björkholm** som i en



rikstäckande MPN-kohort (n = 11039) genomförde en fall-kontrollstudie inkluderande 162 patienter (153 med senare AML och 9 med MDS) och 242 matchade kontroller¹⁶. Risken för AML/MDS-utveckling efter MPN-diagnos var signifikant associerad med hög exposition för P32 och alkylerare men inte med HU-behandling. Tjugofem procent av patienterna med MPN som utvecklade AML/MDS hade inte behandlats med cellgifter, vilket stöder en viktig roll för icke-behandlingsrelaterade faktorer. Ett stort tack till **Charlotte Ekstrand** som reste land och rike runt och räknade alla tabletter som varje patient och kontroll behandlats med.

Behandling med acetylsalicylsyra.

Effekten och säkerheten av antitrombotiska läkemedel hos patienter med PV var länge oklara. Aspirin undveks under lång tid eftersom en studie utförd av PVSG rapporterade en hög förekomst av gastrointestinala blödningar hos patienter som fick en hög dos acetylsalicylsyra 900 mg dagligen¹⁷. Lägre doser visades senare vara säkra i mindre italienska studier.

Jack Kutti var en av de europeiska forskare som inkluderade flest patienter i den italienska ECLAP studien som inkluderade 518 patienter med PV utan tydlig indikation eller kontraindikation för sådan behandling i en dubbel-blind, placebokontrollerad,



randomiserad studie för att bedöma säkerheten och effekten av profylax med lågdos aspirin (100 mg dagligen). Behandling med acetylsalicylsyra minskade risken för den kombinerade slutpunkten av icke-fatal hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke eller dödsfall av kardiovaskulära orsaker (RR 0,41 p = 0,09) och risken för den kombinerade slutpunkten av icke-fatal hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke, lungemboli, större ven-trombos eller dödsfall av kardiovaskulära orsaker (RR 0,40 p = 0,03). Incidensen av större blödningsepisoder ökade inte signifikant i aspiringruppen¹⁸. Likande prospektiva studier finns inte vid ET och PMF. En stor europeisk retrospektiv studie har dock antytt en positiv effekt av aspirin vid lågrisk JAK2 muterad ET och patienter med kardiovaskulära riskfaktorer samtidigt som ingen nytta och en ökad blödningsrisk sågs hos lågrisk calretikulinmuterade patienter¹⁹.

Studier vid ET och anagrelid

Sergio Cortelazzo från Bergamo drev den studie som bekräftade rekommendationen att sänka TPK hos högriskpatienter. Totalt 114 patienter

med ET randomiserades till att få HU eller ingen myelosuppressiv behandling. Nittiosju (85 %) var över 60 år och 52 (46 %) hade haft trombos. Trombocytoprofylax med aspirin eller tiklopidin stoppades inte. Uppföljningen varade i median 27 månader. Två patienter (3,6 %) som behandlades med HU drabbades av trombos medan 14 patienter (24 %) i kontrollgruppen fick trombos. Skillnaden (20,4 %) var statistiskt signifikant (p = 0,003)²⁰. Ett mindre antal patienter i kontrollgruppen valde att inte följa uppmaningen att påbörja HU behandling och deras trombosrisk var 50 % efter 5 år. Cortelazzo flyttade senare från Bergamo och blev lymfomspecialist. När jag många år senare frågade honom varför berättade han att "there can only be one MPN pope in Bergamo you know".

En annan mycket viktig studie vid ET drevs av den engelska studiegruppen. Patienterna var i åldern 40 till 59 år och saknade tidigare ischemi, trombos, emboli, blödning, extrem trombocytos (trombocytantal $\geq 1500 \times 10^9/L$), hypertoni eller diabetes som krävde behandling. Totalt randomiserades 382 patienter 1:1 till HU plus aspirin eller enbart acetylsalicylsyra. Den sammansatta primära slutpunkten var tiden till arteriell eller venös trombos, allvarlig blödning eller död på grund av vaskulära orsaker. Efter en median-uppföljning på 73 månader och en total uppföljning på 2373 patientår fanns det ingen signifikant skillnad mellan armarna i sannolikheten för att patienterna skulle nå den primära slutpunkten (HR 0,98, p = 1,0). Incidensen av signifikanta vaskulära händelser var låg, 0,93 per 100 patientår. Det fanns inte heller några skillnader i total överlevnad eller i transformation till MF, AML eller MDS, ingen skillnad i biverkningar eller i patientrapporterad livskvalitet²¹.

I ett försök att utveckla ett trombocythämmande läkemedel utan GI biverkningar tog ett företag fram anagrelid (ANA). Medicinen fungerade utmärkt i alla in vitro modeller och även i djurförsök. När medicinen dock testades på friska försökspersoner utvecklade dessa en uttalad trombocytopeni och medicinen lades på hyllan. Professor Murray Silverstein från Mayokliniken hörde talas om detta och gjorde de första studierna vid ET i slutet av 1980-talet²². När läkemedlet skulle introduceras i Europa kom Silverstein till dåvarande Huddinge sjukhus och föreläste. Eftersom medlet är besläktat med ett gammalt hypertoni-läkemedel och dilaterar kärl fick han frågan av min kloka kollega Eva Löfvenberg om man inte behövde vara försiktig när det gällde att behandla ET patienter med migrän. "Det är absolut ingen fara" var

svaret vi fick. Jag och Eva skrev därför glada i hågen ut ANA till två patienter som även led av migrän. Det dröjde inte många dagar innan vi fick varsin utskällning som hette duga, vilket bara bevisar att man aldrig skall lita fullt ut på världsauktoriteter.

När medlet väl var tillgängligt rapporterades flera fas 2 studier med fler biverkningar än vad som tidigare beskrivits. **Gunnar Birgegård** ledde en öppen fas II-studie av ANA behandling som utfördes av den svenska MPN-gruppen. Studien omfattade 60 patienter med trombocytemi, 42 med ET, 17 med PV och en med MF. Fullständig respons, definierad som ett trombocytantal $< 400 \times 10^9/L$ hos symtomatiska patienter och $< 600 \times 10^9/L$ hos asymtomatiska patienter, uppnåddes hos 67 % av patienterna och partiell respons PR hos 6 %. Primär behandlingssvikt inträffade hos 27 % på grund av bristande effekt vid en tolerabel dos (n=13) eller otillräckligt blodplätts-svar utan biverkningar (n=3). Dessutom avbröt ytterligare 14 patienter behandlingen före utgången av tvåårsperioden på grund av biverkningar²³.

Anagrelid jämfördes senare med HU i den brittiska PT-1 studien²⁴. Totalt 809 patienter med essentiell trombocytemi som hade hög risk för vaskulära händelser fick lågdos aspirin plus antingen ANA eller HU. Den sammansatta primära slutpunkten var risken för arteriell trombos, venös trombos, allvarliga blödningar eller dödsfall på grund av trombotiska eller hemorragiska orsaker. Efter en median-uppföljning på 39 månader var det signifikant mer sannolikt att patienter i ANA gruppen hade nått den primära slutpunkten än de i HU gruppen (OR1,57, $p=0,03$). Jämfört med HU plus acetylsalicylsyra var ANA plus acetylsalicylsyra associerat med ökade frekvenser av arteriell trombos ($p=0,004$), allvarliga blödningar ($p=0,008$) och transformation till myelofibros ($p=0,01$) men paradoxalt med en minskad frekvens av venös tromboembolism ($p=0,006$). Kritiken mot denna viktiga studie är att det ej krävdes en benmärgsundersökning innan inklusion varför ett antal patienter mycket väl kan ha haft post-ET MF vid inklusion, något som stöds av patientdata i supplement till artikeln. Tanken av ANA i sig stimulerar fibrosutveckling motsägs även av **Elisabeth**



Ejerblad's långtidsuppföljning av den svenska ANA studien som gjordes i samarbete med de tyska patologerna Hans Kvasnicka och Jürgen Thiele som upptäckte skillnaden

mellan prefibrotisk MF och sann ET sjukdom. Av 40 patienter med en initial diagnos av ET bekräftades 21 som "äkta ET" medan 17 omklassificerades som primär myelofibros (PMF) och 2 som myeloproliferativa neoplasmer av osäkert ursprung. Efter 7 års uppföljning levde 19 av 21 patienter med "äkta ET", ingen hade transformerats till MF, AML eller MDS. Däremot hade 4/17 patienter omklassificerades som PMF dött, två patienter transformerats till MDS och 7 patienter utvecklats till uppenbar MF²⁵. Således torde ANA istället skydda sämre mot en inneboende tendens till utveckling av MF jmf med HU, och det är därför mycket viktigt att vara säker på att patienten inte har tidig PMF innan man startar behandling med ANA, som i nationella vårdprogrammet är ett tredjehandsalternativ för behandling av ET.

Interferon och de första molekyllära remissionerna

Interferon- α (IFN- α) som behandling av ET rapporterades första gången 1989 från Österrike. Under 1990-talet och början av 2000-talet behandlades fr.a yngre patienter med konventionellt IFN- α som krävde injektion 3-5 dagar i veckan och gav mycket problem med biverkningar. Samtidigt fanns intressanta mindre studier som visade normalisering av benmärg efter IFN behandling²⁶. Infektionsläkare fick först tillgång till pegylerade former av IFN- α för behandling av hepatit C och rapporterade bättre effekt och mindre biverkningar med pegylerade preparat. **Undertecknad** fick nordiska MPN-gruppens uppdrag att förhandla med företagen om tillgång till läkemedel. Roche ville inte tillhandahålla PEG-IFN- $\alpha 2a$, medan Schering-Plough gav oss PEG-IFN- $\alpha 2b$.



PEG-IFN- $\alpha 2b$ reducerade effektivt trombocytantalet hos 29 av 42 patienter, men endast 19 patienter bibehöll en CR efter 2 år. Biverkningar var orsaken till terapivikt hos 16 av 23 patienter. Vidare sågs kliniskt signifikanta försämringer i flera aspekter av QoL efter 6 månader, men efter 2 år skilde sig inte mätningarna av QoL från baslinjen²⁷. Vidare sågs en blygsam effekt på JAK2 klonen²⁸. Vi var givetvis besvikna över att resultaten föga skiljde sig jämfört med konventionellt IFN, och mycket liknande resultat publicerades samtidigt från Italien, Österrike och USA.

Här kunde IFN historien ha slutat om inte Jean-Jaques Kiladjian från Paris varit god vän med en högt uppsatt

anställd på Roche Frankrike. Efter segra förhandlingar lyckades Jean-Jaques få tillgång till PEG-IFN- α 2a för behandling av 40 nydiagnostiserade PV patienter. Medianuppföljningen var 31,4 månader. Efter 12 månader hade alla 37 utvärderbara patienter ett hematologiskt svar, inklusive 95 % CR. Endast 3 patienter (8 %) hade avbrutit behandlingen. Efter det första året var 35 patienter kvar i hematologisk CR. Sekventiella prover för JAK2 V617F börda var tillgängliga hos 29 patienter och visade en minskning av allelbörda hos 26 (89,6 %). Median %V617F minskade från 45 % före PEG-IFN- α 2a till 3 % efter 36 månader. Molekylär CR (JAK2V617F ej detekterbar) uppnåddes hos 7 patienter, som varade från 6(+) till 18(+) månader, och kvarstod efter utsättning av PEG-IFN- α 2a hos 5. Ingen vaskulär händelse registrerades²⁹. Den franska gruppen har också visat att om IFN behandling ger minst en partiell molekylär remission med < 10 % JAK2 muterade celler kommer 50 % av patienterna ej att kräva ny behandling inom 10 år. Det faktum att merparten av PV och ET patienter efter uppnått bra svar kan göra långa behandlingsfria uppehåll är något som patienterna verkligen uppskattar. Huruvida behandlingen påverkar överlevnad återstår att visa.

Den största randomiserade studien mellan IFN och HU är PROUD-PV studien ledd av Heinz Gisslinger från Wien. I denna studie randomiserades PV patienter till HU eller en ny form av pegylerat IFN rho-PEG-IFN-2b som tillåter dosering varannan vecka. Studien har tydligt visat att rho-PEG-IFN-2b ger bättre EFS³⁰ och avsevärt större sänkning av JAK2 börda jämfört med HU³¹. Medlet synes mycket väl tolererbart, men kan fn tyvärr ej rekommenderas av kostnadsskäl. En stor internationell studie för behandling av ET patienter som är resistent mot konventionell behandling har startat.

Registerstudier – överlevnad och den allvarliga effekten av trombos

Det svenska MPN registret startade 2008 under ledning av **Mats Merup**. Senare har **Björn Andreasson**



ansvarat för registret i många år innan nuvarande registerhållare **Erik Ahlstrand** tog över. Parallellt med detta har en annan databas samlats in från svenska centra på

Karolinska som använts i bl.a studien om leukemi efter MPN som nämnts ovan.

Stora framgångar har ju skett när det gäller behandling av MPN. Professor Tony Green från Cambridge har i en kommentar till ett viktigt arbete rörande prognosfaktorer och individuell prognostisering konstaterat att "the majority of ET and PV patients will die with their MPN disease but not from it"³².

Malin Hultcrantz kunde konstatera förbättringar över tid i en stor registerstudie av 9384 patienter. Under den senast studerade tidsperioden 2000-2008 var relativ 8-års överlevnad jämfört med befolkningen 0,91 för ET och 0,84 för PV medan den var avsevärt sämre för PMF³³. Malin kunde även visa att överlevnad vid sporadisk och familjär PV är identiska³⁴.



I gamla läroböcker kunde man läsa att MPN diagnosticeras hos en tredjedel av patienterna pga att de insjuknar med en trombos. **Khadija Abdulkarim**

ifrågasatte detta i en studie av 1105 patienter med PV och 1284 patienter med ET från 4 centra registrerade i Svenska MPN-registret. Till vår förvåning hade vaskulära komplikationer bland nydiagnostiserade



patienter påverkat mer än en tredjedel av studiepopulationen. Riskfaktorer för vaskulära komplikationer före diagnos var lägre hemoglobin vid PV och närvaron av JAK2 V617F-mutation, högre ålder och leukocytos i ET³⁵. **Annelie Enblom-Larsson** kunde också

i ett svenskt-danskt-franskt samarbete konstatera att vaskulära komplikationer observerades hos 151 (25 %) av 612 patienterna. Av dessa inträffade 66 % under de två



åren före diagnosen. Majoriteten av händelserna var tromboemboliska. Det som stod ut var det faktum att blodvärden erhållna minst 3 månader före MPN-diagnosen visade att 269 (44 %) hade onormala blodvärden som uppfyllde de diagnostiska kriterierna för MPN. Under tiden från det onormala blodprovet till diagnosen MPN drabbades 50 patienter av en vaskulär komplikation³⁶. **Undertecknad** har medverkat i en studie från EHA:s working group on MPN som tydligt visar att inte ens unga patienter är förskonade från trombos³⁷. Oselektade patienter

diagnostiserade före 25 års ålder inkluderade från 38 centra i 15 länder. Studien identifierade 444 patienter, med medianuppföljning 9,7 år. Fyrtionio (11,1 %) hade trombos i anamnesen vid diagnos, 49 nya trombotiska händelser registrerades (1,16 % patient per år), perihepatiska ventromboser var vanligast.

En starkt negativ inverkan av trombos påvisades av **Erik Ahlstrand** vid PV och ET. Från en kohort av 922 ET-patienter och 763 PV-patienter jämfördes 71 ET- och 81 PV-fall med vaskulära komplikationer med matchade kontroller. Vid diagnos observerades inga signifikanta riskfaktorskillnader mellan fall och kontroller.

Vid punktvaskulärhänskilde ET-plika-fallen



troller. Vid tidpunkten för kulärhänskilde sig komplikationen inte

signifikant från kontrollerna men vid PV hade fallen signifikant högre LPK och behandlades i mindre utsträckning med antitrombotisk och cytoreduktiv terapi. Särskilt allvarligt var att den förväntade livslängden minskade signifikant hos både ET- och PV-fall jämfört med kontroller utan trombos³⁸.

Marie Lindgren har gjort en likande studie vid PMF och funnit samma negativa effekter. I en kohort av 392 myelofibrospatienter registrerade i det svenska MPN-registret identifierades 58 patienter med vaskulära komplikationer under uppföljning. Patienter med vaskulära komplikationer jämfördes med både 1:1 matchade kontroller och hela myelofibros-kohorten. Patienter med komplikationer var betydligt äldre och hade lägre hemoglobin jämfört med hela kohorten. I fall-kontrollanalysen observerades inga signifikanta skillnader avseende riskfaktorer. Den huvudsakliga dödsorsaken var vaskulära komplikationer och medianöverlevnaden var signifikant försämrad hos patienter med vaskulära komplikationer (48 månader) jämfört med kontroller (92 månader). Sämre överlevnad hos patienter med vaskulära komplikationer visade sig vara beroende av IPSS riskkategori³⁹. **Anneli Enblom-Larsson** har nyligen publicerat en stor registerstudie av PV och ET patienter. Jämfört med motsvarande kontroller ökade frekvensen av venös tromboemboli, större blödningar och dödlighet av alla orsaker per 100 behandlingsår signifikant bland både ET och PV-patienter. PV-patienterna

visade också en signifikant högre frekvens av arteriella händelser och stroke av alla orsaker jämfört med kontroller. Vid indelning av kohorten i åldersgrupper sågs en signifikant högre frekvens av arteriella och venösa händelser i alla åldersgrupper av PV-patienter, och frekvensen av dödlighet av alla orsaker var signifikant högre hos både ET- och PV-patienter i alla åldrar över åldern av 50⁴⁰.

Alla dessa viktiga svenska studier ledde till sist, efter ett stort mått av tjetande, till ett efterlängtat SVF för höga blodvärden i syfte att minska risken för tidiga tromboser. Så även om vi har kommit långt i vår behandling återstår att hitta möjligheter att ytterligare förbättra resultaten.

Livskvalitetsstudier

Ruben Mesa utvecklade på Mayokliniken tillsammans med systrarna Robyn Scherber och Holly Geyer ett instrument för att mäta vanliga symptom som påverkar QoL vid MPN (MPN-SAF). **Peter Johansson, Björn Andreasson, Gunnar Birgegård** och **undertecknad** hade förmånen att få validera detta instrument på svenska i en stor studie av översättning till många språk⁴¹. I vår initiala kohort av 114 patienter visade **Peter Johansson** trötthet hos 88 % av patienterna och minskad livskvalitet hos majoriteten av patienterna. Högre ålder visade signifikanta samband med trötthet, tidig mättnad, koncentrationsproblem, yrsel, sömnlöshet, hosta och viktminskning. Blodvärden, sjukdomsduration och myelosuppressiv behandling associerade dock inte signifikant med någon av MPN-SAF-variablerna⁴². **Johanna Abelson**



publicerade den första studien av QoL vid tidpunkten för diagnos. 179 patienter med MPN; 80 med ET, 73 med PV, 22 med PMF och fyra med odifferentierad MPN inkluderades i denna studie. Lite förvånande var att patienter med PV rapporterade största påverkan av QoL med signifikant högre medelvärden för inaktivitet, yrsel, hosta, klåda, depression och lägre total livskvalitet jämfört med patienter med ET. Patienter med PV hade också signifikant mer huvudvärk och klåda jämfört med patienter med PMF, säkert beroende på att PMF diagnostice-



ras mycket tidigare nu för tiden⁴³. Slutligen kunde **Helna Petterson**, också för första gången, visa att PV och ET patienter hade sämre QoL jämfört med åldersmatchade kontroller⁴⁴.



Graviditet

Anna Ravn-Landtblom

har gjort den största studien av graviditet vid MPN. I svenska register identifierades 342 graviditeter hos 229 kvinnor med MPN. För tidig födsel ökade signifikant i graviditeter vid MPN, 14 % jämfört med 4 % av graviditeterna hos kontroller ($p < 0,001$). På motsvarande sätt ökade låg födelsevikt (< 2500 g) också signifikant i MPN-graviditeter ($p = 0,042$). Dödfödsel var sällsynt, med två händelser (0,6 %) i MPN, ingen i kontroller. Trombotiska komplikationer hos modern inträffade i tre (1 %) av graviditeterna hos MPN-patienter, jämfört med ingen hos kontrollerna. Graviditetsrelaterade blödningar påverkade 14 % av graviditeterna i MPN och 9 % i kontrollerna ($p < 0,110$). Kejsarsnitt var betydligt vanligare vid graviditeter vid MPN⁴⁵. I en uppföljande studie har Anna också visat att kvinnor med MPN har en lägre förlossningsfrekvens (HR 0,78). Subgruppsanalys visade att frekvensen inte var signifikant reducerad vid ET (HR 1,02) medan HR var 0,50 vid PV och 0,45 vid PMF. Risken för missfall var inte signifikant ökad före MPN-diagnos, HR under uppföljning efter diagnos var 1,25. Kvinnor med MPN var mer benägna att ha drabbats av en tidigare dödfödsel. Kvinnor med MPN fick totalt färre barn än kontroller⁴⁶.



Behandling av myelofibros och JAK2 hämmare

Myelofibros beskrevs första gången av Gustav Heuck 1879 som gjorde kopplingen mellan benmärgsfibros, exytramedullär blodbildning och osteoscleros. Behandlingen var i många år symptomatisk med fr.a understöd av blodtransfusioner, senare tillkom behandling av allmänsymptom med cortison och därefter korrigerig av blodvärden med HU. Anemi kom sedemera att behandlas med androgener och erytropoetin utan påfallande

imponerande resultat, mycket väl beskrivet i en översiktsartikel 2014 av **Gunnar Birgegård**⁴⁷.

Mayokliniken hade rapporterat preliminära data att talidomid, det gamla preparatet som under 1960-talet med namnet Neurosedyn gav allvarliga fosterskador, kunde höja Hb hos PMF patienter.

Mats Merup lyckades lokalisera talidomid hos ett tyskt företag som gladeligen gav svenska gruppen medlet. Talidomid gavs i eskalerande doser med en måldos på 800 mg dagligen (inspirerat av myelomstudier), men mediandosen av talidomid som faktiskt tolererades var 400 mg dagligen. Femton patienter deltog i studien och 14 kunde utvärderas för svar. Fem av 14 (36 %) patienter avbröt behandlingen med talidomid före 3 månader på grund av biverkningar, och ingen av dessa fem patienter hade något svar vid tidpunkten då talidomid stoppades. Vid utvärdering efter 3 månaders behandling uppvisade ingen av de återstående nio patienterna ett urskiljbart kliniskt svar och studien avbröts⁴⁸. Vi var fler som tyckte oss ha sett en minskning av mjältstorlek under de första veckorna med låg dosering som sedan försvann när dosen ökades. Mayo kliniken visade senare att låg dos talidomid eller lenalidomid kan ge bättre svar hos en mindre andel patienter.

Två stora randomiserade studierna av JAK2 hämmaren ruxolitinib publicerades 2012, en av dem COMFORT-1 studien ledd av Serge Verstovsek⁴⁹. Studien randomiserade extremt avancerade intermediär-2 eller högrisk MF patienter, som prövat all tillgänglig terapi och hade mycket uttalad mjältförstoring till ruxolitinib (155 patienter) eller placebo (154 patienter). Den primära variabeln var andelen patienter med en minskning av mjältvolymen på 35 % eller mer efter 24 veckor, bedömd med hjälp av MR. Primära endpoint nåddes hos 41,9 % av patienterna i ruxolitinibgruppen jämfört med 0,7 % i placebogruppen ($p < 0,001$). En minskning av mjältvolymen bibehölls hos patienter som fick ruxolitinib; 67,0 % av patienterna med svar hade svaret i 48 veckor eller mer. Det sågs en förbättring på 50 % eller mer av den totala symtombördan efter 24 veckor hos 45,9 % av patienterna som fick ruxolitinib jämfört med 5,3 % av patienterna som fick placebo ($p < 0,001$). Likande resultat sågs i COMFORT-II studien led av Claire Harrison (publicerad i samma nummer av N Engl J Med) där ruxolitinib randomiserades mot "best available therapy", en studie med deltagande från 2 svenska centra⁵⁰. Uppföljande studier har även visat att ruxolitinib förlänger OS^{51,52}. Jag kommer aldrig att glömma min första

patient, en äldre man född i Norge som kontaktade Södersjukhusets direktör och ifrågasatte varför han lidande av svår PMF inte kunde behandlas med ruxolitinib. Detta var innan preparatet var godkänt av TLV. Mannen stod på sig och till slut fick jag OK av direktören att förskriva läkemedlet. 48 timmar efter att han börjat medicinera ringde han mig och bad att få komma upp akut till mottagningen. "Jag tror att min mjälte försvunnit och jag kan äta som vanligt". Han kom samma dag och hans mjälte som tidigare nått 10 cm nedom arcus och in till medel-linjen var inte längre palpabel!

Även om ruxolitinib varit en mycket stor framgång vid PMF visar de flesta studier att medlet slutar verka efter i median 2,5-3 år. Patienterna är då i ett svårt läge med en förväntad överlevnad på ca 12 månader. Det är därför positivt att behandling med en annan JAK2 hämmare kan ha god effekt. Detta är visat både för fedratinib⁵³ och momelotinib (review⁵⁴). Det senare medlet är extra intressant då registreringsstudierna visat att cirka 40 % av patienterna även får ett högre Hb, något som även visades i "real-world" studier från både Spanien och UK på ASH 2024 (se OHE nr 4). Återigen glädjande att svenska centra medverkat i registreringstudier av båda dessa nya JAK2 hämmare.

På senare år har tillkommande mutationer under klonal evolution beskrivits vid PMF som förmedlar en dålig prognos. Här kan nämnas ASXL1, EZH2, SRSF2 och IDH1/2. Dessa fynd ligger bakom det nu mest använda prognosverktyget MIPPS70⁵⁵. Förutom dessa är förstås mutationer av p53 alltid allvarligt. Även vid ET och PV har dessa mutationer en betydelse. **Julia Asp** visade 2016 att när man korrelerade övriga mutationer till överlevnad i en analyserade ET-kohort (n=51), visade sig patienter med ASXL1-mutation ha sämre OS⁵⁶.

Allogen stamcellstransplantation

Även om behandlingen av PMF förbättrats avsevärt under senare år är allo SCT den enda botande behandlingen av PMF pch MF efter PV eller ET. Så den första frågan som måste besvaras hos alla PMF patienter är om patienten är en kandidat för allo SCT. Sedan den första rapporten om framgångsrik HSCT vid myelofibros 1989⁵⁷ har många publikationer bekräftat den potentiellt botande effekten av HSCT vid PMF. **Johanna Abelson** gjorde en genomgång av nordiska SCT resultat⁵⁸. Mellan 1982 och 2009 genomgick totalt 92 patienter med MF i kronisk fas allo-SCT på nio nordiska transplantationscentra.

Myeloablative konditionering (MAC) gavs till 40 patienter och reducerad intensitetskonditionering (RIC) användes hos 52 patienter. Medelåldern i de två grupperna vid transplantation var 46±12 respektive 55±8 år (p<0,001). När justering för åldersskillnader gjordes var överlevnaden för patienterna som behandlades med RIC signifikant bättre (p=0,003). Bland RIC-patienterna var överlevnaden signifikant (p=0,003) bättre för patienter med ålder <60 år (en 10-årsöverlevnad nära 80 %) än för de äldre patienterna. Sannolikheten för överlevnad efter 5 år var 49 % för de MAC-behandlade patienterna och 59 % i RIC-gruppen (p=0,125). **Björn Andreasson** medverkade i Myeloproliferative Disorder Research Consortium 101 studien. Studien inkluderade patienter med syskondonatorer (n = 32) som fick fludarabin/melfalan (FluMel) som en preparativ regim och patienter med obesläktade donatorer (n = 34) som fick konditionering med FluMel plus ATG. Patientegenskaperna i de två kohorterna var likartade. Engraftment inträffade hos 97 % av syskonen och 76 % av orelaterade transplantationer, medan sekundär graftsvikt inträffade hos 3 % respektive 12 %. Med en medianuppföljning på 25 månader för levande patienter var den OS 75 % i syskongruppen (median ej uppnådd) och 32 % i den obesläktade gruppen (median OS 6 månader, RR 3,9 p < 0.001). Icke-återfallsdödligheten var 22 % hos syskon och 59 % vid obesläktad AHST. FluMel/ATG-konditionering ledde således till en hög frekvens av bristande engraftment och begränsad överlevnad⁵⁹.

Förbättrade resultat efter SCT har setts på senare tid efter förbehandling med JAK2 hämmare. Vidare har det blivit enklare och tydligare för en kliniker att diskutera med patienter huruvida de vill transplantera sig eller ej genom att vi idag kan jämföra utfall av att avstå från SCT med hjälp av MIPSS70 och utfallet efter SCT med hjälp av Nico Gagelmann's transplantationsscore⁶⁰. Uppdaterade rekommendationer om hela SCT processen vid MF har nyligen publicerats av EBMT/ELN⁶¹.

Vad händer i framtiden?

Redan nu pågår ett antal försök att ta fram nya läkemedel för patienter med ett suboptimalt svar på JAK2 hämmare. Här kan nämnas MDM2 hämmaren navtematin, BET hämmaren pelabresib och elritercept som hämmar aktivin A och TGF-β familjligander. Dessa beskrevs i ASH referatet i OHE 4 2024, en bra översiktsartikel kan också rekommenderas för den intresserade⁶².

Mer avancerade behandlingar har också föreslagits. En monoklonal antikropp mot CALR muterad sjukdom har presenterats i musmodell på ASH 2022. Humanstudier pågår men inga resultat har presenterats. En farhåga som man kan ha är huruvida en sådan antikropp kan riktas mot CALR muterade stamceller. Om inte är risken uppenbar att den ej kommer att fungera pga det mycket stora antalet muterade neutrofiler som bildas varje dag. Dessa var anledningen till att Morten Holmström's försök i Köpenhamn att vaccinera ET patienter mot muterat CALR protein misslyckades, Han hade påvisat CALR antikroppar hos friska individer, dvs att friska under livet exponerats för muterat CALR, och kunde visa att antikropps nivåer ökade påtagligt efter vaccination av ET patienter. Däremot sågs ingen som helst kliniskt effekt då alla muterade neutrofiler svampade upp de antikroppar som bildades efter vaccination⁶³. Slutligen har genredigering med hjälp av CRIPR/CAS beskrivits ånyo i musmodell på ASH 2024.

Många som har frågat mig hur det kom sig att jag började studera MPN sjukdomar på 1980-talet då få hyste stort intresse för dessa sjukdomar. Svaret är att när jag varit underläkare i 2 månader på Södersjukhuset mötte jag professor **Jan Palmblad** i post-



rummet. "Nu har du varit här i två månader, då är det dags att börja forska" sade han. Jag frågade om han hade något förslag och fick information att vi hade PV patienter som nästan varje dag kom till mottagningen för att tappa av blod, "Där

har du en aldrig sinande källa till maligna celler att studera" sade Jan. Ni kan säkert förstå att jag aldrig har ångrat att jag nappade på förslaget. Ett stort tack också till **Jack Kutti** som på slutet av 1990 talet introducerade mig i europeiska studiesammanhang. Utvecklingen har varit fantastisk fr a efter identifikationen av sjukdomsalstrande mutationer.

Så om du som är yngre får en fråga av någon handledare om du vill förkovra dig inom MPN området – tveka aldrig!

Jan Samuelsson

Referenser

1. Prchal JF & Axelrad AA Bone marrow responses in polycythemia vera N Engl J Med 1974;290:1382.
2. Adamson JW et al. Stem cell and probable clonal origin of the disease N Engl J Med 1976;297:913-16.
3. Westin J et al. Chromosome studies in untreated polycythemia vera Scand J Haematol 1976;17:183-96.
4. Birgegård G et al. Serum erythropoietin levels by radioimmunoassay in polycythemia vera Scand J Hematol 1982;29:161-67.
5. James C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera Nature 2005;434:1144-8.
6. Pardanani AD et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients Blood 2006;108:3472-6
7. Nangalia J et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 N Engl J Med 2013;369:2391-2405.
8. Edgren G et al. Blood donation and risk of polycythemia vera Transfusion 2016;56(6 Pt 2):1622-7.
9. Landgren O et al. Increased Risks of Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET), and Myelofibrosis (MF) among 24577 First-Degree Relatives of 11039 Patients with Chronic Myeloproliferative Disorders (MPD) in Sweden. Blood 2008; 112: 2199-2204.
10. Andreasson B et al Management of patients with polycythemia vera: results of a survey among Swedish haematologists Eur J Haematol 2005;74:489-95.
11. Marchioli R et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera N Engl J Med 2013;368:22-33.
12. Berk PD et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy N Engl J Med 1981;304:441-7.
13. Weinfeld A et al. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications, Eur J Haematol 1994;52:134-9.
14. Najean Y & Rain JD Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years Blood 1997;90:3370-7).
15. Najean Y & Rain JD Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group Blood 1997;89:2319-27.
16. Björkholm M et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms J Clin Oncol 2011;29:2410-5.
17. Tartaglia A et al. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. Semin Hematol 1986;23:172-176
18. Landolfi R et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera N Engl J Med 2004;350:114-24.
19. Alvarez-Larrán A et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with CALR mutation. Haematologica 2016;101:926-31
20. Cortelazzo S et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis N Engl J Med 1995;332:1132-6.
21. Godfrey AL et al. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia

- Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features *J Clin Oncol* 2018;36:3361-3369.
22. Silverstein MN et al. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis *N Engl J Med* 1988;318:1292-4.
 23. Birgegård G et al. Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders, *Haematologica* 2004;89:520-7.
 24. Harrison C et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
 25. Ejerblad E et al. Diagnosis according to World Health Organization determines the long-term prognosis in patients with myeloproliferative neoplasms treated with anagrelide: results of a prospective long-term follow-up. *Hematology*. 2013;18:8-1
 26. Larsen TS et al. Minimal Residual Disease and Normalization of the Bone Marrow after Long-Term Treatment with Alpha-Interferon2b in Polycythemia Vera. A Report on Molecular Response Patterns in Seven Patients in Sustained Complete Hematological Remission. *Hematology J* 2009;14:331-4.
 27. Samuelsson J et al. A phase II trial of pegylated interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Feasibility, clinical and biological effects and impact on quality of life. *Cancer* 2006, 106: 2397-2405.
 28. Samuelsson J et al. Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2006, 91:1281-82.
 29. Kildjian JJ et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera *Blood* 2008;112:3065-72.
 30. Gisslinger H et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment *Leukemia* 2023;37:2129-2132.
 31. Kiladjian JJ et al Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b *Leukemia* 2022;36:1408-1411.
 32. Grinfeld J et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms *N Engl J Med* 2018;379:1416-1430.
 33. Hultcrantz M et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study *J Clin Oncol* 2012;30:2995-3001.
 34. Hultcrantz M et al. Survival in patients with familial and sporadic myeloproliferative neoplasms *Blood* 2015;125:3665-6.
 35. Abdulkarim K et al. Incidence, risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients. Real world data from the Swedish national MPN registry. *Eur J Haematol* 2017; 98:577-583.
 36. Enblom A et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms *Eur J Intern Med* 2015;26:344-7.
 37. Sobas M et al. Real world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms identifying risks and unmet needs, *Blood Adv* 2022;5:5171-83.
 38. Ahlstrand E et al. Vascular Complications in Essential Thrombocythaemia and Polycythaemia Vera- Incidence, Risk factors, and Impact on Life Expectancy; Real World Data from Sweden. *Eur J Haematol* 2020;104:271-278.
 39. Lindgren M et al. Survival and Risk of Vascular Complications in Myelofibrosis - A Population-Based Study from the Swedish MPN Group. *Eur J Haematol* 2022; 109:336-342.
 40. Enblom-Larsson et al. Thromboembolic events, major bleeding and mortality in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera-A matched nationwide population-based study *Br J Haematol* 2024;204:1740-1751.
 41. Scherber R et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial In 402 Patients. *Blood* 2011;118:401-408.
 42. Johansson,P et al. Quality of Life assessment in a cohort of 114 Swedish patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53:441-4.
 43. Abellsson J et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54:2226-30.
 44. Pettersson H et al. Newly diagnosed patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia have an impaired quality of life compared to age-matched control individuals. *Ann Hematol Oncol*. 2019;6:1256.
 45. Ravn-Landtblom A et al. Pregnancy and childbirth outcomes in women with myeloproliferative neoplasms-a nationwide population-based study of 342 pregnancies in Sweden *Leukemia* 2022;36:2461-2467.
 46. Ravn-Landtblom A et al. Childbirth rates in women with myeloproliferative neoplasms *Leukemia* 2024;38:1081-1085.
 47. Merup M et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia *Med Oncol* 2002;19:79-86.
 48. Birgegård G Does anything work for anaemia in myelofibrosis? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27:175-85.
 49. Verstovsek S et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
 50. Harrison C et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-798.
 51. Verstovsek S et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses *J Hematol Oncol* 2017;10:156.
 52. Verstovsek S et al. Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval *Ann Hematol* 2022;101:131-137.
 53. Harrison C et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JA-KARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study *Lancet Haematol* 2017;4:e317-e324.
 54. Bose P. Momelotinib for the treatment of myelofibrosis *Blood* 2024;144:708-713.
 55. Vannucchi AM et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27:1861-9, 2013
 56. Dokal I et al. Allogeneic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis *Br J Haematol* 1989;71:158-160.
 57. Abellsson J et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transpl* 2012;47:380-6.
 58. Asp J et al. Mutation status of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis defines clinical outcome *Haematologica* 2016;101:e129-32.

59. Rondelli D et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis Blood 2014;124:1183-91.
60. Gagelmann N et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation Blood 2019;133:2233-2242.
61. Kröger N et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group Lancet Haematol 2024;11:e62-e74.
62. Tremblay D & Mesa R. Novel treatments for myelofibrosis: beyond JAK inhibitors International Journal of Hematology 2022;115:645-658
63. Holmström MO et al. Therapeutic cancer vaccination against mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms induces expansion of specific T cells in the periphery but specific T cells fail to enrich in the bone marrow Front Immunol 2023;14:1240678.



Nominera till årets utbildningsinsats!

Många kollegor runt om i landet gör stora insatser för utbildningen av ST-läkare och fortbildning av specialister. Passa på att nominera någon som förtjänar lite extra uppmuntran och uppmärksamhet!

Stipendiet årets utbildningsinsats delas ut i samband med hematologidagarna. Prissumman är 20.000 kr att använda för egen fortbildning.

Sänd nomineringen med motivering senast 30 augusti till sekreterare@sfhem.se

Den nominerade skall vara informerad om nomineringen och vara medlem i föreningen.



Ett subkutant immunglobulin från Grifols

**Xembify® 200mg/ml Humant normalt immunglobulin för subkutant bruk.
Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:**

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikropsproduktion.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).¹

Referenser

1. Xembify® produktresumé, 2024-05-28, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

ATC-kod: J06BA01. Rx, EF. **Xembify® 200 mg/ml** injektionsvätska för subkutan injektion, lösning Humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk (SCIg)

Terapeutiska indikationer: Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikropsproduktion.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Xembify får inte ges intravaskulärt eller intramuskulärt. Patienter som har fått en anafylaktisk eller svår systemisk reaktion vid administrering av humant immunglobulin. Patienter med IgA-brist med antikroppar mot IgA och som tidigare har visat överkänslighet mot humant immunglobulin. **Varningar och försiktighet:** För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och satsnummer tydligt noteras. Om Xembify av misstag administreras i ett blodkärl kan patienten drabbas av chock. Den rekommenderade infusionshastigheten måste följas noga. Patienterna måste övervakas noga och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionen. Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid byte av läkemedel med humant normalt immunglobulin, eller om det har gått lång tid sedan föregående infusion. Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- inledningsvis injicera läkemedlet långsamt (ej överskrida 25 ml/h/ställe)
- se till att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats med normalt humant globulin tidigare, patienter som bytt från ett annat IgG-läkemedel och patienter som haft ett långt uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering. Om biverkningar uppkommer måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Allergiska reaktioner eller anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar utsättning. I händelse av chock ska standardbehandling av chock sättas in. Försiktighet ska iaktas för patienten med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (till exempel användning av östrogen, hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och tidigare kärlsjukdom eller trombotiska episoder, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Patienter ska informeras om första symtom på tromboemboliska händelser inklusive andfåddhet, smärta och svullnad i extremitet, fokala neurologiska bortfall samt bröstsmärta och ska rådås att kontakta läkare omedelbart vid symtomdebut. Även patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas, i synnerhet patienter med befintlig njursvikt eller risk för akut njursvikt. 5 Interferens med serologiska tester Efter injektion av immunglobuliner kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester. Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigen (t.ex. A, B, D) kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test). Vid höga doser eller annan blodgrupp än O kan hemolys förekomma och därför rekommenderas övervakning.

Datum för senaste översyn av produktresumén (SPC) 2024-05-28. Vid förskrivning och för information om varningar och försiktighet, graviditet och amning, biverkningar och förpackningar, se www.fass.se.

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



Nordic platelet Symposium

Reykjavik 28-29 mars 2025

Nordic Platelet Symposium arrangerades första gången i Malmö 2018 av undertecknad och Professor John Semple, avdelningen för transfusionsmedicin, Lunds Universitet. Sedan dess har mötet hållits i Köpenhamn (2021), Oslo (2023) och nu senast i Reykjavik. Syftet är att samla läkare och forskare med trombocytfokus i Norden för att kunna lära av varandra och belysa trombocyternas multipla roller vid hälsa och sjukdom. Ett 50-tal deltagare var på plats och vi hade två intensiva dagar fyllda av givande diskussioner.

Immunmedierad trombocytopeni (ITP)- många olösta frågor

Flera av föreläsningarna handlade om ITP, ett tillstånd som det inte finns något specifikt diagnostiskt test för och därmed är en uteslutningsdiagnos. De flesta som insjuknar med ITP svarar bra på behandling med kortison, eventuellt i kombination med intravenöst gammaglobulin. En liten grupp patienter svarar inte och behandlas då antingen med trombopoietin agonister eller olika typer av immunhämmande behandling. Vissa patienter är extremt svårbehandlade och drabbas av olika behandlingsrelaterade komplikationer. Vi har idag fortfarande inte några bra prognostiska markörer för vilka som kommer att svara på vilken behandling och vi har också svårt att förutsäga vilka som kommer att drabbas av svåra blödningar.

Galina Tsykunova, Oslo University Hospital, Norge rapporterade resultat från de senaste läkemedelsprövningarna på fr.a refraktär ITP och redovisade bl.a häpnadsväckande resultat från en kinesisk studie som behandlat 22 patienter med en anti CD38 monoklonal antikropp som binder till plasma-celler. Daratumumab som används vid myelom har samma verkningsmekanism och har prövats vid ITP, men resultaten har inte varit lika bra. I den kinesiska studien fick man respons hos 21/22 patienter vilket är extremt ovanligt i denna patientgrupp.

Drew Provan, Centre for Immunology, London UK och **Waleed Ghanima**, Oslo University Hospital, Norge berättade om hur AI kan hjälpa till att svara på de många olösta frågor som fortfarande finns, både vad gäller patogenes men framför allt att kunna förutsäga svar på behandling. Det finns ett

flertal olika AI modeller, men de har gemensamt att de behöver en population att träna på och sedan testas deras förmåga på en annan matchad population. Flera studier kunde redovisas, alla från Kina, där man faktiskt med höga prediktiva värden kunde förutsäga både svar på behandling och risk för allvarlig blödning. Problemet med dessa studier var att de ofta använde resultat av analyser som normalt inte tas i klinisk praxis samt att de inte validerats av andra forskargrupper eller icke-kinesiska populationer.

Undertecknad presenterade en studie där vi utfört helgenomsekvensering på 81 patienter med ITP och kunnat påvisa signifikanta fynd hos 6 av dem, två visade sig inte ha ITP utan ärftlig trombocytopeni, medan 4 hade genetiska varianter som medierade ärftlig immundefekt. På basen av detta skulle man kunna överväga att göra genetisk screening inför splenektomi, då detta är en meningslös behandling för personer med ärftlig trombocytopeni och potentiellt skadlig för personer med medfödd immundefekt.

Nya behandlingsalternativ vid paroxysmal nocturnal hematuri (PNH)

Alexandros Arvanitakis, Dept. of Hematology, Skane University Hospital, Malmö berättade om komplementinhibering vid PNH. PNH orsakas av somatiska mutationer i benmärgen i genen PIG-A som leder till att det protein som förankrar komplementhämmarna CD55 och CD59 i cellmembranet inte uttrycks och att framför allt röda blodkroppar och trombocyter utsätts för en kontinuerlig komplementattack via den alternativa vägen. Detta medför hemolys, trombocytopeni och risk för allvarliga trombos. Dessa patienter kan nu behandlas med ett läkemedel riktat mot komplementfaktor 5 (C5) ekulizumab, som tidigare var väldigt kostsamt, men då det nu finns biosimilarer är behandlingen mer överkomlig. Hos vissa patienter leder inhibering av C5 till extravaskulär hemolys som drivs av komplementfaktorer högre upp i aktiveringskedjan. Det finns nu även utvecklat en C3 inhibitor (pegcetacoplan) som ges subcutant och har visat minska risken för extravaskulär hemolys. Läkemedel som påverkar faktor D (danicopan), faktor B (iptacopan) är också godkända vid PNH men har ännu inte prissatts. Det finns även en långverkande C5 inhibitor (krovalimab) som bara behöver tas subcutant en gång var fjärde vecka, men inte heller den har prissatts.

Adenovirus associerad trombocytopeni en ovanlig orsak till venös trombos

Hanna Pitkänen, Helsinki University Hospital, Finland berättade om protrombotiska tillstånd associerade till Platelet factor 4 (PF4). PF4 finns i trombocyternas alfa-granule och utsöndras i lokalt höga koncentrationer vid trombocytaktivering. Det binder till och kan neutralisera heparin. Vid heparin-inducerad trombocytopeni (HIT) bildas antikroppar mot PF4-heparin komplexet som kan aktivera FCγ receptor II på trombocyter vilket ger trombingenerering, fibrinutfällning och svåra trombos. Den svåra biverkan till Astra Zenecas COVID19 vaccin som nu fått benämningen vaccininducerad trombocytopeni (VITT) orsakas av antikroppar som binder till PF4 associerad till vaccinetns adenovirusvektor och som på liknande sätt aktiverade trombocyter via FCγ receptor II och patienterna drabbades av också av svåra trombos, flera med dödlig utgång. Dessa antikroppar var dock INTE heparinkänsliga och de metoder som numera mest används för att diagnostisera HIT (chemiluminescence immunoassay, CLIA) är INTE känsliga för dessa antikroppar. Det finns nu fallrapporter som beskriver en liknande bild hos patienter med adenovirusinfektion med antikroppar positiva i samma test som kan påvisa VITT antikroppar (ELISA). Under 2024 har man i Finland haft ett utbrott av adenovirus (7) infektion där det från 1 februari till 30 juni 2024 lades in 129 patienter där 30 behövde intensiv vård, 10 ECMO och 6 dog. De flesta som drabbades var unga män som blivit smittade på en militäranläggning. De pågår nu undersökningar för att avgöra huruvida även dessa patienter har utvecklat PF4 associerade antikroppar.

Nya antitrombotiska läkemedel

Riitta Lassila, Helsinki, Finland, rapporterade om ett potentiell nytt läkemedel som kan skydda mot både arteriell och venös trombos: HEP-PG mastcell derived heparin proteoglycan. Just denna substans har visat sig kunna inhibera både plasmakoagulationen men också trombocyter och har dessutom en anti-inflammatorisk effekt. Genom att länka den till albumin har man fått en substans med acceptabel halveringstid och kallas då APAC. I en musmodell för ateroskleros har den visats kunna minska storleken på aterosklerotiska plack och minska ackumuleringen av makrofager. Den testas nu på friska frivilliga och studier avseende om den kan skydda mot fisteltrombos är planerade.

Trombocyter-inte bara skydd mot blödning

Steffen Massberg, Munich University Hospital, Tyskland, berättade om hur trombocyter förutom att skydda mot blödning också har förmåga att bistå i försvaret mot inflammation, cancer och malignitet. Genom att filma hur trombocyter beter sig på fibrinogenklädda underlag, visade han att trombocyter, precis som leukocyter och makrofager kan migrera i vävnad. De kan skicka ut utskott och samla ihop bakterier som de sedan presenterar för makrofager som endocyterar och dödar bakterierna. Hans grupp har också samarbetat med en svensk forskargrupp i Umeå för att ta reda på varför björnar, som ligger i ide 6 månader om året, helt immobiliserade, inte får venösa trombos. Genom att utföra proteomanalyser av trombocyter på prover tagna på sommaren jämfört med vintern lyckades de identifiera 50 proteiner som nedreglerades under vinterperioden, mest uttalat avseende proteinet HSP47. De har sedan visat att sänkt uttryck av HSP47 skyddar mot trombos i möss. HSP47 verkar vara viktigt för att forma Neutrophil Extracellular Traps (NETs) vilka är viktiga i patogenesen för venös trombos. Man har även mätt sänkta nivåer av HSP47 hos patienter som är immobiliserade pga ryggmärgsskada, vilket också talar för att sänkta nivåer kan skydda mot trombos, då denna patientgrupp inte verkar ha någon signifikant ökad trombosrisk trots immobilisering. Om läkemedel riktade mot HSP47 kan skydda mot trombos återstår dock att se.

Trombocytdriverade extracellulära vesiklar (TEV) -en prediktor för venös trombos?

Omri Snir, Tromsø, Norge har arbetat med trombocytdriverade extracellulära vesiklar i många år och

det är visat att de är associerade med hög risk för både arteriell och venös trombos. Med proteomics är det visat att TEVs protein innehåll liknar det hos aktiverade trombocyter med över 500 proteiner associerade till tromboinflammation. De har nu påbörjat en prospektiv studie för att se om TEV kan prediktera venös trombos hos patienter som söker för akuta symptom.

Nästa möte kommer att hållas i Finland 2027, varmt välkomna då!

Eva Zetterberg, överläkare
VO Hematologi, Onkologi och strålmedicin,
Koagulationsmottagningen, SUS, Malmö



DEN FÖRSTA OCH ENDA GODKÄNDA REVERSIBLA BTK-HÄMMAREN

Jaypirca® (pirtobrutinib) är den första och enda godkända reversibla BTK-hämmaren som kan återetablera responsen hos vuxna patienter med mantelcellslymfom eller kronisk lymfatisk leukemi efter att en kovalent BTK-hämmare inte längre är ett behandlingsalternativ.^{1,2}

* Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK-hämmare).
Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt kronisk lymfatisk leukemi som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare.¹

BTK=Brutons tyrosinkinas.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Jaypirca (pirtobrutinib), antineoplastiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01EL05, filmdragerade tabletter 100 mg. Receptbelagt läkemedel (Rx), Förman (F). *Subventioneras endast för patienter som redan behandlas med Jaypirca, eller som redan behandlas med licensläkemedel som ersätts av Jaypirca.*

Indikationer: Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK-hämmare). Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Infektioner, även fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med Jaypirca. Profylaktisk antimikrobiell behandling ska övervägas för patienter som löper ökad risk för opportunistiska infektioner. Blödningar, även fall med dödlig utgång, har inträffat hos patienter som behandlats med Jaypirca, både med och utan trombocytopeni. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på blödning. Nyttan och riskerna med antikoagulantia eller trombocythämmande behandling ska övervägas om de administreras tillsammans med Jaypirca, liksom ytterligare övervakning avseende tecken på blödning. Cytopenier av grad 3 eller 4, inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni, förekom hos patienter som behandlades med Jaypirca. Under behandlingen ska fullständig blodstatus övervakas på medicinsk indikation. Förmaksflimmer och förmaksfladder har observerats hos

patienter som behandlas med Jaypirca, särskilt hos patienter med anamnes på förmaksflimmer och/eller flera kardiovaskulära komorbiditeter. Tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder ska övervakas hos patienterna. Efterföljande primära maligniteter är vanliga hos patienter som behandlas med Jaypirca, varvid de vanligaste typerna är hudcancer av icke-melanomtyp. Patienterna ska övervakas med avseende på uppkomst av hudcancer och rekommenderas att skydda sig mot solstrålning. Fall av tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter behandlade med Jaypirca. Patienter bör utvärderas med avseende på möjlig risk för TLS och övervakas noggrant såsom kliniskt indicerat. **Fertilitet, graviditet, amning:** Jaypirca ska inte användas under graviditet. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 5 veckor efter den sista dosen Jaypirca. Män rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen Jaypirca. Amning ska avbrytas under behandling med Jaypirca och i en vecka efter den sista dosen Jaypirca. **Datum för översyn av produktresumén:** 2025-03-28. **För ytterligare information och priser se www.fass.se.** Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna, tel. 08-737 88 00, www.lilly.com/se PP-PT-SE-0032

Referenser: 1. Jaypirca produktresumé. 2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.

Rapport från nordiska KML mötet,

Arlanda 250319

Nordiskt samarbete har en lång tradition i den svenska KML gruppen. NCMLSG (Nordic CML Study Group) bildades 2004 och har sedan dess varit drivande i flera gemensamma kliniska studier och internationella samarbeten. Mer om detta vid ett annat tillfälle.

Dagen började tidigt för den svenska KML-gruppen och prekliniska forskare, som höll separata möten – ett utmärkt tillfälle att samlas när alla ändå befinner sig på plats!

Nordiska mötet inleddes med dagens inbjudna gäst **Dr Elisabetta Abruzzese** (Tor Vergata University, Rom) med en mycket uppskattad presentation om olika aspekter

av graviditet hos kvinnor med KML. Tack vare hennes omfattande samlingar och publikationer av fall med TKI exponering under graviditet vet vi idag att användning av imatinib och nilotinib under senare graviditet är säker men inte alltid nödvändig. Peg-IFN har en viktig roll vid behandling av gravida patienter och hon presenterade ett antal fall där interferonbehandling lett till långvarig sjukdomskontroll även efter avslutad graviditet. Man vet idag också att det är säkert för män att skaffa barn under behandling med första- och samtliga andra generationens TKI. För tredje generationens TKI är data mer begränsade.



Det blev väldigt tydligt vilken fantastisk utveckling hon och många av oss har varit med om – från att förhindra sjukdomsprogress och allo-SCT av unga patienter till att nu kunna fokusera på frågor om livskvalitet och familjebildning för personer med KML.

Programmet fortsatte med **Stefan Deneberg** (Stockholm) som gav en översikt av två nya

tredje generationens TKI-preparat; olverembatinib och vodobatinib.

I en mindre fas 1b studie med 80 inkluderade patienter har 31 av 51 patienter (61 %; 95 % CI, 46.1-74.2) uppnått cytogenetisk remission (CCyR), och 25 av 59 patienter

(42 %; 95 % CI, 29.6-55.9)

major molecular remission (MMR). Resultaten var inte

mycket sämre för patienter som tidigare

hade behandlats med ponatinib

(58 % CCyR, 37 % MMR)

eller asciminib

(50 % CCyR, 33 % MMR), och

var oberoende av förekomst av T315i mutation.

Den rekommenderade doseringen var

30 mg varannan dag. Voderabatinib utgör ett

potentiellt tillskott men ligger längre bort i processen.



Torsten Dahlén (Stockholm) som är registerhållare för svenska KML registret, uppdaterade oss om planerade projekt som utgår från den nyligen startade myeloida megabasen där förutom data från KML registret nu även data från MDS, AML och MPN registret är sammanlänkade med data från andra befolkningsregister av intresse. Ett aktuellt projekt presenterades av

Enoch Yi-Tung Chen, statistiker och doktorand vid Karolinska Institutet, med titeln **"Economic burden of CML in Sweden 2025–2030"**, en beräkning av prevalens och uppskattade behandlingskostnader vid KML. I denna analys uppskattas prevalensen av KML i Sverige öka från 1807 patienter år 2025 till 2120 år 2030, vilket identifieras som den främsta kostnadsdrivande faktorn. De totala behandlingskostnaderna för patientgruppen förväntas stiga från 24,6 miljoner till 29,1 miljoner USD under samma period. Dessa beräkningar inkluderade provtagning men inte sjukvårdens övriga insatser. Ett viktigt arbete som diskuterades en del under kaffepausen.

Undertecknad gav därefter en uppdatering om den senaste utvecklingen inom Ph+ ALL, där flera lovande resultat har publicerats kring förstalinjebehandling med ponatinib och/eller blinatumumab. Nu är äntligen randomiserade studier på gång som kan bana väg för godkännande av tredje generationens TKI i kombination med immunterapi – något som länge varit efterlängtat. I den uppdaterade GIMEMA ALL2820-studien randomiseras 200 patienter till Blinatumumab i kombina-

tion med dasatinib eller ponatinib. Endast de med kvarvarande MRD eller IKZF1positiva går vidare till allo-SCT. Efter induktion var 45 % MRD-negativa, och andelen ökar med varje cykel. Hittills har 12 % genomgått allo-SCT (Chiaretti, Blood 2024;144 Supplement 1: 835). Nu vet vi också att Ph+ ALL inte är en homogen sjukdom. Upp till 40 % av patienterna

uppvisar så kallad "multilineage Ph+ ALL", där BCR::ABL1 ses i flera progenitorer. En diskrepans mellan MRD-analyser, med kvarstående BCR::ABL1 trots negativ IgH-PCR, i denna undergrupp bidrar sannolikt till en överbehandling av patienter som inte har en sämre prognos (Kim, J Clin Oncol, 2024). En viktig fråga för fortsatt diskussion.

Stina Söderlund (Uppsala) fortsatte med en översikt över aktuell behandling vid KML i myeloid blastkris, en ovanlig men kliniskt utmanande patientgrupp som har behandlats på olika sätt internationellt enligt en ny sammanställning från ELN:s blastkrisregister (Brioli, Leukemia, 2024). I dessa data kunde ELTS score användas som prognostisk markör för överlevnad vilket hittills inte har varit klinisk praxis. Flera

studier har publicerats de senaste åren som pekar mot en minskad användning av intensiv cytostatikabehandling. I en retrospektiv analys av 18 patienter med KML-BC sågs ingen skillnad i utfall mellan DA- och FA-IDA-regim när dessa kombinerades med minst en andra generationens TKI (Lee et al. Annals of Hematology 2024). Kombinationen av hypometylerande behandling och ≥ 2 TKI är ett bra



alternativ med lägre toxicitet, särskilt när konsolidering med allo-SCT är möjlig. I en studie av Saxena et al. (J Hematol Oncol 2021) visades likvärdiga resultat jämfört med intensiv kemoterapi, med en medianöverlevnad på 10,1 månader för 20 inkluderade patienter. Överuttryck av BCL2 har visats vid KMLBC och studier avseende tillägg av venetoclax och även TKI kombinationsbehandling inkluderande asciminib är pågående.

Efter lunchen uppdaterades vi om gruppens BosuPeg studie (Bosutinib +/-18 månader Rope-gInterferon vid nydiagnostiserad KML) av **Stine-Sundt-Hansen** (Fssk,Trondheim). Studien är med 165 inkluderade patienter en av gruppens största kliniska prövningar. Protokollet inkluderar möjlighet till TKI uppehåll efter minst 48 månader behandling och det ska bli intressant att se om IFN tillägget kan påverka andelen "stoppade" patienter.

Ordförande för NCMLSG gruppen, **Henrik Hjort-Hansen** (Trondheim), deltar i arbetet kring European Leukemia Net (ELN) guidelines för KML och rapporterade om den pågående uppdateringen som förväntas bli publicerad till hösten. En viktig fråga är hur stringent de aktuella behandlingsmålen ska följas. Bakgrunden är en publikation av Lauseker et al. (Leukemia 2023) som i ett stort patientmaterial visade att patienter som endast uppnått MR2 ($BCR::ABL1 \leq 1\%$) hade liknande prognos jämförd

med de som uppnått MR3 ($BCR::ABL1 \leq 0,1\%$) vid samma tidpunkt. Däremot var överlevnaden avsevärt sämre bland patienter som fortfarande hade $BCR::ABL1 > 10\%$ efter två år. Sannolikt kommer milstolparna finnas kvar men med en mer nyanserad formulering som öppnar för individualiserade behandlingsbeslut.

Johan Richter (Lund) uppdaterade oss om det senaste inom treatment free remission (TFR). I den



kommande uppdatering av ELN guidelines föreslås en behandlingstid med TKI i minst 5 år samt behandlingssvar av MR4 > 3 år, MR4,5 > 2 år före ett stopp försök. Monitorering med $BCR::ABL1$ glesas till var 6-8 vecka initialt, var 3-6 månad efter ett år vid bevarad remission. Fler prospektiva sk "second Stop" studier har publicerats sedan 2020 och upp till 54 % av patienter verka kunna underhålla TRF 36 månader efter ett förnyat stopp försök (Hornack et al. AME Clin Trials Rev 2024).

Prognostiska markörer för framgångsrik TFR var fokus av de två prekliniska föreläsningarna under mötet. **Oscar Brück**, docent vid Helsingfors universitet, har utvecklat en AI-baserad metod för analys av konventionellt (MGG) färgade benmärgsutstryk och presenterade första data på benmärgsutstryk från patienter som har gjort uppehåll med TKI och som hade samlats in inom den nordiska gruppen.

Stein-Erik Gullaksen, forskare vid Bergens universitet har sedan många år samarbetat med nordiska gruppen i sitt arbete att undersöka intracellulär signalering med masspektrometri under TKI behandling och förhoppningen är att tidig immun- och signaleringsprofilering på single cell nivå i framtiden kan användas som prognostisk markör för behandlingssvar och TFR markör.

I sin presentation om senaste TKI tillskottet asciminib presenterade **Andreja Dimitrijevic** (Aarhus) första resultat från Asc4First studien som väckt viss uppmärksamhet på ASH 2024 och i vilken även svenska patienter har inkluderats. 405 patienter med nydiagnostiserad KML randomiserades till antingen asciminib 80 mg dagligen eller till behandlarens val, där fördelningen justerades efter ELTS-score och mellan imatinib och andra generationens TKI. Efter två års behandling hade 74,1 % i asciminib-armen uppnått MMR, jämfört med 52,0 % i patientgruppen som fick antingen imatinib eller 2 gen TKI – en skillnad på 22,4 % (95 % CI, 13,6–31,3; $p < 0,001$) som var störst i jämförelse med imati-

nibgruppen (76,2 % vs 47,1 %; skillnad 29,7 %, 95 % CI, 17,6–41,8; $p < 0,001$). Dessutom rapporterades färre grad 3-biverkningar och lägre andel behandlingsavbrott i asciminib-gruppen jämfört med både imatinib och 2G TKI (Hochhaus et al. N Engl J Med, 2024).

Som sista talare presenterade **Morten Yung Isaksen** (Bergen) tillsammans med **Bjørn Tore Gjertsen** ett nytt studieförslag som mycket översiktlig handlar om en vaccinationsstudie för patienter med låga BCR::ABL1 nivåer med mål att kunna avsluta TKI behandling. Diskussion pågår.

Det har återigen varit ett mycket trevligt möte med ett fullspäckat och intressant program, fullsatt sal och intensivt mingel så fort tillfälle gavs. Det var helt enkelt väldigt roligt att träffas!

Nästa möte planeras som ett större symposium i Trondheim i april 2026. Varmt välkomna!

Anna Lübking
Överläkare Skånes universitetssjukhus Lund



The Hematology Podcast

SPLENOMEGALI? HEPATOMEGALI? TROMBOCYTOPENI?

Din differentialdiagnostik kan göra skillnad

GAUCHERS SJUKDOM

I **The Hematology Podcast**, gräver vi ner oss i det kliniska, det teoretiska och det praktiska när vi diskuterar det hematologiska fältets förflutna, nutid och framtid: Gauchers sjukdom, hemoglobinopatier och andra sällsynta ärftliga metabola sjukdomar.

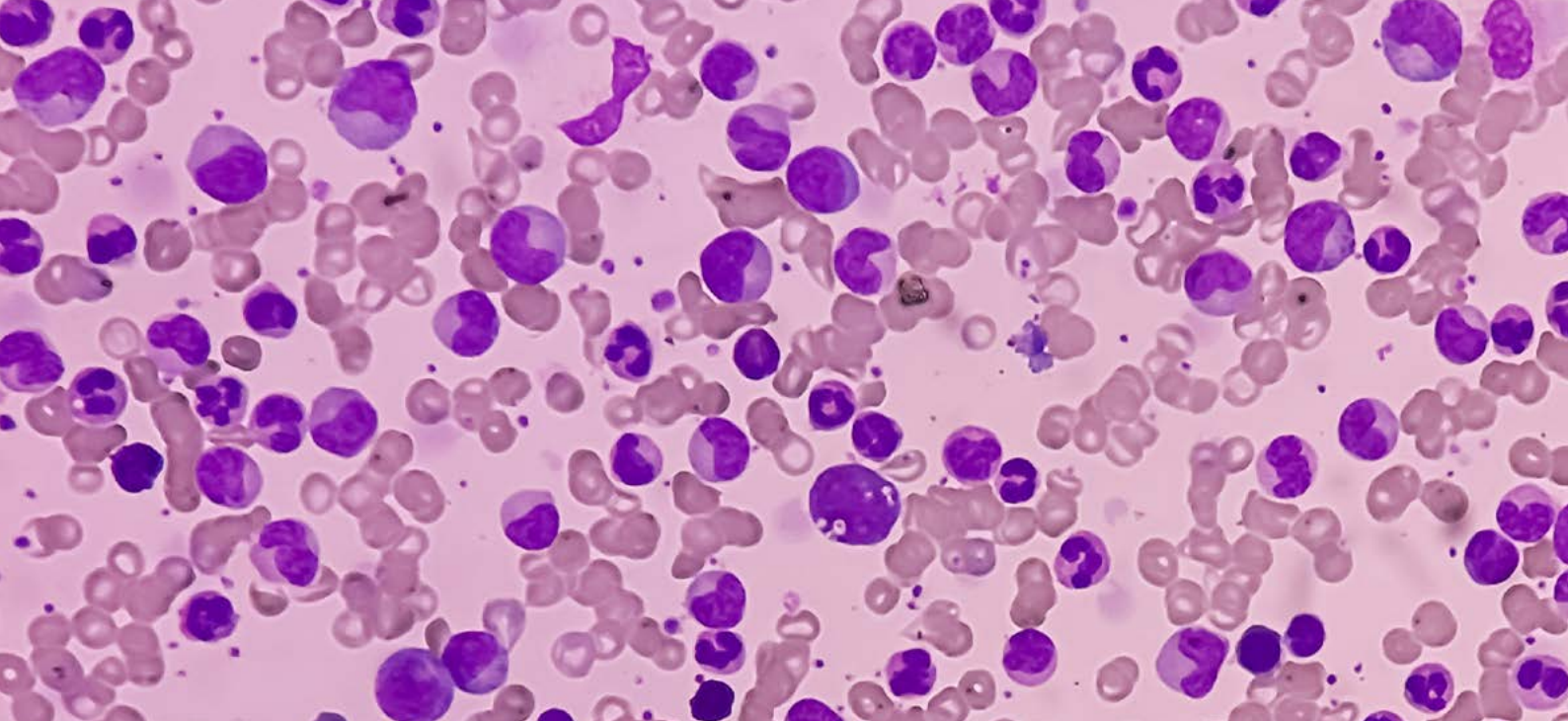


Scanna QR-koden för att lyssna på podden.



sanofi
Sanofi, Franzéngatan 6, 112 51 Stockholm, Sverige
Referens: Sun A. Lysosomal storage disease overview. Ann Transl Med. 2018 Dec;6(24):476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39. PMID: 30740407; PMCID: PMC6331358.

MAT-SE-25-0021 (Ver. 3.0) januari 2025



Startbidrag forskningsprojekt

Jag vill rikta ett varmt och stort tack till Svensk Förening för Hematologi för det generösa startbidraget på 50 000 kronor som jag tilldelats för uppstarten av mitt forskningsprojekt om Kronisk Myeloisk Leukemi (KML). Med hjälp av detta bidrag har jag kunnat inleda ett registerprojekt i samarbete med kollegor från Svenska KML-gruppen: Torsten Dahlén, Karolinska universitetssjukhuset, Erik Ahlstrand, Universitetssjukhuset i Örebro, samt Stina Söderlund, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Projektet baseras på data från Svenska KML-registret och syftar till att studera läkemedelsinteraktioner vid behandling med tyrosinkinashämmare (TKI) för KML. Sedan millennieskiftet har TKI varit standardbehandling för KML, och med dessa läkemedel är prognosen god, med överlevnad som nästan motsvarar normalbefolkningens. Utan behandling med TKI är prognosen däremot mycket ogynnsam. Behandlingen är långvarig, ofta livslång, och inte sällan förknippad med biverkningar.

Medianåldern vid insjuknande i KML är 59 år, vilket innebär att många patienter har en ålder där komorbiditet liksom samtidig läkemedelsbehandling för andra sjukdomar är vanligt. Detta ökar risken för läkemedelsinteraktioner. Samtliga sex TKI som är godkända för behandling av KML metaboliseras i levern, där de påverkar cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Eftersom detta enzym även metaboliserar många andra läkemedel, finns en potentiell risk för interaktion. Dessutom påverkas TKI-upptaget från mag-tarmkanalen av magsäckens pH, vilket innebär att läkemedel som modifierar pH kan försämra TKI-upptaget. För alla sex godkända TKI-preparat finns utförliga interaktionsuppgifter i Janusinfo-databasen.

Genom att korsanalysera data från Svenska KML-registret med information från läkemedelsregistret, samt använda oss av interaktionsdata från Janusinfo, avser vi att undersöka hur många KML-patienter i Sverige som ordinerar läkemedel som potentiellt påverkar behandlingen med TKI. Vår förhoppning är också att, med hjälp av behandlingsresponsdata från KML-registret, kunna beskriva om förskrivning av interagerande läkemedel eventuellt kan påverka det övergripande behandlingsresultatet.

Vi hoppas att resultaten ska kunna bidra till en bättre och mer säker behandling för patienter med KML, samt skapa ökad medvetenhet om vikten av att beakta läkemedelsinteraktioner i klinisk praxis.

Tack vare startbidraget har jag fått möjlighet att formulera en projektplan och påbörja en djupdykning i våra registerdata, vilket har varit ett värdefullt och utmanande avbrott i min kliniska vardag som hematolog. Återigen, tack till Svensk Förening för Hematologi för detta värdefulla stöd!

Signe Danielsson,
specialistläkare, Universitetssjukhuset, Örebro

Utvecklingen fortsätter inom multipelt myelom: **46% KOMPLETT RESPONS HOS PATIENTER MED RRMM¹**

63%

total responsfrekvens (ORR) i den totala patientpopulationen (N=165) vid 30 månaders mediantidsuppföljning.¹

46%

av den totala patientpopulationen (N=165) uppnådde $\geq$ CR med TECVAYLI® (teklistamab) vid 30 månaders mediantidsuppföljning i MajesTEC-1-studien.¹

OS

Att uppnå komplett respons korrelerar positivt med förlängd överlevnad.^{1,3-6}

För mer information, besök **tecwayli.se**

TECVAYLI® är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.⁷

CR: Kompletta respons. OS: Total överlevnad.

Referenser: **1.** Garfall AL, et al. Presenterad vid American Society of Clinical Oncology (ASCO); 31 maj–4 juni 2024, Chicago. Poster 7540. **2.** van de Donk NWCJ, et al. Presenterad vid American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2–6 juni 2023, Chicago. Poster 8011. **3.** Bylund C, et al. Transl Behav Med 2023;13(4): 255–67. **4.** Daniele P, et al. Future Oncol 2023;19(6):463–71. **5.** Kaddoura M, et al. Am J Hematol 2022; 97(3):267–73. **6.** Delgado A, Guddati AK. Am J Cancer Res 2021; 11(4):1121–31. **7.** TECVAYLI® (teklistamab) produktresumé 07/2024, fass.se.

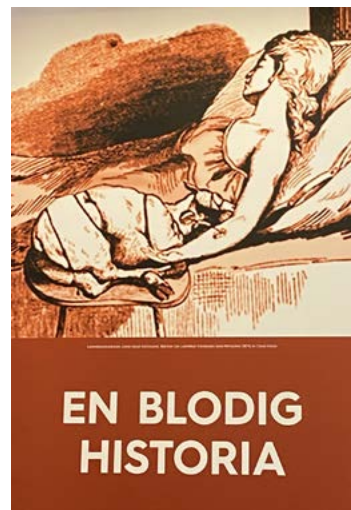


Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

TECVAYLI® (teklistamab), R, EF, L01FX24. IgG4-PAA bispecifik antikropp riktad mot antigenet BCMA (B-Cell Maturation Antigen) på plasmaceller och CD3-receptorerna på T-celler, injektionsvätska, lösning (injektionsvätska). **Beredningsform och styrka:** 3 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 10 mg/ml för subkutan administrering samt 1,7 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 90 mg/ml för subkutan administrering. **Indikationer:** TECVAYLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Varningar och försiktighet:** TECVAYLI kan orsaka cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera nedsatt hjärtfunktion, andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt, och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TECVAYLI inledas enligt dosupptrappningsschemat och premedicinering (kortikosteroid, antihistamin, antipyretika) ska administreras före varje dos i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) uppkom efter behandling med TECVAYLI. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS eller neurologisk toxicitet uppkommer. På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att inte köra bil eller hantera tunga maskiner under dosupptrappningsschemat för TECVAYLI och under 48 timmar efter avslutat dosupptrappningsschema för TECVAYLI. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI. Nya eller reaktiverade virusinfektioner har uppkommit under behandling med TECVAYLI. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som kan vara dödligt, har också rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Patienter ska övervakas för ny debut eller förändringar av befintliga neurologiska tecken eller symtom. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Immunglobulinnivåer ska övervakas under behandling med TECVAYLI. Reaktivering av hepatit B-virus kan uppkomma hos patienter behandlade med läkemedel riktade mot B-celler. Patienter med tecken på positiv HBV-serologi ska övervakas för kliniska tecken och laboratorietecken på reaktivering av HBV när de får TECVAYLI. TECVAYLI rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till kvinnor utan effektivt preventivmedel. Kvinnor bör ej amma under pågående behandling samt 5 månader efter avslutad behandling med TECVAYLI. Män som behandlas med TECVAYLI och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod. För fullständig produktinformation kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, vaccinationer, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 07/2024. Janssen-Cilag AB, a Johnson & Johnson company, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden. 2025-01-23 CP-352275

Musealt fokus på blodet

Blodet och blodtransfusionens historia är i fokus på utställningen En blodig historia, som visas på det nyligen renoverade Medicinhistoriska museet i Göteborg. Museet är inrättat i det gamla Oterdahlska huset, som en gång tjänade som det andra Sahlgrenska sjukhuset (idag är vi inne på det sjätte). Utställningen är producerad tillsammans med GeBlod, som samordnar det svenska blodgivandet, och transfusionsmedicin på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.



Målsättningen är att visa upp vad blodet är och vad det har för funktion, men framför allt att berätta om blodgivningens historia och dess nutida organisation. Målgruppen är den breda allmänheten, inte minst skolgrupper, men också en medicinhistoriskt intresserad hematolog kan ha en hel del att hämta. Här är några av mina intryck.

Intressantast för en hematolog är att man får en rejäl blick bakåt i blodgivningens historia från tidiga försök med både direkt och indirekt överföring från givare till patient långt innan blodgruppsystemet beskrevs 1901. Som givare fungerade till en början lamm eller kalvar, men småningom också människor. Vad jag inte visste var att det första dokumenterade svenska fallet med vad vi idag menar med blodtransfusion på människa skedde i Göteborg 1874. Det var den i staden välkände, påläste och aktive privatpraktikern Fritz Belfrage som på det lilla Majornas sjukhus (som han skötte helt på egen hand) hade tagit hand om en sjökapten, som var svårt skadad av kolos. Belfrage visste att koloxid hade en större affinitet än syre i de röda blodkropparna; det borde därför vara rationellt att uttappa förgiftat blod och spruta in nytt syrerikt. En sjöman, som "fanns till hands" på sjukhuset, tappades på blod, blodet vispades, silades genom en vikt linne-

duk och injicerades i den sjuke, som dock inte blev hjälpt och kort tid senare avled.



Fritz Belfrage (1841-1925) och hans lilla Majornas sjukhus (tvåvåningshuset)

Just åren kring 1870 fick också lammbloodstransfusioner en övergående blomstringstid. Lammblood var lättare att komma åt än människoblood, kunde tappas arteriellt (syrerikt), överföras direkt och ansågs ha vissa speciella fördelar. Museet uppmärksammar detta med att i en monter uppvisa (till besökande skolbarns förtjusning) en från Naturhistoriska museet inlånad uppstoppad lammunge. En stor debatt uppstod kring värdet av transfusion av lammblood, det medicinska värdet var dock ytterst tvivelaktigt och metoden dog snabbt ut.



Symbol för tidiga försök med lammbloodtransfusioner, kolvar och olika typer av sprutor använda för tidiga humantransfusioner och den av tysken Beck konstruerade "blodkvarnen". Ur museets samlingar.

1916 skall det första lyckade transfusionsförsöket ha gjorts i vårt land, en 14-årig pojke i Hudiksvall, svårt olycksfallskadad och utblödd, fick blod av sin pappa och överlevde. En artär hos pappan syddes ihop med en ven hos pojken och blodet fick flöda fritt. Under 1910-talet

kom meningsfullt arbete med transfusioner igång. Olika tekniker användes för att samla upp blodet och för att hindra koagulation. Till en början låg patient och blodgivare bredvid varandra, givaren kunde vara frivillig eller ofta någon anställd på sjukhuset. Blodtransfusion betraktades som ett operativt ingrepp och utfördes till en början enbart på kirurgiska kliniker. Emile Jeanbeau utvecklade ett system där blod från givaren sögs upp med gummiballong till en kolv, blandades med citrat och överfördes till patienten, som då inte behövde vara i samma rum. Oehlecker och Jüngling utvecklade en metod med rotandaspruta, som kunde omväxlande suga upp och spruta ut blod från givare till mottagare. Viss risk fanns dock att man riskerade att blodet gick i andra riktningen. Beck gick vidare och utvecklade ett instrument som kallades "blodkvarn", där flödet intermitterande gick från givare till patient och inte behövde antikoaguleras. Flera exempel på dåtida instrument från museets samlingar visas.

Första världskriget och spanska inbördeskriget ledde till vidareutveckling av tekniken för blodtransfusion, hur blod kunde tappas på avstånd från fronten, behandlas med natriumcitrat och förvaras inför transport till stridslinjen. I Spanien under kriget tappade man enbart från givare med blodgrupp 0, som kunde ges till alla skadade. Under andra världskriget klarades betydelsen av substitutionsbehandling vid blödningschock, tekniken för tappning, lagring och transport ytterligare men först under 1950-talet blev enhetliga standarder etablerade. Med ACD-lösning tillsatt blodet förbättrades hållbarheten av lagrat helblod.

I Sverige infördes under 1940- och 1950-talet blodgruppering av befolkningen, blodgivarcentraler, tekniker att använda "vichyvattensflaskor" för förvaring, blodbanker och småningom också användandet av blodbussar för att rekrytera givare i stor skala. Ungefär 1970 började glasflaskor ersättas av plastpåsar.

Utställningen redovisar sedan blodets beståndsdelar och deras funktion och kommer till slut över på dagens väl utbyggda system för blodgivning, omhändertagande och lagring. Viktig information för allmänheten och för skolelever!

Den hematolog som var kliniskt aktiv när modern leukemibehandling etablerades i Sverige kring 1970 får minnesbilder av hur leukemivårdens behov av blodkomponenter snabbt behövde utvecklas i samarbete hematolog/transfusionsläkare de åren och hur beroende vi var av varandra. I början var nästan allt tillgängligt transfusionsblod "helblod" och behovet av trombocytttransfusioner "en betydande utmaning" (som det heter på nyspråk). Leukocytttransfusioner hade sin uppgång och fall. Den drygt 50-åriga resan härifrån till dagens alltmer förfinade teknik med användning av blodkomponenter hade varit spännande att se beskriven i detalj, men det får kanske bli en annan gång.

Jan Westin



HÖJ TROMBOCYTNIVÅN*, UTAN KOSTRESTRIKTIONER¹

Doptelet® är en oral TPO-RA avsedd för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna som är refraktära mot till exempel kortikosteroider och immunglobuliner. Administreras regelbundet med mat för optimal absorption.¹

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, immunglobuliner). För denna indikation ingår Doptelet i förmånssystemet. **Varningar och försiktighet:** Trombotiska/tromboemboliska händelser. QTc-förlängning med samtidiga läkemedel. Återkomst av trombocytopeni och blödning efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. Ökat benmärgsretikulin. Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS). Grav leverfunktionsnedsättning. För fullständig information vid förskrivning se www.fass.se. Senaste översyn och uppdatering av SPC: 04.03.2024. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08 697 20 00, www.sobi.se.

ITP = primär kronisk immunologisk trombocytopeni, TPO-RA = trombopoietinreceptoragonist. * målvärde bibehålla ett trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/l$. Referens: 1. Doptelet produktresumé, www.fass.se.

PP-22947 April 2024 © 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved.
Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Doptelet®
(avatrombopag) tablets

 **sobi**

Konst på Ersta sjukhus

Konst hjälper människan att läka. Det visste Ersta sjukhus första föreståndare, Marie Cederschiöld, redan 1851. Cederschiöld var Sveriges första utbildade sjuksköterska och diakonissa. Vikten av rena sängkläder och att bara ha en patient per säng var några av den tidens nya banbrytande rön. Hon var dock övertygad om att det inte räcker med ett hygieniskt rent sjukhus för att patienten ska tillfriskna, det måste vara vackert också. Det finns ett bevingat citat från Marie Cederschiöld, hon säger: "Vi botar inte sjukdomar, vi botar människor". Kunskapen att en estetisk miljö kan påverka läkande var inget nytt påfund. Redan under antiken orderades den sjuke att först träffa en musiker, och först om patienten fortsatt mådde dåligt efter musiksessionen fick denne träffa en läkare

När Ersta sjukhus äldre byggnad invigdes 1907 fick Ida Örwall ansvaret för inredningen. Hon var diakonissa, översköterska och dessutom utbildad vid Konstakademin. Elin Wägner gjorde ett reportage i tidskriften Idun där hon beskrev att "glada färger, ljus och blommor mildrar den bittra idéförbindelse, som sjuksängarnas rader uppväcka". I artikeln lyfter överläkare Hugo Toll fram Örwalls insats; "emedan vi överallt vid ordnandet af det minsta som det största, haft kvinnorna med och låtit deras smak råda, ha vi lyckats undvika anstaltsprägel och få allting mjukt och behagligt".

Amelie Edlund, ansvarig för samlingen har sagt; "Konsten ska bidra till en mer personlig, omsorgsfull och dynamisk miljö. Samtidigt får den gärna utmana och beröra. I den bästa av världar väcker det också ett intresse för samtidskonst hos personer som annars inte hittar till gallerier och konsthallar."

Det Nybyggda sjukhuset på Folkungagatan som invigdes 2023 vann Stockholm stads utmärkelse "Årets Stockholmsbyggnad 2024" och den internationella design-tidskriften Monocles utmärkelse "Best health care 2024". I motiveringen kan man läsa "Tillsammans med inredningsdesignern Emma Olbers använde Tengboms arkitekter ockragula nyanser inspirerade av de närliggande byggnaderna. Samspelet mellan inne och ute förstärks av den vackra utsikten över Stockholms hustak och vattnet som omger skärgården från sjukhusrummen. Den



stora terrassen på sjätte våningen, där hospicet ligger, uppmuntrar också till andrum utomhus. Patienter kan rullas ut i sina sängar och familjer kan samlas i skrymslen där upphöjda rabatter erbjuder avskildhet. Patienter kan plocka vilda jordgubbar eller lukta på doftande örter som växer inom räckhåll. En sista touch – en nick till sjukhusets förflutna – är Marie-lamporna som distribueras i hela byggnaden, utvecklade av svenska Ateljé Lyktan och inspirerade av sjuksköterskornas hattar som bars förr. Resultatet av denna noggranna kombination av detaljer är ett sjukhus som inte bara räddar liv utan förbättrar kvaliteten på det för alla inuti". Tack vare en generös donation har en större mängd samtidskonst inklusive platsspecifika verk köpts in. Genom dessa inköp av samtidskonst kan Ersta diakoni samtidigt stötta en levande svensk konstscen. Bland nyförvärven finns konstnärer som Alfred Boman, Johan Thurfjell, Edit Sihlberg, August Eriksson, Emma Larsson, Niclas Holmgren, Josefina Anjou, Duda Bebek och Christina Thomas Dahlberg representerade.



Foto: Ersta diakoni



Inspirationen till **Frida Fjellmans** "From where I stand" kommer från när Frida besökte byggplatsen första gången. "Det var så tydligt då att sjukhuset är byggt på ett berg. Berget låg uppsprängt runt omkring mig. Samtidigt gav bilden av det blottade berget också en tydlig bild av att sjukhuset vilar på en stadig grund". Skulpturen som är 12 meter hög består av nio sektioner, alla utformade likt ädelstenar. Några geometriska, andra irreguljära i sin form. "Jag ser verket som en slags livspelare. Övrigt, likt livet. De prismaformade stenarna stöttar varandra i en balansakt som ibland ser omöjlig ut".

I sjukhusets nya entréplan finns **Carin Ellbergs** "Trådarna – en del av något större". Verket mynnar delvis från Carins egna upplevelser av att ha vistats i sjukhusmiljöer. "På ett sjukhus möter man människor i olika stadier av livet. Jag vill med mitt verk visa på någon slags frihet, att inget någonsin tar helt slut. Jag vill skapa en bild av hur vi hänger samman med varandra, att vi är en del av naturen, att det finns en mening".



Innanför entrédörrarna möts man också av **Alfred Bomans** diptyk "Bullen och backen", Alfred är en målare och skulptör som använder ett brett spektrum av tekniker samtidigt, vilket resulterar i verk som är både abstrakta och figurativa till sin natur. Beträktaren in i ett utrymme som surrar av refe-

renser till det medeltida och ekar av något uråldrigt men samtidigt ultramodernt. I detta verk har Alfred laddat bilderna med symboler som anknyter till sjukhuset. Förhoppningen är att alla som besöker sjukhuset ska kunna hitta något som de kan knyta an till i konstverket.

Ulrika Sparres konstnärskap undersöker de mekanismer, beteenden och sociala mönster som utgör våra liv. Hennes praktik utforskar ämnen som individualitet och effekterna av utvecklingen mot individualism och konsumtion i det samtida samhället. Hon menar att vi lever i ett samhälle där vetenskapen tagit patent på vetande och kommersiella budskap besvarar våra existentiella frågeställningar. Med text, ljus och bild som i verket "On a clear day I can see forever, 2017" skapar hon en plats som erbjuder en möjlighet till eftertanke. Verket har även ställts ut ovan entrén till Handelshögskolan i Stockholm 2024.



Foto: Johan Dehlin

Går det att förstå vad som händer med den som drabbas av Alzheimers, en sjukdom som kan beskrivas som en långsam, obönhörlig vandring in i dimman? Denna fråga och den egna erfarenheten av sin fars sjukdomsförlopp under ett decennium, fram till hans bortgång i sommaren 2024 fick **Johan Thurfjell** att fördjupa sig i frågor kring gränslandet mellan vakenhet och sömn, fantasi och verklighet, liv och död. Hans bildvärld berör och hanterar ofta människans behov världen över av att föreställa sig paranormala och andliga fenomen. Teaterridån i verket "Curtain" kan tolkas som en gräns mellan två världar. Den blå färgen knyter an till olika kulturella föreställningar om den blå timmen, gränsen mellan skymning och natt. Men var går gränsen mellan vakenhet och sömn, fantasi och verklighet, liv och död?

Ett fint exempel på något äldre konst är två gobelänger (Utan titel) som Ersta köpte in 1976. De är formgivna av **Dagmar Lodén** och tillverkade vid Alice Lunds textilateljé i Stora Tuna där Lodén verkade som konstnärlig ledare under många år.



Foto: Johan Dehlin

Två av hennes mönster, Heracleum och framför allt Tistlar, blev stora framgångar, det senare började tryckas redan 1949 och finns fortfarande i produktion. Lodén har bidragit till att lyfta textilen som ett konstnärligt material i brukskonsten och i offentliga utsmyckningar.

Red.



Foto: Johan Dehlin



Konstens betydelse för hälsan

FN:s världshälsoorganisation **WHO** publicerade 2019 den största sammanställningen hittills av forskningsresultat som visar på kulturens mätbara och positiva effekter på människors hälsa. Denna rapport sammanställer de globala bevisen om konstens roll för att förbättra hälsa och välbefinnande. Resultat från över 3000 studier identifierade en viktig roll för konsten i förebyggande av ohälsa, främjande av hälsa och hantering och behandling av sjukdomar under hela livet. Enligt WHO påverkar din existentiella hälsa hur du uppfattar din fysiska, psykiska och sociala hälsa. Men redan Florence Nightingale var inne på samma spår i mitten av 1800-talet, där hon menade att en estetiskt stimulerande miljö underlättar läkeprocessen hos den som är sjuk. WHO har rekommenderat att konstarterna bör inlemmas på ett systematiskt sätt i vården. I Storbritannien har man gjort ekonomiska beräkningar på kulturens betydelse inom vården och funnit att dess hälsoeffekter drar ner vårdkostnaderna.

Ett uppföljande möte 2023 i Budapest konstaterade att färskas epidemiologiska studier har avslöjat signifikanta samband mellan konstengagemang och sociala nätverk i tonåren, mental hälsa hos vuxna, och hälsosamt åldrande. Ett 10-veckorsprogram med sång i grupp visade sig minska symtomen på förlossningsdepression med i genomsnitt 38 % och förbättra återhämtningstiden. Fritidskörsång har visat sig avsevärt minska depressiva symtom hos äldre boende på vårdhem med demens. Musik och museiinterventioner har kopplats till smärtbehandling, och kreativa konstterapi har visat sig lindra symtom på ångest och depression samtidigt som hanteringsförmågan stärkts (Sajani & Fietje Lancet global 2023; 402: 1732-1734). Området är dock inte utan debatt. Kritik har framförts i bl.a en rigorös storskalig randomiserad studie av sång kontra standard fysisk träning inom samhällsbaserad lungrehabilitering för kronisk obstruktiv lungsjukdom där man fann endast blygsamma förbättringar



Randomiserade studier

Tio i topp var Sveriges Radios första topplista för musik, och sändes mellan 1961 och 1974. Programmet hade premiär den 14 oktober 1961 med Lill Lindfors som programledare. Programmets sista programledare var Kaj Kindvall. Låtarna som låg på *Tio i topp* var ofta garanterade en plats på svenska försäljningslistan. Nedan listade artiklar utgör mitt subjektiva urval av artiklar publicerade januari – april 2025 i kronologisk ordning.

Ibrutinib in Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: The Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III CLL12 Trial, Langerbeins P et al. J Clin Oncol 2025;43:392-402.

Den tyska CLL-studiegruppen genomförde en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie av 363 patienter med asymtomatisk, obehandlad Binet stadium A CLL med riskfaktorer för progress. Ibrutinib fördröjde sjukdomsprogression jämfört med placebo men ingen överlevnadsfördel noterades. Watch-and-wait förblir standard oavsett riskfaktorer.

Treatment intensification with either Fludarabine, AraC, G-CSF and Idarubicin, or Cladribine plus Daunorubicin and AraC on the basis of residual disease status in older patients with AML: Results from the NCRI AML18 trial. Russel N et al. J Clin Oncol 2025;43:694-704.

Studien visar att MRD-bedömning efter induktion är avgörande för att optimera resultaten för äldre patienter med AML. Behandlingsintensifiering hos patienter med mätbar persistent leukemi efter induktion kan minska risken för återfall och förbättra OS. DAC tolererades bättre än FLAG-Ida, och fördelen bibehölls när överlevnaden censurerades för transplantation.

Tranexamic acid versus placebo to prevent bleeding in patients with haematological malignancies and severe thrombocytopenia (TREATT): a randomised, double-blind, parallel, phase 3 superiority trial, TREATT trial investigators Lancet Hematol 2025;12:e14-e22

300 randomiserades till tranexamsyra och 297 till placebo. Andelen patienter som dog eller hade WHO grad 2 eller högre blödning var 31,7 % i tranexamsyra-gruppen och 34,2 % i placebogruppen ($p=0,62$). Det

fanns inga skillnader i trombotiska händelser eller veno-ocklusiv sjukdom. Således inga bevis för att stödja rutinmässig användning av tranexamsyra för att minska blödningar hos patienter med hematologiska maligniteter som genomgår intensiv kemoterapi.

Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial, Couturaud F et al. Lancet 2025;405:725-735

2768 patienter inkluderades och randomiserades till reducerad dos ($n=1383$) eller fulldos ($n=1385$). Minskningen av DOAC dosen uppfyllde inte non-inferiority-kriterierna. Den låga återfallsfrekvensen i båda grupperna och en betydande minskning av kliniskt relevanta blödningar med den reducerade dosen kan dock stödja denna behandling som ett alternativ.

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Brown J et al. N Engl J Med 2025;392:748-762

867 patienter genomgick randomisering. Uppskattad 36-månaders PFS vid en medianuppföljning på 40,8 månader var significant bättre - 76,5 % med acalabrutinib-venetoclax och 83,1 % med acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab jämfört med 66,5 % för kemoimmunterapi.

Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Gupta S et al. N Engl J Med 2025;392:875-891

Fas 3-studie som involverade 1440 barn med nydiagnostiserade standardrisk B-cell ALL som hade en genomsnittlig eller högre risk för återfall. Patienterna randomiserades till att få enbart kemoterapi eller

kemoterapi plus två icke-sekventiella 28-dagars-cykler av blinatumomab. Den uppskattade 3-års sjukdomsfria överlevnaden bland patienter med en genomsnittlig återfallsrisk var $97,5 \pm 1,3$ % med blinatumomab och kemoterapi och $90,2 \pm 2,3$ % med enbart kemoterapi; bland dem med högre återfallsrisk var motsvarande värden $94,1 \pm 2,5$ % och $84,8 \pm 3,8$ %.

Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease, Stone JH et al, N Engl J Med 2025; 392:1168-1177

Etthundratrettiofem vuxna patienter med aktiv IgG4-relaterad sjukdom genomgick randomisering 1:1 till inebilizumab (300 mg ivinfusioner dag 1 och 15 och vecka 26) eller placebo under en 52-veckors behandlingsperiod. Inebilizumab minskade risken för flare av IgG4-relaterad sjukdom och ökade sannolikheten för flare-fri fullständig remission vid 1 år, vilket bekräftar rollen av CD19-riktad B-celldpletion som en potentiell behandling för IgG4-relaterad sjukdom.

A 3-week pause versus continued Bruton tyrosine kinase inhibitor use during COVID-19 vaccination in individuals with chronic lymphocytic leukaemia (IMPROVE trial): a randomised, open-label, superiority trial, Cook JA et al. Lancet Hematology 2025; e294-e303.

Nittionio patienter randomiserades till att pausa BTKi i 3 veckor, med början 6 dagar före deras SARS-CoV-2-booster datum, eller att fortsätta behandlingen som vanligt. Även om studien hade något för låg power tyder resultaten på att paus av BTKi runt vaccinationstillfället inte är fördelaktigt för immuniteten och bör inte rekommenderas i klinisk praxis.

Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism, Mahé I et al. N Engl J Med 2025;392:1363-137

1766 patienter med aktiv cancer och proximal djup ventrombos eller lungemboli som hade avslutat minst 6 månaders antikoagulantbehandling randomiserades 1:1 till oral apixaban i en reducerad (2,5 mg) eller full dos (5,0 mg) två gånger dagligen under 12 månader.

Reducerad dos av apixaban var inte sämre än fulldos apixaban för att förebygga återkommande VTE. Den reducerade dosen ledde till en lägre förekomst av kliniskt relevanta blödningskomplikationer än hela dosen.

Salvage autologous transplant in relapsed multiple myeloma: long-term follow-up of the phase

3 GMMG ReLApsE trial, Baertsch M-A et al Blood 2025; 145: 1780–1787.

Studien randomiserade patienter med RR multipelt myelom till lenalidomid/dexametason reinduktion, HD200 mg/m² och ASCT, följt av LEN-underhåll (10 mg/d, n = 139) kontra kontinuerlig LEN/DEX (n = 138). ASCT kontra lenalidomid/dexametason ger ingen signifikant överlevnadsfördel, vare sig PFS eller OS. Tid till progression efter en initial ASCT förutsäger inte fördel med ny ASCT. En ledarkommentar noterar att "dessa fynd understryker vikten av att prioritera nya, mindre betungande terapier framför ASCT i de flesta kliniska scenarier, vilket stöder en drastisk minskning av användningen av andra transplantation i rutinemässig praxis.

Övriga kliniskt användbara artiklar

Long-term follow-up of the STOPAGO study, Cottu A et al. Blood 2025;145:244-247.

I en öppen prospektiv multicenterstudie med 48 utvalda patienter med kronisk ITP som uppnådde fullständigt svar under 1 år på trombopoietinreceptoragonister, bibehöll hälften av patienterna ett ihållande svar utan behandling 4 år efter avslutad behandling

Academic Community Partnership in Acute Promyelocytic Leukemia and Early MortalityThe ECOG-ACRIN EA9131 Trial, Jillella AP et al JAMA Oncol 2025, Februari 27 online ahead of print.

En behandlingsalgoritm som fokuserade på stödjande vård användes för att förhindra tidig död hos patienter med APL som behandlades på akademiska och mindre sjukhus. Expertstöd var tillgängligt 24/7 från 7 utsedda APL-expert och studien inkluderade ytterligare 293 centra. Det fanns inga uteslutningskriterier och alla patienter med en bekräftad diagnos av APL oavsett ålder eller komorbida tillstånd inkluderades. Expertstöd gavs under induktionen. Dödligheten inom 1 månad var 6 av 201 patienter (3,0 %) och 1-års OS-frekvensen var 94,5 %.

Diagnosis and management of monoclonal gammopathy of renal significance: A British Society for Haematology good practice paper, Pinney J et al Br J Haematol 2025;206:447-463

Denna riktlinje ger konsensusåsikter om de undersökningar som krävs för personer med misstänkt monoklonal gammopati av renal betydelse för både

nefrologer och hematologer. Principerna för att behandla en patient med MGRS diskuteras och ger rekommendationer för både stödjande behandling och hematologisk terapi. Den beskriver rekommenderad övervakningen som krävs för båda specialiteterna.

Approaching hypercalcemia in monoclonal gammopathy of undetermined significance: insights from the iStopMM screening study, Jonsdottir AH et al. Blood 2025;145:970-74.

De vanligaste orsakerna till hyperkalcemi VID MGUS var primär hyperparatyreos (56,0 %) och andra maligniteter än MM (16,0 %). Hyperkalcemi indikerade sällan MGUS-progression och aldrig i frånvaro av andra symtom på MM. Mer än hälften av fallen med hyperkalcemi var övergående, och de bakomliggande orsakerna liknade dem i den allmänna befolkningen.

VITT-like Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance, Wang JJ et al. N Engl J Med 2025;392:995-1005

Beskriver kroniska protrombotiska störningar med antikoagulantia-refraktära trombosor och intermittent trombocytopeni associerade med VITT-liknande antikroppar hos fem MGUS patienter. Patienterna hade låga nivåer av M-proteiner (mediannivå, 0,14 g per deciliter); hos varje patient påvisades att M-proteinet var den VITT-liknande antikroppen.

Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee, Graham CE et al. Lancet Oncology 2025; 26: e203-e213

EBMT:s Practice Harmonization and Guidelines Committee ger rekommendationer om hantering av CAR T-cellsassocierade neurologiska komplikationer. Dessa omfattar rörelse- och neurokognitiv toxicitet, kranialnerverparese, tumörinflammationsassocierad neurotoxicitet, stroke, myelopati, perifer neuropati, Guillain-Barrés syndrom, fludarabinasocierad neurotoxicitet och ger vägledning om psykologiskt stöd till patienter.

Efficacy and safety of venetoclax plus azacitidine for patients with treatment-naïve high-risk myelodysplastic syndromes, Garcia JS et al. Blood 2025;145:1126-1135

Etthundrasju HR MDS patienter (medianålder 68 år; 26-87) behandlades med venetoclax 400 mg i 14

dagar per 28-dag cykel i kombination med AZA 75 mg/m² i 7 dagar. Bäst respons av CR eller märke CR observerades hos 29,9 % respektive 50,5 %. Median OS var 26,0 månader, med 1- och 2-års överlevnadsskattningar på 71,2 respektive 51,3 %. I slutändan fortsatte 43 % (n=46) av patienterna till HCT efter en median av tre cykler VEN-AZA inklusive 20 patienter som ansågs vara olämpliga för HCT vid inklusion. Median OS för patienter som genomgick HCT nåddes inte.

Duration of primary/secondary treatment to prevent recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis, Li A et al. Blood Advances 2025; 9: 1742-1761.

Denna studie inkluderade 22 RCT (11 617 deltagare). För den primära behandlingen av oprovocerad VTE, VTE framkallad av kroniska riskfaktorer eller övergående riskfaktorer visades att behandling med en längre kur (>6 månader) av antikoagulantia, i motsats till en kortare kur (3-6 månader), troligen minskar återkommande PEOch DVT, men var associerad med ökad dödlighet och en högre risk för större blödningar. För sekundär prevention av oprovocerad VTE och VTE provocerad av kroniska riskfaktorer, jämfört med avbrytande av behandling, var tills vidare antikoagulantiat terapi associerad med minskad mortalitet, en minskning av återkommande PE och DVT, till priset av en ökning av risken för blödning, allt stöds av hög säkerhet.

Minimal Residual Disease–Based End Point for Accelerated Assessment of Clinical Trials in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Multiple Randomized Trials, Shi Q et al, J Clin Oncol 2025; 43: 1289-1301

Elva studier (4 773 patienter) med tillräckliga data analyserades för att utvärdera om 9- eller 12-månaders MRD-CR klassificerad vid en 10–5-tröskel kan vara rimligt sannolikt att förutsäga den kliniska nyttan av nya medel avseende PFS och OS. Både 9- och 12-månaders MRD-CR korrelerade starkt med PFS på patientnivå hos nydiagnostiserade (ND) transplantationskandidater, ND patienter ej lämpade för transplantation och RR patienter. Liknande resultat observerades för OS. Erkännandet av MRD som en regulatorisk slutpunkt representerar en milstolpe i vården av MM. MRD-bedömningar kommer att bli en integrerad del av rutinmässig klinisk praxis.

Red.



ONLINEUTBILDNING

T-cellsimmunoterapi för behandling av relapsat/refraktärt multipelt myelom (RRMM)

Fördjupa dina kunskaper inom immunoterapi

vid behandling av relapsat / refraktärt multipelt myelom. Utbildningen ger hematologer en djupare förståelse för bispecifika antikroppar och CAR-T, samt praktiska verktyg för klinisk tillämpning. Med de senaste framstegen inom behandlingen av multipelt myelom, får du den expertkunskap du behöver för att optimera patientvården och ligga i framkant.

Utbildningen är kostnadsfri och du får...

- ✓ **Praktisk tillämpning:** Identifiera lämpliga patienter och hantera behandlingar effektivt.
- ✓ **Expertföreläsningar:** Ta del av aktuell och relevant information från ledande specialister.
- ✓ **Data och rekommendationer:** Få insikt i de data som stöder godkännandet av T-cellsterapi och riktlinjer från vårdprogrammet
- ✓ **Flexibel inläring:** Lär när du vill, i din egen takt, på en interaktiv onlineplattform.



”Behandling med T-cellsterapi är nu standardbehandling i Sverige. Utbildningen är ett utmärkt tillfälle att skaffa sig goda grundläggande kunskaper inom området.

Ulf-Henrik Mellqvist, föreläsare och handledare

Docent och överläkare, Södra Älvsborgs sjukhus



Läs mer om kursen och anmäl dig på pfizerplay.se/impact eller skanna QR-koden intill.

Sista anmälningssdag 10 september 2025

Inbjudan har gått ut till läkare inom hematologi med kopia till verksamhetschef. Utbildningen är kostnadsfri. Pfizer står för arvode till föreläsare, måltidskostnad och konferenslokal vid det fysiska mötet. Eventuell transport till upp- följning- smötet bekostas av huvudman för respektive deltagare enligt LER.



Pfizer AB www.pfizer.se

IMPACT

Immunotherapy in Multiple Myeloma Practical Education

Avhandlingar



Magdalena Kättström (Örebro) har disputerat på avhandlingen "Immune response to pneumococcal vaccination in chronic lymphocytic leukemia".

I delarbete I (2018) randomiserades 128 behandlingsnaiva KLL-patienter från åtta hematologiska kliniker i Sverige till vaccination med ett 13-valent pneumokockkonjugatvaccin (PCV13, $n = 63$) eller ett 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin (PPSV23, $n = 65$) efter stratifiering efter IgG-nivå och KLL kliniskt stadium (Rai). PCV13 framkallade ett överlägset immunsvaret jämfört med PPSV23 i 10/12 serotyper en månad efter vaccination och i 5/12 serotyper sex månader efter vaccination mätt som OPA geometrisk medeltiter (GMT). Medelkoncentrationer av serotyps specifika IgG-antikroppar framkallade av PCV13, mätt med ELISA, var högre än de som framkallades av PPSV23 i hälften av de vanliga serotyperna, både efter en och sex månader. PPSV23 utlöste inte ett bättre immunsvaret än PCV13 för någon av serotyperna. Negativa prediktiva faktorer för vaccinationssvar var hypogammaglobulinemi och lång sjukdomsduration. Båda vaccinerna tolererades väl.

I delarbete II analyserades KLL-patienter ($n = 14$) och immunkompetenta kontroller ($n = 31$) som revaccinerades med PCV13 efter tidigare primär immunisering (3-6 år sedan) med PCV13 eller PPSV23. Åtta veckor efter den första revaccinationen fick alla KLL-patienter en andra revaccination med PCV13 eller PPSV23. B-cellsundergrupper inklusive plasmablastar analyserades i perifert blod med flödescytometri, före och efter den första och den andra revaccinationen. Ingen av KLL-patienterna, men alla kontroller, hade detekterbara plasmablastar vid baslinjen ($p < 0,001$). Efter den första revaccinationen med PCV13 ökade inte plasmablastproportionerna hos KLL-patienter ($p = 0,13$), medan ökningar sågs hos kontroller ($p < 0,001$). Efter en andra revaccination med PCV13 eller PPSV23 ökade dock plasmablaster jämfört med baseline även hos KLL-patienter ($p < 0,01$). Om inget svar var uppenbart efter första revaccinationen, ökade endast en andra revaccination med PCV13 plasmablaster i motsats till PPSV23-revaccination. Patienter med hypogammaglobulinemi och pågående/tidigare KLL-specifik behandling svarade dåligt, även på en andra revaccination.

Delarbete III syftade till att utvärdera antikroppspersistens fem år efter pneumokockvaccination och svar på revaccination. Sjuttiofyra KLL-patienter och 31 kontroller, alla primärimmuniserade med 13-valent konjugerat pneumokockvaccin (PCV13) eller 23-valent polysackaridvaccin (PPSV23), inkluderades. Antikroppspersistens bedömdes, följt av revaccination med PCV13 och en andra revaccination med PCV13 eller PPSV23. Serologiskt skydd (SP), definierat som serumserotypspecifik IgG-koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ för $\geq 70\%$ av delade serotyperna, skilde sig inte signifikant hos KLL-patienter som primärimmuniserades med PCV13 eller PPSV23, men var lägre hos patienter jämfört med kontroller (10 vs 32 %). Efter revaccination med PCV13 var serologisk respons (SR), definierad som ≥ 2 -faldig ökning för $\geq 70\%$ av delade serotyper, 24 % hos patienter primärimmuniserade med PCV13 jämfört med 12 % med PPSV23. En andra revaccination med PCV13 förbättrade signifikant SR medan PPSV23 inte ytterligare förbättrade immuniteten. Resultaten tyder på att upprepade doser av ett T-cellsberoende pneumokockvaccin förbättrar skyddet hos KLL-patienter.

Delarbete IV undersökte om valet av analysmetod vid antikroppsmätningar påverkade tolkningen av immunsvaret enligt etablerade kriterier för vaccinationssvar. Multiplex immuno assay (MIA) jämfördes med Enzyme immunoassay (EIA). Vid samtliga tidpunkter var IgG koncentrationer lägre med MIA än med EIA. Grad av korrelation varierade med serotyp. Andelen patienter som klassificerades som skyddade av vaccination var således lägre med MIA. Dessa fynd understryker behovet av konsensus kring metodval och standardisering av hur immunsvaret skall utvärderas hos KLL patienter efter pneumokockvaccination.



Marie Lindgren (Kalmar) har disputerat på avhandlingen "Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic Insights, Genetic Factors and Vascular Impacts on Survival".

I delarbete I studerades interferon-alfa (IFN- α) som är en effektiv behandling med sjukdomsmodifierande egenskaper men för närvarande utan tydliga prediktorer för behandlingsresultat. Genomomfattande associationsstudier vid kronisk hepatit C har funnit ett starkt inflytande av genetisk polymorfism nära IL28B (IFNL3)-genen som svar på IFN- α -behandling. I denna studie utvärderades den prognostiska effekten av IL28B rs12979860, rs8099917 och rs12980275 på IFN- α -behandlingssvar hos 100 patienter med

MPN behandlade med IFN- α . CC genotypen av rs12979860 befanns signifikant associerad med hematologisk respons vid PV med ett fullständigt svar (CR) hos 79 % (CC) jämfört med 48 % (icke-CC; $p = 0,036$). Inget samband mellan genotyperna och behandlingssvaret på hydroxyurea hittades.

Delarbete II var en fall-kontrollstudie inom det svenska MPN-registret. Från en kohort av 922 ET-patienter och 763 PV-patienter jämfördes 71 ET- och 81 PV-fall med vaskulära komplikationer med matchade kontroller. Incidensen av vaskulära komplikationer var 2,0 och 3,4 händelser per 100 patientår vid ET respektive PV. Vid diagnos observerades inga signifikanta riskfaktorskillnader mellan fall och kontroller i någon av sjukdomarna. Vid tidpunkten för vaskulär händelse skilde sig ET-komplikationsfallen inte signifikant från kontrollerna men vid PV hade fallen signifikant högre WBC och behandlades i mindre utsträckning med antitrombotisk och cytoreduktiv terapi. Den förväntade livslängden minskade signifikant i både ET- och PV-fall jämfört med kontroller. Risken för vaskulära komplikationer är således hög vid både ET och PV, och dessa komplikationer har en betydande inverkan på den förväntade livslängden. Den skyddande effekten av antitrombotisk och cytoreduktiv terapi för vaskulära komplikationer vid PV understryker vikten av att undvika underbehandling.

Delarbete III analyserade en kohort av 392 myelofibrospatienter registrerade i det svenska MPN-registret. 58 patienter med vaskulära komplikationer under uppföljningen identifierades. Patienter med vaskulära komplikationer jämfördes med både 1:1 matchade kontroller och hela myelofibros-kohorten för att utforska potentiella riskfaktorer för vaskulära komplikationer och deras inverkan på överlevnad. Incidensen av vaskulära komplikationer var 2,8 händelser per 100 patientår och majoriteten av komplikationerna var trombotiska. Patienter med komplikationer var betydligt äldre och hade lägre hemoglobin jämfört med hela kohorten. I fall-kontrollanalysen observerades inga signifikanta skillnader i riskfaktorer. Den huvudsakliga dödsorsaken var vaskulära komplikationer och medianöverlevnaden var signifikant försämrad hos patienter med vaskulära komplikationer (48 månader) jämfört med kontroller (92 månader). Sämre överlevnad hos patienter med vaskulära komplikationer visade sig vara beroende av IPSS riskkategori i en Cox-regressionsmodell. Vaskulära komplikationer har alltså en betydande inverkan

på överlevnaden vid MF. Vid diagnos förutsäger riskbedömning med IPSS inte bara överlevnad utan är också associerad med risken för vaskulära komplikationer.

Delarbete IV belyser komplexiteten i att diagnostisera myeloproliferativ neoplasm som inte kan klassificeras (MPN-U) och dess inverkan på patientresultat. Genom att omvärdera 425 fall registrerade som MPN-U med 2016 års WHO-kriterier i svenska MPN registret behöll endast 8,9 % MPN-U-klassificeringen. Splanchnic vein thrombosis (SVT) visade sig vara en vanligt kliniskt drag, som förekommer hos 33 % av patienterna med bekräftad MPN-U. Kohortens 5-åriga överlevnad på 68,2 % översteg tidigare rapporterade data för MPN-U, vilket tyder på att strikta diagnostiska kriterier positivt påverkade överlevnadsresultaten. Mer specifikt sågs ingen leukemitransformation under uppföljningen, vilket avviker från tidigare registerrapporter. Studien understryker vikten av noggranna diagnostiska utvärderingar, inklusive benmärgsbiopsier och molekylär profilering, för att korrekt klassificera MPN-U. Felklassificering kan leda till suboptimal klinisk handläggning, vilket framgår av den höga omklassificeringen till andra MPN subtyper och MDS.



Hanna Thorsson (Lund) har disputerat på avhandlingen "Single-cell Sequencing of Acute Leukemia"

I delarbete 1 användes multimodal encellssekvensering för att avgränsa de transkriptionella, epigenetiska och immunfenotypiska egenskaperna hos 23 barn med BCP-ALLs tillhörande BCR::ABL1+, ETV6::RUNX1+, hög hyperdiploid, och DUX4-rearrangerade (DUX4-r) subtyper. Projektion av ALL-cellerna längs den normala hematopoietiska differentieringsaxeln avslöjade en mångfald i mognadsmönstret mellan de olika BCP-ALL-subtyperna. Även om cellerna BCR::ABL1+, ETV6::RUNX1+ och hög hyperdiploidi huvudsakligen visade likheter med normala pro-B-celler, visade DUX4-r ALL-celler också transkriptions-signaturer som liknade mogna B-celler. Med fokus på DUX4-r-subtypen visades att blastpopulationen inte bara visade multilineage-priming mot icke-hematopoietiska celler, myeloid- och T-cellslinjer, utan också en aktivering av fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K)/AKT-signalering som sensibiliserade cellerna för PI3K-inhibition. Med tanke på multilineage-primingen av DUX4-r-blastar med avvikande uttryck av den myeloida markören CD371 (CLL-1), genererades himära antigenreceptor-T-celler, som effektivt eliminerade DUX4-r ALL-celler in vivo. Dessa resultat ger en detaljerad karakterisering av BCP-ALL på encellsnivå och avslöjar terapeutiska sårbarheter i DUX4-r subtypen, med implikationer för förståelsen av ALL biologi och nya terapeutiska strategier.

Delarbete II syftade till att identifiera cellytproteiner specifikt uttryckta på NPM1-muterade AML-celler, vilket möjliggör potentiell målinriktning med antikroppsbaseerade terapier. Vid en jämförelse av celluttrycket på NPM1-muterade AML-celler med primitiva (CD34+ CD38-) normala benmärgsceller identifierades komplementreceptorn C3AR som specifikt uttryckt i NPM1-muterad AML. Genom flödescytometri och encellig RNA-sekvensering visades vidare att normala hematopoietiska stam- och progenitorceller saknar detekterbar C3AR-gen och proteinuttryck, vilket gör den till ett särskilt lämplig som mål för antikroppsterapi. C3AR i kombination med GPR56 skiljer de leukemiska stamcellerna (LSC) vid NPM1-muterad AML från de normala hematopoietiska stamcellerna. Detta definierade LSC-populationen vilket också visas genom transplantation till immunbristande möss. Mekanistiskt leder stimuleringen av C3AR-uttryckande celler med C3a, liganden för C3AR, till aktivering av ERK1/2 och ökad överlevnad av AML-celler, vilket tyder på att detta är en viktig signalaxel i denna subtyp av AML. Slutligen visades att

antikroppar riktade mot C3AR effektivt framkallar NK-cellsmedierad dödande av primära AML-celler ex vivo, vilket framhäver C3AR som ett terapeutiskt kandidatmål vid NPM1-muterad AML.

Delarbete III visar att bulk AML-genuttryck formas av olika cellulära signaturer bättre löst med encellsteknologier, som också avslöjar oväntad heterogenitet bortom nuvarande genomiska klassificeringssystem. Noterbart kan NPM1-muterad AML stratifieras till två nya kliniskt relevanta underklasser med olika immunförsvaregenskaper. Med fokus på skillnader mellan NPM1 klass I och NPM1 klass II var mutationer i IDH2, TET2 och SRSF2 signifikant associerade med NPM1 klass I, medan mutationer i FLT3, DNMT3A, NRAS, PTPN11 och WT1 var vanligare i NPM1 klass II. Noterbart var att NPM1-klassificeringen också korrelerade med kliniska resultat. Medan NPM1 klass II var associerad med dyster överlevnad efter allo SCT, uppvisade NPM1 klass I signifikant förbättrad överlevnad efter SCT. Dessutom visade NPM1 klass I nedreglering av gener som kodar för MHC-klass II-molekyler som en potentiell immun escape smekanism, medan NPM1 klass II istället var förknippad med ökad resistens mot allogena T-celler. Dessa skillnader mellan de två NPM1-muteradesubtyperna skulle potentiellt kunna förklara överlevnadsskillnaden efter SCT.

Syftet med delarbete IV var att undersöka åldersrelaterade egenskaper hos vuxna och pediatrika AML med användning av encellig RNA-sekvenseringsdata. Analysen visade att cellulär mognad inte skilde sig mellan åldersgrupperna men var starkt korrelerad med genetiska profiler. Gruppen kunde framgångsrikt identifiera förmodade LSC populationer, och medan inga skillnader hittades mellan vuxen och pediatrik AML när det gäller mognad, observerades däremot distinkta transkriptionsprogram, inklusive högre nivåer av inflammatorisk signalering och benmärgsremodellering vid pediatrik AML. Preliminära fynd tyder på att inkorporering av mognadsstatus kan förbättra AML-klassificeringen och lyfter fram potentiella terapeutiska möjligheter för både vuxna och pediatrika patienter.

Sammanfattningsvis visar denna avhandling kraften hos encellsteknologier för att nysta upp det cellulära och molekylärt landskap av akuta leukemier, vilket leder till identifieringen av nya leukemisubtyper, djupare insikter i LSC-biologi och upptäckten av potentiella terapeutiska mål.



Erik Hellbacher (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Studies on Lymphoma in Rheumatic Diseases and the Pathophysiology of ANCA-Associated Vasculitis".

Patienter med reumatiska sjukdomar löper ökad risk att utveckla malignt lymfom, men mekanismerna som kopplar immunförmedlade sjukdomar till lymfomgenes är fortfarande oklara. Syftet med avhandlingen var att få en djupare förståelse av dessa processer.

Delarbete I visade att RA-DLBCL-patienter hade signifikant högre nivåer av de pro-inflammatoriska markörerna TNF, IL-8, CXCL9, APRIL och särskilt CXCL13 (median 796 vs. 206 pg/ml, $p = 0,001$), jämfört med RA-kontroller. Genom att inkludera en omfattande autoantikroppspanel av reumatoid faktor, IgG anti-CCP2, anti-citrullinerade proteinantikroppar (ACPA) och andra antimodifierade proteinantikroppar var alla RA-DLBCL-patienter autoantikroppsseropositiva. RA-DLBCL-patienter hade dock inte signifikant olika autoantikroppssignaturer jämfört med RA-kontroller. Nivåerna av immunglobulinfria lätta kedjor och C-reaktivt protein var liknande hos RA-DLBCL-patienter och RA-kontroller.

Delarbete II inkluderade inkluderade 215 patienter med RA, SLE eller Sjögrens syndrom med efterföljande lymfom och 74 kontroller med DLBCL utan

reumatisk sjukdom. PD-1 och PD-ligand immunhistokemiska markörer applicerades på tumörvävnadsmikroarrayer. Uttrycket av PD-L1 i tumörceller och tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs) var högst vid klassiskt Hodgkin-lymfom och DLBCL. Vid DLBCL var uttrycket av PD-1 i TILs och PD-L1 i tumörceller liknande hos RA, SLE och kontroller. Vid RA-DLBCL var högt uttryck av PD-L1 i tumörceller signifikant vanligare hos patienter med den allvarligaste RA-sjukdomen och associerades med sämre total överlevnad i multivariatanalys.

Delarbete III karakteriserade lymfom hos patienter med redan existerande granulomatös med polyangit (GPA), med fokus på subtyper, lokalisering och kliniska egenskaper hos både lymfomen och den underliggande reumatiska sjukdomen. Inga tydliga

indikationer på dominans av en specifik lymfomsubtyp observerades, och det fanns inte heller bevis som tydde på lokal lymfomogenes i typiska GPA-målorgan.

Delarbete IV identifierade nyckelproteiner, biologiska funktioner och signalvägar associerade med både delade och distinkta sjukdomsmekanismer vid ANCA positiv vaskulit, kategoriserade efter ANCA-serotyp i proteinas 3 (PR3)-AAV och myeloperoxidas (MPO)-AAV. Fynden framhävde förbättrad STAT3-signalerings vid PR3-AAV och framträdande TNF-signalerings hos MPO-AAV, vilket tyder på delvis distinkta inflammatoriska processer som driver patogenesen av dessa subtyper.

Red.



**Styrelsen önskar alla
medlemmar en schön sommar**

Upptäck möjligheterna med I+V

10 års erfarenhet med över 304 000
patienter som globalt har behandlats med
IMBRUVICA® enligt RWD och kliniska studier¹⁻⁶

- + Kombinationen IMBRUVICA® med venetoklas hade inga fall av tumörlyssyndrom (TLS) i registreringsstudierna¹
- + Subventionerat med begränsning som tidsbestämd behandling med venetoklas för patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL)^{1,7**}
- + Peroral tablettbehandling¹

* 1 cykel = 28 dagar

** Se referens 7 för information om subventionsbegränsningen för IMBRUVICA®

Läs mer om
IMBRUVICA® här!



RWD, Real World data.

Referenser: 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) Produktresumé, www.fass.se 2. Moreno C et al. ASH, December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA. #634. 3. Kater AP et al. NEJM Evidence. 2022;1(7). 4. RF-429061 DOF_patients treated worldwide with ibrutinib since approval of Imbruvica® - Affidavit, August 2024. 5. Barr PM et al. Blood Adv. 2022;6(11):3440–3450. 6. Burger J et al. EHA, June 13–16, 2024. Spain. P#670. 7. TLV, Begränsad subvention, Imbruvica. 2023–08-25.

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).
Beredningsform och styrka: Filmdragerad tablett (tablett). 140 mg filmdragerade tablett: Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. 280 mg filmdragerade tablett: Lila avlånga tablett (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. 420 mg filmdragerade tablett: Gul-gröna till gröna avlånga tablett (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. 560 mg filmdragerade tablett: Gul till orange avlånga tablett (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "560" på andra sidan. **Indikationer:** IMBRUVICA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklas är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med WM. **Dosering och administreringsätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL och WM, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg en gång dagligen. Behandlingen med IMBRUVICA ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. I kombination med venetoklas för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklas. Se produktresumén för venetoklas för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före anti-CD20-terapi om

de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtsvikt kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas 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. Ibruvica bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder:** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet:** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklas vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2025/02. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, <https://innovativemedicine.jnj.com/sweden/>.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Jonas Abrahamsson och **Linda Fogelstrand** (Göteborg) har medverkat i en internationell studie av 348 pediatrika och 75 vuxna AML-patienter med känd NPM1-genotyp och tillgängligt kliniskt resultat. Olika NPM1-varianter korrelerades med sannolikheterna för total överlevnad (OS) och händelsefri överlevnad. Nukleär lokalisering och translationseffektivitet av NPM1-varianterna studerades. Utvärdering av kliniskt utfall på basis av NPM1-genotyper visade att patienter med typ A, B och

andra sällsynta varianter hade liknande gynnsamma utfall, medan de med typ D hade ett signifikant sämre utfall (OS på 63 % för typ D mot 86 % för typ icke-D, $P = 0,005$). Multivariat-analys bekräftade typ D som en oberoende prognostisk faktor associerad med sämre OS (HR 3; $P = 0,005$). In vitro visades att i typ D kontra typ A synonyma varianter spelar kodonoptimalitet stora roller för att bestämma genuttrycksnivåer och translationseffektivitet, vilket resulterade i ett mer uttryckt NPM1-D

mRNA och protein, vilket förmedlar ett säreget mitokondriellt genuttryck. Utvärderingen av specifika NPM1-genotyper identifierade således att AML-patienter med typ D-mutationer var signifikant associerade med sämre resultat, vilket tyder på en omklassificering av D-fall till högre riskgrupper (Tregnago C et al. Influence of Nucleophosmin (*NPM1*) Genotypes on Outcome of Patients With AML: An AIEOP-BFM and COG-SWOG Intergroup Collaboration, J Clin Oncol 2025;43:972-984).

Jörg Cammenga (Lund) har i ett europeiskt samarbete studerat Familjär trombocytsjukdom med associerad myeloisk malignitet (FPDMM, FPD/AML, RUNX1-FPD), som orsakas av monoalleliska RUNX1-varianter i könsceller. Tillståndet kännetecknas av blödningsdiates och predisposition för hematologiska maligniteter, särskilt MDS och AML. Kliniska data om FPDMM-associerad AML (FPDMM-AML) är begränsade, vilket försvårar evidensbaserat kliniskt beslutsfattande. Här presenteras retrospektiva genetiska och kliniska data från den största kohorten av FPDMM-patienter som hittills

rapporterats. Arbetet beskriver 159 europeiska patienter (från 94 familjer) av vilka 134 var utvärderingsbara för utveckling av malign sjukdom. Sextio utvecklade en hematologisk malignitet (44,8 %), oftast AML (36/134, 26,9 %) eller MDS (18/134, 13,4 %). Somatiska förändringar av RUNX1 genom genmutation (48 %) och kromosom 21-aberrationer (14,3 %) var de vanligaste somatiska genetiska avvikelserna vid FPDMM-AML, följt av FLT3-ITD-mutationer (24,1 %). Somatiska RUNX1- och FLT3-ITD-mutationer upptäcktes inte vid FPDMM-associerad MDS, vilket tyder på viktiga bidrag till leukemisk

transformation. Kemoterapi med remissionsinduktion resulterade i fullständig remission hos 80 % av patienterna med FPDMM-AML med en 5-års OS på 50,4 %. Överlevnadsresultatet var inte sämre jämfört med en stor kohort av nydiagnostiserad vuxen RUNX1-muterad AML (5-års OS 36,6 %, $p = 0,5$), med relativt sällsynta samtidiga somatiska aberrationer med negativ risk (ASXL1-mutation, monosomal karyotyp, monosomi 5/del 5q) vid FPDMM-AML. Sammantaget stöder dessa data uppfattningen att stegvis leukemisk utveckling vid FPDMM är förknippad med distinkta genetiska händelser och

indikerar att en betydande undergrupp av FPDMM-AML-patienter uppnår förlängd överlevnad med konventionell AML-behandling,

inklusive allogent stamcells-transplantation (Ernst MPT et al. Disease characteristics and outcomes of acute myeloid leuke-

mia in germline *RUNX1* deficiency (Familial Platelet Disorder with associated Myeloid Malignancy), Hemasphere 2025;9:e70057).

Martin Jädersten (Stockholm) och **Gunnar Juliusson** (Lund) medverkade i GOSSAMER fas 2-studien som utvärderade FLT3-hämmaren gilteritinib som underhållsterapi hos patienter med FLT3-ITD) AML i första CR utan föregående hematopoetisk stamcellstransplantation. Patienterna var inom 2 månader efter sin senaste konsolideringscykel och hade genomfört det rekom-

menderade antalet cykler per lokal praxis. Den primära slutpunkten var återfallsfri överlevnad (RFS). Totalt randomiserades 98 patienter (gilteritinib, n = 63; placebo, n = 35). RFS skilde sig tyvärr inte signifikant mellan armarna (hazard ratio, 0,74; p = 0,16). RFS-frekvensen för gilteritinib- och placeboarmarna var 68,5 och 55,3 % efter 1 år, 51,8 och 44,9 % efter 2 år, samt

41,2 och 40,8 % efter 3 år. OS skilde sig inte signifikant mellan armarna men kan ha påverkats av efterföljande AML-behandlingar efter utsatt behandling (Gyan E et al. Maintenance therapy with the FMS-like tyrosine kinase 3-inhibitor gilteritinib in patients with FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication acute myeloid leukemia: A phase 2 study, Cancer 2025;131:e35746).

Mats Heyman (Stockholm) m.fl svenskar har vidareanalyserat NOPHO ALL2008-studien som inkluderades patienter i åldern 1-45 år med BCR::ABL1-negativ B-prekursor och Tcell ALL. Bland 1771 försökspatienter uppskattades effekten av ålder och kön på överlevnad och toxicitet. I multivariat Cox-regressionsanalys justerad efter kön, åldersgrupp och riskgrupp, var ålder men inte kön en oberoende riskfaktor för minskad 5-års händelsefri överlevnad (EFS), HR 1,57 för patienter 10-17,9

år och 2,70 för patienter 18-45 år jämfört med patienter <10 år vid diagnos. 5-åriga EFS var 0,83. För standardriskpatienter (B-cell, LPK <100 x 10⁹/l, ingen riskgenetik, MRD dag 29 <0,1 %) observerades en sämre 5-årig EFS bland patienter 18-45 år (EFS 0,78, p=<0,001) och 10-17 år (EFS 0,86) jämfört med patienter <10 år (EFS 0,93). För intermediär- och högrisk-grupperna var EFS sämre för patienter 18-45 år jämfört med patienter <10 år, EFS 0,69 vs 0,89 (p=<0,001) respektive EFS 0,55

vs 0,71 (p=0,005). Osteonekros och veno-ocklusiv sjukdom associerades med kvinnligt kön i standardriskgruppen, och ålder ≥10 år associerades med osteonekros, trombos och pankreatit i köns- och behandlingsgruppsjusterade analyser (Lahteenmaki Taalas T et al. Impact of age and sex on survival outcomes in patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia treated according to the stratification used in the NOPHO ALL2008 trial, Haematologica 2025 Feb 20 Online ahead of print.

Covid-19

Sigrun Einarsdottir (Göteborg och New York) har bedömt immunogeniciteten hos en boosterdos med det senast uppdaterade vaccinet (Comirnaty Omicron XBB.1.5) bland

långtidsöverlevare av allo-HSCT som tidigare fått flera mRNA-vaccindoser, i median 4 (2-6). Trettiofyra allo-HSCT-mottagare registrerades vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och perifera

blodprover samlades in omedelbart före och fyra veckor efter boosterdos. Antikroppar mot den receptorbindande domänen (anti-RBD) hos spike 1 (S1) och nukleokapsid, samt S1-specifika

ex vivo T-cellsvar, utvärderades. Biverkningar övervakades. Trots att det i median hade gått 13 månader sedan den föregående vaccindosen fanns både humoral och T-cellsvar mot S1 i pre-boosterproverna hos alla deltagare utom två, som led av svår kronisk graft-versus-host-sjukdom. Anmärkningsvärt var

att 62 % av deltagarna hade en tidigare bekräftad covid-19-infektion. Betydligt högre antikropps-nivåer före boosterdosering observerades hos kvinnor än hos män ($p = 0,003$). Boosterdosering förstärkte specifika antikropps- och T-cellsvar och utjämnade könsskillnaderna före boosterdosering, även om

svaren förblev signifikant lägre bland dem som fick immunsuppressiv behandling för GvHD ($p = 0,041$; Immunogenicity of Comirnaty Omicron XBB.1.5 booster COVID-19 mRNA vaccine in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Sci Rep 2024;14:24749).

Pontus Hedberg (Stockholm) har använt 10 rikstäckande register för att jämföra risker för allvarliga COVID-19-utfall av PCR-verifierade SARS-CoV-2-infektioner fram till februari 2023 hos individer med kontra utan KLL. Från en population på 827 839 (6653 KLL) individer födda 1930-2003 inkluderades 2088163 första infektioner (1289 KLL). 90-dagars dödlighet av alla orsaker och justerad relativ risk (aRR) för individer med KLL jämfört med den allmänna befolkningen var

24,8 % under vildtyp, 17,2 % under Alfa, 4,1 under Delta och 12,6 % under Omicron. Deras dödlighet under Omicron var 0,6 % (<65 år), 5,4 % (65-74 år) och 19,7 % (>75 år). BTK-hämmare (1,56) och kortikosteroidanvändning (1,45) var associerade med ökad dödlighet. Därefter analyserades dödligheten av alla orsaker i Stockholm. Dödligheten hos individer med KLL ökade med 55 % under de första 6 månaderna 2020 jämfört med 2019 och ålders- och köns-aRR var 1,53 för individer med KLL

($P=0,02$) och 1,29 ($P<0,001$ för den allmänna befolkningen). Sammantaget observerades en signifikant ökad risk för svår covid-19 och död bland individer med KLL i Sverige, särskilt i början av pandemin då få nationella skyddsåtgärder infördes, men även efter att Omicron uppstod, vilket betonar behovet av en mer proaktiv pandemistategi (Outcomes of the COVID-19 pandemic in chronic lymphocytic leukemia: Focus on the very early period and Omicron era, Blood Adv 2025 Feb 21 Online ahead of print.

Pontus har även studerat vaccinationsgrad hos 6304 KLL patienter. Den kumulativa täckningen var 95, 94, 88, 78 och 56 % för den första, andra, tredje, fjärde respektive femte dosen. Vaccinationsgraden var betydligt högre jämfört med den ålders-

standardiserade befolkningen. Det fanns dock stora skillnader, särskilt för den fjärde och femte dosen, mellan olika åldersgrupper, födelse-regioner och inkomstkvartiler. Individer födda utomlands i den lägsta inkomstkvartilen hade en vaccinationsgrad på endast

49 % och 24 % för den fjärde respektive femte dosen (Uptake of the first to fifth doses of coronavirus disease 2019 vaccine in individuals with chronic lymphocytic leukaemia: A nationwide cohort study in Sweden, EJHaem 2025;6:e1077).

Hannes Lindahl (Stockholm) har undersökt effekten av covid-19 hos patienter med medfödda immunbristsjukdomar (IEI, $n = 2392$) jämfört med befolkningen ($n = 8\,270\,705$) Tre tidsperioder studerades: prevaccinationsperioden och Alpha/Delta och Omicron perioderna. Under pre-

vaccinationsperioden var 25,2 % av IEI-populationen inlagd på sjukhus, jämfört med 17,5 % och 5,2 % under Alpha/Delta-respektive Omicron-perioderna. För de 3 tidsperioderna var justerad RR för sjukhusvistelse i IEI-populationen jämfört med befolkningen 3,1, 3,5 respektive

4,3. Motsvarande värdena för intensivvård efter covid-19 var 5,6, 4,7 och 4,7 för de 3 perioderna. Fem patienter (0,6 %) i IEI-populationen dog inom 30 dagar efter ett positivt PCR-testresultat jämfört med 18 773 (0,2 %) i befolkningen under de 3 studieperioderna (Inborn errors

of immunity are associated with increased COVID-19-related

hospitalization and intensive care compared to the general

population, J Allergy Clin Immunol 2025;155:387-397).

Laia Sadeghi (Stockholm) har intresserat sig för KLL-cellers beroende av mikromiljön för spridning och överlevnad. Vidhäftning av tumörceller till stromaceller i sådana nischer utlöser aktiveringen av signalvägar som är avgörande för deras överlevnad, inklusive B-cellsreceptorsignaler (BCR). Medan hämmare av Brutons tyrosinkinaser (BTKi) har visat effekt hos patienter med KLL genom att störa dessa interaktioner, förblir förvärvad resistens och toxicitet en utmaning under

långtidsbehandling. Det är därför viktigt att identifiera ytterligare terapeutiska modaliteter. I en ex vivo-samodlingsmodell studerades KLL-cellsadhesion till stromaceller i frånvaro och närvaro av 5-LOX-väghämmare (zileuton och MK886), ibrutinib inkluderades av jämförande ändamål. Fynden visade att olika KLL-prover vidhäftar stromaceller differentiellt. En variabel minskning av CLL-cellvidhäftning till stromaceller observerades efter hämning av 5-LOX-vägen över ett spektrum av patientprover som

var distinkt från spektrumet för ibrutinib. Positiva och negativa korrelationer visades mellan de kliniska och genetiska egenskaperna hos KLL-proverna och deras vidhäftningsnivå till stromaceller i både frånvaro och närvaro av de testade inhibitorerna. Dessa resultat tyder på 5-LOX-vägen som en kandidat för vidare studier som ett nytt terapeutiskt mål vid KLL (Targeting Tumor Microenvironment Interactions in Chronic Lymphocytic Leukemia Using Leukotriene Inhibitors, Int J Mol Sci 2025, 26, 2209)

KML

Hana Komic (Göteborg) har använt riktade proteotranskriptomiska expressionsdata för 596 gener och 51 ytproteiner i 60 000 CD14-CD34+-celler från KML-patienter i kronisk fas för att fastställa effekterna av kortvarig HU-behandling (4-19 dagar) på KML SPC. Perifera blod- och benmärgsprover togs från 17 KML-patienter som behandlades kortvarigt med HU (3 patienter före och efter HU, 7 patienter före HU och 7 patienter efter HU) och dessa analyserades med CITE-sekvensering av enskilda celler och/eller flödescytometri.

Analysen avslöjade ökade frekvenser av hemoglobintryckande erytroida progenitorceller i blod och benmärg efter HU-behandling. Dessutom skedde en ackumulering av cellundergrupper med S/G2/M-fasrelaterat gen- och proteinuttryck, vilket sannolikt representerar celler som stannat upp i eller långsamt avancerar genom cellcykeln. Den ökade frekvensen av celler i S/G2/M-fas efter HU observerades redan bland de mest omogna leukemiska stamcellerna (LSC), och patienter med en stor andel LSC i S/G2/M-fas visade dålig

respons på behandling med tyrosinkinashämmare. Slutsatsen blir att kortvarig HU-behandling medför differentiering av erytroida progenitorceller och förändrar egenskaperna hos LSC vid KML. Resultaten innebär att studier av LSC- och progenitorpopulationer vid KML bör ta hänsyn till effekterna av initial HU-behandling (Single-cell proteo-transcriptomic profiling reveals altered characteristics of stem and progenitor cells in patients receiving cytoreductive hydroxyurea in early-phase chronic myeloid leukemia, Haematologica 2025;110:117-128).

Johan Richter (Lund) och flera andra svenskar rapporterar hälsorelaterade QoL-resultat från EURO-SKI-studien. Patienter som hade behandlats med tyrosinkinashämmare (TKI) i

minst 3 år och uppnått MR4 i minst 1 år rekryterades från 11 europeiska länder, och frågeformulären EORTC QLQ-C30 och FACIT-Fatigue användes för att bedöma HRQoL respektive trötthet.

Patienterna kategoriserades i följande åldersgrupper: 18-39, 40-59, 60-69 och ≥ 70 år. Av 728 patienter som utvärderades vid baslinjen slutförde 686 (94 %) HRQoL-bedömningarna. Median-

åldern vid utsättning av TKI var 60 år. Resultaten tyder på att HRQoL och symtomutvecklingen kan variera beroende på specifika åldersgrupper, där yngre patienter gynnas mest. Förbättringarna hos patienter i åldern 60 år eller äldre var marginella inom flera HRQoL- och symtomområden.

Vid tidpunkten för övervägande av utsättning av TKI kan läkare informera yngre patienter om att de kan förvänta sig värdefulla HRQoL-fördelar. Med tanke på de marginella förbättringar som observerades hos patienter som är 60 år eller äldre kan det vara viktigt att ytterligare under-

söka värdet av TFR jämfört med lägsta effektiva dos i denna äldre patientgrupp (Efficace F et al. Health-related quality of life and symptoms of chronic myeloid leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI Trial, Leukemia 2024;38:1722-1730).

Rebecca Warfvinge (Lund) har genererat högupplösta singel-cell multiomicskartor från KML-patienter vid diagnos, retrospektivt stratifierade efter BCR::ABL1IS (%) efter 12 månaders TKI-behandling. Samtidig mätning av globala genuttrycksprofiler tillsammans med > 40 ytmarkörer från samma celler visade att varje patient hade en unik sammansättning av stam- och progenitorceller vid diagnos. Patienterna med behandlingssvikt efter 12 månaders behandling hade en markant högre förekomst av

molekylärt definierade primitiva celler vid diagnos jämfört med de patienter som svarade optimalt på behandlingen. Det multiomiska funktionslandskapet möjliggjorde visualisering av den primitiva fraktionen som en blandning av molekylärt distinkta BCR::ABL1+ LSCs och BCR::ABL1-hematopoetiska stamceller (HSCs) i varierande förhållande mellan patienterna. Gruppen visar för första gången att BCR::ABL1+ LSCs och BCR::ABL1- HSCs kan separeras tydligt som CD26+CD35- respektive CD26-CD35+. Dessutom

visades att förhållandet mellan LSC/HSC var högre hos patienter med senare behandlingssvikt jämfört med patienter som svarade optimalt på behandlingen, både vid diagnos och efter 3 månaders TKI-behandling. Sammantaget skapar dessa data ett ramverk för att förstå terapirespons och anpassa behandlingen genom att utforma strategier för att döda eller undertrycka TKI-känsliga LSC (Single-cell multiomics analysis of chronic myeloid leukemia links cellular heterogeneity to therapy response, Elife 2024;12:RP92074).

Koagulation

Kasper Andersen (Uppsala) beskriver att i Sverige diagnostiseras årligen mellan 5 000 och 6 000 individer med lungemboli. Internationell litteratur anger att 1–5 procent av dessa utvecklar en kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension). Således är det viktigt att alla med akut lungemboli följs upp, och vid kvarstående andfåddhet

efter 6 månader bör förekomst av CTEPH utredas. Dessutom är det viktigt att alla som utreds för oförklarlig pulmonell hypertension undersöks med perfusions-/ventilationsskintigrafi för att utesluta CTEPH. Patienter med CTEPH utvärderas först för kirurgisk behandling med pulmonell endartektomi. Om kirurgisk behandling inte är aktuell kan behandling med lungartärdilatation övervägas. Pa-

tienter som genomgår lungartärdilatation rapporterar ofta betydande subjektiva förbättringar och ökad livskvalitet. Säkerhetsprofilen vid lungartärdilatation är jämförbar med den vid pulmonell endartektomi. Ytterligare forskning och uppföljning är av stor vikt för att bedöma metodens effektivitet och säkerhet över tid (Behandling av tromboembolisk pulmonell hypertension, Läkartidningen 2025;122: 148-51).

Erik Berntorp (Malmö) har medverkat i en internationell

systematisk granskning som genomfördes för att utvärdera

alla tillgängliga bevis för effektivitet, säkerhet, dosering och

konsumtion av pastöriserad plasmahärledd human koagulations FVIII/humant VWF (pdVWF/FVIII; Haemate P/Humate-P) koncentrat för on-demand (OD) behandling, kirurgisk profylax och långtidsprofylax av patienter med von Willebrands sjukdom (VWD). Femton studier identifierades, 12 var observationsstudier och tre interventionella. Effekt- och säkerhetsbedömningar och behandlingsprotokoll varierade

mellan studierna, vilket hindrade direkta jämförelser. Den hemostatiska effekten av pdVWF/FVIII bedömdes som utmärkt/bra för OD-behandling i 95-98 % av blödningar och i 94-10 % av operationer. I två separata studier bedömdes profylaktisk effekt vara utmärkt/god i 100 % av behandlingscyklerna. Där så rapporterades minskade median blödningsfrekvensen på årsbasis från 3-24 innan

profylax till 0,5-6 under profylax. Analys av säkerhetsrapporter för farmakovigilans visade att pdVWF/FVIII var associerat med en låg frekvens av biverkningar (Escuriola Ettingshausen C et al. Plasma-Derived von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrate (Haemate P) in von Willebrand Disease: A Systematic Review and Pharmacovigilance Update, Haemophilia 2025 Feb 9 Online ahead of print).

Lymfom

Alexandra Albertsson-Lindblad (Lund) presenterar OS och PFS i förhållande till prognostiska faktorer och given behandling (cytostatika CIT, strålterapi RT) i en populationsbaserad kohort av patienter som diagnostiserats med MCL i stadium I-II i Sverige 2006-2018. 173 (13 %) uppfyllde kriterierna för stadium I-II. Uppgifter om biologi med hög risk fanns tillgängliga för 66 (64 %) patienter, varav 30 (45 %) hade minst en biologisk markör med hög risk. Patienter i stadium I-II hade lägre MIPI, mer sällan B-symtom och förhöjt LDH jämfört med patienter i stadium III-IV. Patienter i stadium I (n = 72) hade lägre ålder och blastoid MCL var mindre vanligt jämfört med patienter i

stadium II (n = 101), men likartade vad gäller B-symtom, komorbiditetsindex och MIPI. Vid slutet av uppföljningen var 58 (33 %) av 173 patienter i stadium I-II vid liv utan återfall, 72 (43 %) patienter var vid liv efter återfall/PD och 43 (24 %) patienter hade avlidit oavsett orsak. Medianvärdet för PFS i stadium I-II var 3,1 år. I stadium I var 5-års-PFS 53 % efter CIT och 42 % efter RT $\geq$ 24 Gy. I stadium II var 5-års-PFS 41 % efter CIT och 33 % efter RT $\geq$ 24 Gy. Ålder och MIPI hade samband med PFS i både univariat- och multivariatanalys, men varken stadium eller behandling med RT $\geq$ 24 Gy jämfört med CIT. ECOG PS, ålder och MIPI var robusta prognostiska markörer för OS och

PFS. Sammanfattningsvis stöder dessa resultat användningen av RT som enda behandlingsmetod vid MCL i stadium I, helst $\geq$ 24 Gy, eftersom detta var förknippat med långvarig OS. Stadium II är förknippat med högre MIPI och sämre resultat, vilket stöder användningen av CIT. Överlevnadskurvorna visar dock inte någon platå, vilket tyder på att ingen av strategierna är botande och att framtida studier inklusive utvärdering av biologiska markörer och nya läkemedel, behövs för att förbättra prognosen för dessa patienter (Limited stage mantle cell lymphoma: A real-world study of primary treatment and prognosis in Sweden 2006-2018, Hemasphere 2025;9:e70080).

Nora Euler (Stockholm) har undersökt det faktum att patienter med reumatoid artrit (RA) löper ökad risk för DLBCL jämfört med den allmänna befolkningen. I den aktuella studien undersöktes inflammatoriska profiler i blodet hos RA-patienter som hade utveck-

lat DLBCL. RA-DLBCL-patienter hade signifikant högre nivåer av de pro-inflammatoriska markörerna TNF, IL-8, CXCL9, APRIL och särskilt CXCL13 (median 796 vs. 206 pg/ml, p = 0,001), jämfört med RA-kontroller. Genom att inkludera en omfattande autoantikroppspanel av

reumatoid faktor, IgG anti-CCP2, anti-citrullinerade proteinantikroppar (ACPA och andra antimodifierade proteinantikroppar, var alla RA-DLBCL-patienter autoantikroppsseropositiva. Trots detta visade RA-DLBCL-patienter inte signifikant olika autoantikroppssignaturer

jämfört med RA-kontroller. Nivåerna av immunglobulin fria lätta kedjor och C-reaktivt protein var liknande hos RA-DLBCL-patienter och RA-kontroller. Sammanfattningsvis

uppvisar RA-DLBCL-patienter pro-inflammatoriska signaturer med förhöjda markörer som är viktiga för B-celler och kan bidra till förbättrad B-cellsaktivering och främja lymfomutveckling

(Diffuse large B cell lymphoma in rheumatoid arthritis patients is associated with elevated B-cell driving factors including CXCL13, Clin Immunol 2025 Mar 19 Online ahead of print).

Elin Forsgren (Uppsala) presenterar de långsiktiga resultaten för de 50 R/R MCL patienter som behandlats med ibrutinib, lenalidomid och rituximab (IR2) i den nordiska lymfomgruppen's MCL6 Philemon fas 2-studie. Överlevnadsresultat jämfördes med en matchad kohort från den svenska MCLcomplete-studien. Efter 5 år förblev 14 patienter (28 %) återfallsfria, inklusive en med en TP53-mutation. Median PFS var 17,4 månader, med den längsta

PFS på 8,1 år. Trettiofyra patienter hade dött, främst av MCL (72 %). Sämre överlevnad var associerad med intermediär eller högrisk Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index och försämrad hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Medan TP53-mutationer (n = 11) inte signifikant påverkade överlevnaden, observerades en trend mot sämre resultat i multivariabla Cox-regressionsanalyser (PFS-riskkvot 2,09, p = 0,068). IR2-regimen visade överlägsen

överlevnad jämfört med MCLcomplete-kohorten både före och efter matchning. Även om IR2 visade initial aktivitet hos TP53-muterade patienter övervann den inte helt deras dåliga prognos. Emellertid kan IR2-kuren fungera som en brygga till allogen SCT eller CAR-T terapi (ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed mantle cell lymphoma: Long-term follow-up of the Nordic Lymphoma Group MCL6 Philemon trial, Hemasphere 2025;9:e70101).

Eva Kimby (Stockholm) rapporterar långtidsuppföljning av Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) och Nordic Lymphoma Group (NLG) randomiserade fas-2-studie SAKK 35/10. Studien avsåg att jämföra rituximab (R) ensamt mot R plus lenalidomid (L) som initial behandling av follikulärt lymfom (FL). Patienter med grad 1-3a FL, som krävde systemisk terapi, randomiserades till antingen R (n=77; 375 mg/m² IV x 1, vecka 1-4) eller RL (n=77; R på samma schema

och L 15 mg/dag kontinuerligt). Responders (utvärderade efter 10 veckor) upprepade R under vecka 12-15 med eller utan L (i totalt 18 veckor). Båda armarna innehöll 47 % av patienterna med en dålig risk score enligt FLIPI. Det primära effektmåttet, frekvensen av fullständigt svar (CR)/CR obekräftad (CRu) vid 6 månader var överlägsen med kombinationen, och har nu efter en medianuppföljning på 9,5 år översatts till en längre varaktighet av svar median ej uppnådd jämfört med 3,2 år

(HR=0,42, p=0,014), PFS 9,3 vs 2,3 år (HR=0,57, p=0,0128), och tid till nästa behandling median ej uppnådd vs 2,1 år (HR 0,43, p<0,001). Över 60 % av RL-responders kvarstod i första CR vid 10 år. OS var likartad i båda armarna (77 mot 78 % vid 10 år, p=0,881). Toxicitet var vanligare med RL men hanterbar (Six-month Rituximab-Lenalidomide regimen in advanced untreated Follicular Lymphoma: SAKK 35/10 Trial 10-year Update, Blood Adv 2025 Jan 30 Online ahead of print).

Björn Wahlin (Stockholm) har i ett internationellt samarbete i avsaknad av head-to-head randomiserade studier utfördes matchningsjusterade indirekta jämförelser för att uppskatta den relativa effekten av zanubrutinib

kontra ibrutinib och zanubrutinib kontra rituximab vid recidiverande eller refraktärt marginalzonslymfom (MZL Två enarmade fas II studier, MAGNOLIA och BGB-3111-AU-003, matchades mot ibrutinib- och rituximab

data från PCYC-1121 respektive CHRONOS-3. Modellen för varje jämförelse inorporerade fyra nyckelprognostiska faktorer; tidigare behandlingslinjer, MZL-subtyp, svar på tidigare behandling och ålder. Jämfört

med ibrutinib och rituximab visade zanubrutinib signifikanta fördelar i termer av både ORR och PFS (Thibblemont C et al.

Matching-adjusted indirect comparisons of zanubrutinib (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) versus ibrutinib (PCYC-1121)

and rituximab (CHRONOS-3) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma, Leuk Lymphoma 2025;66:240-249).

Björn är också medförfattare av en ad hoc-analys av Fas 3 ASPEN-studien som undersökte behandlingsresultat med zanubrutinib eller ibrutinib på polyneuropati-(PN) symtom associerade med Waldenströms makroglobulinemi (WM). Fyrtio nio patienter med PN-symtom inkluderades (zanubrutinibbehandlade n = 27; ibrutinibbehandlade n = 22). Totalt sett uppvisade 35 patienter (71,4 %) remission av PN-symtom efter en mediantid på 10,1 månader (intervall, 1-46,8). I

kohort 1 (MYD88-mutation) var mediantiden 4,6 månader (intervall 1,1-46,8) med zanubrutinib och 14,1 månader (intervall, 1-44) med ibrutinib. Logistisk regression visade ett signifikant samband mellan PN-symtomförsvinnande och både major response och lägre anti-myeinassocierade glykoproteinantikroppsnivåer vid behandlingsstart. Patienter med PN-symptomresolution hade större förbättring av HRQOL. Fysisk funktion förbättrades hos patienter med PN-symptomreso-

lution och var oförändrad hos patienter utan svar. Förbättringar av PN-symtom kan vara ett svar på en minskning av immunglobulin M. Även om ytterligare studier krävs stöder denna analys den potentiella användningen av BTK-hämmare för behandling av PN-symtom hos patienter med WM (Heyman BM et al. Peripheral neuropathy in the phase 3 ASPEN study of Bruton tyrosine kinase inhibitors for Waldenström macroglobulinemia, Blood Adv 2025;9:722-728).

Mastocytos

Mattias Mattsson (Uppsala) har medverkat i en europeiskt studie av uttryck av CD2, CD25 och/eller CD30 i extrakutana mastceller (MC), ett minor diagnostiskt kriterium för systemisk mastocytos (SM). Än så länge är det okänt om uttryck av dessa antigener på mastceller har någon prognostisk betydelse vid SM. Det genomfördes en retrospektiv multicenterstudie av patienter med SM med hjälp av registret för det europeiska kompetensnätverket för mastocytos, som omfattade 5034

patienter med olika MC-sjukdomar. Andelen CD2-, CD25+ och/eller CD30+ MC var betydligt lägre hos patienter med indolent SM jämfört med patienter med avancerad SM, inklusive aggressiv SM och MC-leukemi. Medan CD25- och CD30-uttryck i MC inte kunde kopplas till prognos, fann gruppen att avsaknad av CD2-uttryck i MC är förknippat med en signifikant minskad OS hos patienter med SM ($p < 0,0001$). Avsaknad av CD2 var också associerat med förekomst av extramedullär påverkan på

mjälte, lever och/eller lymfkörtlar (OR 2,63 jämfört med SM med CD2+ MC). Sammantaget är avsaknad av CD2-uttryck i MC en prognostisk markör och indikator på minskad OS och extramedullär sjukdomsexpansion hos patienter med SM (Rüfer A et al. Prognostic impact of expression of CD2, CD25, and/or CD30 in/on mast cells in systemic mastocytosis: a registry study of the European Competence Network on Mastocytosis, Leukemia 2025 Jan 15 Online ahead of print).

MDS

Hege Gravdahl Garelius (Göteborg) har i sin studie använt EUMDS-registret, ett icke-

interventionellt longitudinellt register, som prospektivt registrerar nydiagnostiserade patienter

äldre än 18 år med lägre risk MDS (IPSS låg eller int-1) från 16 europeiska länder och Israel. Ana-

lysen var begränsad till patienter med hemoglobinkoncentrationer mindre än 100 g/L inkluderade mellan 1 januari 2008 och 1 juli 2019, med senaste censurering av data den 31 december 2021 2448 patienter (den ESA-oexponerade gruppen [n=1265] och ESA-exponerade gruppen [n=1183]) fanns i registret, 1520 (62 %) män och 928 (38 %) kvinnor. Medianuppföljningstiden var 3,9 år. Efter propensity matching analyserades 426 patienter i den ESA-oexponerade gruppen och 744 patienter i den ESA-exponerade gruppen. Medianöverlevnaden

i den ESA-exponerade gruppen var 44,9 månader jämfört med 34,8 månader i den oexponerade ESA-gruppen; den absoluta skillnaden var 10,1 månader (HR 0,70, $p < 0.0001$). Patienter utan transfusion (RBCT) i närvaro eller frånvaro av ESA-exponering bibehöll signifikant bättre HRQoL än de med RBCT, oavsett ESA-exponering ($p < 0,0001$). I en kommentar konstateras det att för första gången visade en väl genomförd och högkvalitativ studie ett samband mellan ESA-terapi, meningsfulla överlevnadsfördelar och betydande

förbättringar av HRQoL. En viktig fördel med ESA är deras effektivitet när det gäller att minimera behovet av RBCT, hjälpa till att upprätthålla stabila hemoglobinkoncentrationer och undvika RBCT och de hemoglobinfluktuationer som vanligtvis upplevs av transfunderade patienter med skadliga effekter på deras HRQoL. (Survival and quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes exposed to erythropoiesis-stimulating agents: an observational cohort study Lancet Hematol 2025;12: e128-e137)

Eva Hellström-Lindberg

(Stockholm) har medverkat i en omfattande studie som integrerade genomisk, epigenomisk och transkriptomisk profilering vars syfte var att belysa distinkta LR-MDS på basis av patofysiologiska mekanismer. För detta ändamål användes en stor kohort av behandlingsnaiva patienter med LR-MDS vid diagnos från EUMDS-registret. Fyra kluster identifierades som visade distinkta kliniska och genetiska egenskaper och

distinkta metyleringslandskap. Alla kluster delade hypermetylerade enhancers berikade i bindningsmotiv för ETS- och bZIP (C/EBP) transkriptionsfaktorfamiljerna som är involverade i regleringen av myeloid celdifferentiering. Däremot uppvisade ett kluster som samlade patienter med tidig leukemiutveckling ett specifikt mönster av hypermetylerade promotorer och, distinkt från andra kluster, uppregleringen av AP-1-komplexmedlemmar

FOS/FOSL2 tillsammans med frånvaron av hypermetylering av deras bindningsmotiv vid målgen enhancers, vilket är av relevans för initiering av leukemi. Bland MDS-patienter med lägre risk IPSS-M visade detta kluster en signifikant sämre total överlevnad ($p < 0,0001$; Rombaut D et al. Somatic mutations and DNA methylation identify a subgroup of poor prognosis within lower-risk myelodysplastic syndromes, Hemasphere 2025;9:e70073).

Bengt Rasmussen (Örebro) studie har utvärderat om cytogenetik är användbar för att förutsäga resultat och svar hos patienter med del(5q) under azacitidin (AZA) ± lenalidomid (LEN) terapi. Sjuttiotvå patienter inkluderades i studien och 46 patienter (64 %) hade tillräcklig cytogenetik vid inklusions- och svarsutvärdering. Karyotypering var signifikant känsligare under uppföljningen för att detektera del(5q) jämfört med FISH, 34 patienter (97 %)

jämfört med 27 patienter (77 %; $p = 0,027$). Den totala svarsfrekvensen (ORR) skiljde sig inte mellan de 11 patienterna med < 3 avvikelser (median 1 aberration) och de 59 patienterna med ≥ 3 avvikelser (median 7 avvikelser, intervall 3-16), medan ≥ 3 avvikelser var associerade med kortare OS, 9,9 månader jämfört med 25,2 månader ($p = 0,004$). OS var också signifikant kortare hos patienter med obalanserad translokation på 5q jämfört med

patienter med del (5)(q14q34), 8,4 månader jämfört med 21,1 månader ($p = 0,004$). Både komplexa förändringar av karyotyp och multi-hit TP53 var vanligare hos patienter med obalanserade translokationer på 5q kontra del (5)(q14q34), 98 och 88 % mot 67 och 47 % (varje $p = < 0,001$). De flesta patienter med cytogenetisk progression hade multi-hit TP53 förändringar vid inklusion. Cytogenetisk progression inträffade med en liknande frekvens

i AZA-armen och i AZA + LEN-armen (Influence of Cytogenetics on the Outcome of Patients

With High-Risk Myelodysplastic Syndrome Including Deletion 5q Treated With Azacitidine

With or Without Lenalidomide, Genes Chromosomes Cancer 2025;64:e70029).

Magnus Tobiasson (Stockholm) och **Eva** har tillsammans med andra kliniker och transplantatörer utvecklat uppdaterade rekommendationer från EBMT. Bevis från flera källor tyder alltmer på att allo-HCT bör övervägas vid tidpunkten för diagnos hos alla MDS-patienter som är potentiella kandidater. Därför är genomisk profilering för somatiska mutationer och testning av germline predispositionsvarianter viktiga för att bestämma en patients indikation för transplantation.

Medan alla patienter med MDS med högre risk enligt IPSS-M är potentiella kandidater för omedelbar transplantation, kan även vissa av dem med MDS med lägre risk också dra nytta av denna procedur i ett tidigare sjukdomsstadium. Patienter med very low IPSS-M lämpar sig inte rutinmässigt för transplantation. Hos dem med low eller moderately low IPSS-M risk bör möjligheten till transplantation under de första 6 månaderna efter diagnos övervägas på individuell basis. Potentiella kandidater

inkluderar personer med en germline predisposition för myeloida neoplasmer och de med transfusionsberoende cytopenier som inte svarar eller har förlorat ett tidigare svar på medicinska behandlingar. Likaså bör allo-HCT vara ett tidigt övervägande för behandlingsrelaterad MDS (Gurnari C et al. Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HSCT: Recommendations from an international panel on behalf of the EBMT, Blood 2025 Feb 19 Online ahead of print).

MPN

Björn Andreasson (Uddevalla) har medverkat i ett prospektivt europeiskt register av MF patienten kallat ERNEST. Den aktuella studien jämför myeloproliferativa patienter (MyP) mot de som vid diagnos är cytopena (CyP), totalt 559 patienter studerades. En CyP identifierades hos 275 patienter (49,2 %). Eftersom 70 % av patienterna dog inom observationsperioden och 13 % utvecklade BP möjliggjorde den en grundlig utvärdering av kliniska korrelat och resultat. I linje med andra retrospektiva serier hade 34 % och 6 % av PMF-patienterna vid diagnos anemi och trombo-

cytopeni, och 10 % hade båda; denna senare kategori belastades av det sämsta resultatet, med 10-årig överlevnad på endast 14 % och ett OS på mindre än 2 år. Dessutom var den kumulativa incidensen av BP så hög som 27,4 %. Dessa data pekar på anemiska och trombocytopena patienter löper mycket hög risk att dö och utvecklas till BP, vilket borde föranleda beslut om allogen stamcellstransplantation möjligen oberoende av konventionella riskpoäng. Ett annat nytt fynd i studien var det slående sambandet mellan trombocytopenisk fenotyp och trippel-negati-

vitet (TN), som hittades hos 35 % av patienterna, vilket kan bidra till att förklara den tidigare rapporterade ogynnsamma effekten av TN. Omvänt var mindre än 3 % av anemiska patienter TN. Även om splenomegali ingår bland de olika mekanismerna som bidrar till anemi i PMF påvisades inga meningsfulla skillnader mellan MyP- och CyP-patienter när det gäller frekvens och storlek av splenomegali (Guglielmeli P et al. Cytopenic overt primary myelofibrosis at presentation: Analysis of outcomes in the prospective, real-world ERNEST-2 registry, Hemasphere 2025;9:e70072).

Anneli Enblom-Larsson (Sunderbyn) har bedömt frekvensen av större blödningar, trombotiska

händelser och all dödlighet hos 1079 patienter diagnostiserade med MF och 5395 matchade kon-

troller. Stora blödningar, arteriella och venösa händelser sågs med en frekvens av 2,55, 2,59 och 1,06

händelser per 100 år hos patienter med MF. Jämfört med kontroller ökade frekvensen av blödningar, arteriella händelser, venösa händelser och mortalitet, HR var 3,78 ($p < 0,001$), 1,73 ($p < 0,001$), 2,75 ($p < 0,001$) respektive 3,92 ($p < 0,001$). Patienter som behandlats med JAK-hämmare (JAKi) hade högre frekvenser av större blödningar (5,33), arteriella händelser (4,67) och venösa händelser (1,56) än patienter utan pågående symptom-

riktad terapi (frekvenser 2,32, 2,15 och 0,79) eller hydroxiurea (frekvenser 2,305, 2,705 och 2,705). Användning av JAKi, lågmolekylärt heparin (LMWH), tidigare arteriell eller venös händelse och högre ålder identifierades som oberoende riskfaktorer för en ny arteriell eller venös händelse. En tidigare venös händelse, ett högre leukocytantal vid diagnos och pågående JAKi-behandling var associerade med en ökad risk för större blödningar.

Studien visar alltså att patienter med MF har högre frekvens av tromboemboliska händelser och större blödningar än vad som beskrivs i andra MPN och tromboemboliska komplikationer och större blödningar divergerar i de olika behandlingsgrupperna (Thrombosis, major bleeding, and mortality in 1 079 myelofibrosis patients, a matched population-based study, Blood Adv 2025 Mar 21 Online ahead of print).

Undertecknad (Linköping) har medverkat i en europeisk retrospektiv studie av ET- och PV-patienter diagnostiserade före 25 års ålder som utvärderade komplikationsfrekvensen och effekten av cytoreduktiva läkemedel på resultaten. Bland 348 patienter (278 ET, 70 PV) med en medianålder på 20 år var antalet trombotiska händelser 1,9 per 100 patientår. Riskfaktorer för trombos inkluderade förhöjt LPK ($> 11 \times 10^9/L$; HR 2,7, $p = 0,012$)

och frånvaro av splenomegali vid diagnos (HR 5,7, $p = 0,026$), medan cytoreduktiva läkemedel inte minskade denna risk. Incidensen av sekundär MF var 0,7 per 100 patientår. CALR-mutation (HR 6,0, $p < 0,001$) och en historia av trombos (HR 3,8, $p = 0,015$) var associerade med sMF-risk. Interferon som förstahandsbehandling förbättrade signifikant myelofibrosfri överlevnad jämfört med andra behandlingar eller frånvaro av

cytoreduktion ($p = 0,046$). Även om cytoreduktion inte påverkade trombotiska händelser minskade tidig användning av interferon sMF-risken. Dessa fynd stöder användning av interferon för att minska sMF-risken hos AYA ET- och PV-patienter (Beauverd Y et al. Impact of treatment for adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera, Leukemia 2025 Mar 12 Online ahead of print).

Myelom

Simona Herdenberg (Umeå) har studerat förändringar i nivåer av blodimmunmarkörer för att se om sådana kan hjälpa till att förutsäga sjukdomsprogression. Markörer av intresse var monocyt kemotaktisk protein-3 (MCP-3), makrofaginflammatoriskt protein-1 alfa (MIP-1 α), fibroblast tillväxtfaktor-2 (FGF-2), vaskulär endoteltillväxtfaktor (VEGF), fraktalkin och transformerande tillväxtfaktor-alfa (TGF- α). Studien syftade till att undersöka sambanden mellan pre-diagnostiska serumnivåer av dessa kandidat-

biomarkörer och framtida MM-risk, samt för att bedöma markörförändringar över tid. Studien omfattade 293 framtida MM-fall med serumprover insamlade 20 år (median) före MM-diagnos och 293 matchade cancerfria kontroller. MM-patienter hade ett ytterligare pre-diagnostiskt prov samlat upp till 42 år innan diagnos för att identifiera markörförändringar över tid. Markörer med $> 60\%$ detektion (MIP-1 α , VEGF, och TGF- α) inkluderades i den statistiska analysen. Inga statistiskt signifikanta samband

observerades mellan MM-risk och serumnivåer av MIP-1 α , VEGF eller TGF- α i prover som tagits 20 år innan diagnos. TGF- α -nivåer minskade dock betydligt närmare diagnosen i MM-patienter ($p < 0,001$), vilket kan återspegla subtila mikromiljöförändringar relaterat till MM-progression (Pre-diagnostic serum immune marker levels and multiple myeloma: A prospective longitudinal study using samples from the Janus Serum Bank in Norway, Cancer Prevention Research 2025, accepted for publication).

Malin Hultcrantz (New York) har bidragit till en undersökning av eventuella negativa effekter av tocilizumab (TCZ) och kortikosteroider (CCS) som är grundpelaren i behandlingen av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), i samband CAR-T terapi av MM. Den aktuella studien syftar till att utvärdera den prognostiska effekten av dessa immunsuppressiva medel hos mottagare av BCMA- eller GPRC5D-riktade CAR T-celler för relapserande/refraktärt MM. En retrospektiv kohort omfattade patienter som behandlats med kommersiella eller experimentella

autologa CAR T-cellsprodukter vid en enda institution (Sloan Kettering) under perioden mars 2017-mars 2023. Det primära effektmåttet var PFS. Totalt analyserades 101 patienter (91 % behandlade med anti-BCMA CAR T-celler och 9 % behandlade med anti-GPRC5D CAR T-celler). Inom 30 dagar efter infusionen fick 34 % CCS och 49 % fick TCZ för behandling av CRS/ICANS. Vid en medianuppföljning på 27,4 månader observerades ingen signifikant skillnad i PFS mellan CCS- och icke-CCS-grupper (log-rank $p = 0,35$) eller mellan TCZ- och icke-TCZ-grupper (log-rank $p = 0,69$). ORR, CRR och OS var också jämförbara mellan

de utvärderade grupperna. I multivariatanalys hade administrering av CCS med/utan TCZ för behandling av CRS/ICANS ingen oberoende påverkan på PFS (HR, 0,74; 95 % KI, 0,36-1,51). Dessa resultat tyder på att snabb och lämplig användning av CCS eller TCZ för att mildra immunmedierade toxiciteter inte verkar påverka antitumöraktiviteten och de långsiktiga resultaten av CAR T-cellsterapi hos patienter med recidiverande/refraktär MM (Costa BA et al. Prognostic impact of corticosteroid and tocilizumab use following chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma, Blood Cancer J 2024;14:84).

Ola Landgren (Miami) är medförfattare till en mycket intressant artikel som beskriver dagens kunskap om quadrupelbehandlingar vid MM. Rekommenderas för alla som vill uppdatera sig på förstahandsbehandling av MM. Tillägg av anti-CD38 mAbs (Isa/Dara) till karfilzomib, lenalidomid och dexametason (Isa/Dara-KRd) har uppnått höga frekvenser av djupa svar och MRD-. Gynnsamma resultat observerades hos patienter med NDMM oberoende av ålder, transplantationsberättigande och cytogenetisk risk, medan dessa behandlingar inte resulterade i

oväntade eller nya säkerhetsrisker. Effekten som observeras med intensifierad men ändå väl tolererad terapi kan erbjuda ytterligare utveckling av risk- och responsanpassad terapi. De kan eventuellt ge patienter utan ultrahögrisk möjligheten att avstå eller fördröja transplantation, eventuellt bevara den för terapi vid första återfall. Den pågående randomiserade fas 3-studien MIDAS testar direkt de kliniska fördelarna med initial transplantation kontra uppskov för MRD-patienter och enstaka transplantation kontra tandemtransplantation för MRD-positiva

patienter efter induktion med Isa-KRd, och utvärderar senareläggning av frontlinje ASCT som ett behandlingsmål. Dessutom utvärderar fas 2 MASTER-2-studien också fördelarna med upfront kontra uppskjuten ASCT och potentiell sekventiell terapi styrd av MRD-bedömningar efter induktion med Dara-VRd (Costa LJ et al. Evolution of frontline treatment for multiple myeloma: clinical investigation of quadruplets containing carfilzomib and anti-CD38 monoclonal antibodies, Ann Hematol 2025 Jan 8 Online ahead of print).

Gunnar Larfors (Uppsala) har nu publicerat den studie som presenterades på ASH 2023 och väckte mycket uppmärksamhet då. Gruppen undersökte hur inkomst och utbildning påverkade behandling och överlevnad i ett land med offentligt finansierad hälso- och

sjukvård. Data analyserade från det svenska myelomregistret (2008-2021) och länkades till nationella register. Bland 8 672 patienter korrelerade högre utbildning och inkomst med förlängd överlevnad. Justerade riskkvoter (HR) för låg inkomst var 1,4 och för

låg utbildning 1,3. Patienter med högre inkomst var mer benägna att behandlas med lenalidomid (HR 1,5) och pomalidomid (HR 1,7) och mindre benägna att erhålla melfalan tabletter (HR 0,8). Patienter med låg inkomst genomgick mer sällan stamcellstransplanta-

tion (HR 0,8). Invandrarstatus eller biologiskt kön påverkade inte utfallet. Även i Sverige påverkar socioekonomiska skillnader överlevnad och behandling av myelom. Lägre socioekonomisk status korrelerar med sämre resultat och mer konservativ behandling.

Attitydmässiga fördomar kan bidra till dessa skillnader. Bättre behandling för de mindre privilegierade patienterna skulle kunna förbättra myelomöverlevnaden avsevärt, vilket talar för insatser för att övervinna påverkan från socioekonomisk status (Income

and education affect prognosis and treatment in symptomatic myeloma: A population-based study on 8672 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2021 from the Swedish myeloma registry, Ann Hematol 2025 Jan 24 Online ahead of print).

Hareth Nahi (Stockholm) har medverkat i en uppföljning av MAIA-studien (medianuppföljning 56,2 månader) där daratumumab plus lenalidomid och dexametason (D-Rd) signifikant progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad jämfört med enbart lenalidomid och dexametason (Rd) hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM) som inte var kandidater för transplantation. Denna post hoc-analys av

kliniskt viktiga undergrupper i MAIA med en medianuppföljning på 64,5 månader visade att PFS gynnade D-Rd jämfört med Rd i de flesta undergrupper, inklusive patienter i åldern ≥ 75 år (HR 0,59), sköra patienter (HR 0,64), patienter med cytogenetik med hög risk (HR 0,59) och patienter med isolerad gain(1q21) (HR 0,36). ORR, MRD-negativitet och MRD-negativitet under längre tid (≥ 12 månader) var högre med D-Rd jämfört med Rd i alla

undergrupper. Hos patienter i åldern ≥ 75 år var frekvensen av biverkningar av grad 3/4 och allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE) likartad för D-Rd och Rd, men utsättning på grund av TEAE var lägre för D-Rd (Moreau P et al. Daratumumab plus lenalidomide/dexamethasone in untreated multiple myeloma: analysis of key subgroups of the MAIA study, Leukemia 2025 Jan 15 Online ahead of print).

Transplantation

Jonas Mattsson (Toronto) har i ett samarbete mellan olika institutioner i Toronto studerat interleukin-10 (IL-10)-producerande grupp 2 lymfoida celler (ILC210) som reglerar inflammatoriska immunsvär. Studien visar att cellterapi med humana ILC210 hämmar patogena T-cellssvar i humaniserade musmodeller av graft-versus-host disease (GVHD), vilket resulterar i minskad GVHD-allvarlighet och förbättrad

total överlevnad utan att begränsa graft-versus-leukemieffekten. ILC210 gav överlägset skydd från GVHD jämfört med IL-10-/låg ILC2s, och blockering av IL-10 och IL-4 upphävde ILC210 skyddande effekter, vilket indikerar att dessa cytokiner är viktiga för de skyddande effekterna av ILC210. Noterbart gav ILC210 jämförbart skydd från GVHD till regulatoriska T-celler utan att försämra T-cells engraftment. Istället minskade

intestinal T-cellsinfiltration och undertryckte CD4⁺ Th1- och CD8⁺ Tc1-celler. CITE-seq av expanderade ILC2s avslöjade att CD49d och CD86 är markörer som möjliggör anrikning av ILC210 från konventionella ILC2s (Reid KT et al. Cell therapy with human IL-10-producing ILC2s limits xenogeneic graft-versus-host disease by inhibiting pathogenic T cell responses, Cell Rep 2025;44:115102).

Jonas grupp har också beskrivit behandling av Pure red cell aplasia (PRCA), en sällsynt men betydande komplikation

efter större ABO-inkompatibel allo HSCT. Mottagarens B-lymfocyter producerar anti-donator isohemmagglutiner

ledande till retikulocytopeni och anemi, vilket ofta resulterar i transfusionsberoende. Nuvarande behandlingsalternativ för

post-HSCT PRCA är begränsade och ger ofta suboptimala svar. Artikeln rapporterar tre fall av post-HSCT PRCA som framgångsrikt hanteras med daratumumab. Alla patienter visade snabbt retikulocytåterhämtning och transfusionsoberoende efter behandling med daratumumab,

trots tidigare misslyckad behandling. Säkerhetsprofilen är gynnsam jämfört med traditionella terapier, vilket motiverar att överväga daratumumab som förstahandsbehandling för post-HSCT PRCA, vilket potentiellt kan förbättra patientens livskvalitet och minska transfu-

sionsrelaterade komplikationer. Ytterligare studier bör undersöka optimal dosering och långsiktiga resultat (Desai N et al. Daratumumab in the Management of Red Cell Aplasia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Eur J Haematol 2025;114:310-314).

Yassine Noui (Uppsala) har undersökt de faktorer som kan påverka utfall efter AHSCT för MS. Patienter som fick rituximab som sista sjukdomsmodifierande behandling före AHSCT hade en minskad risk för inflammatorisk sjukdomsaktivitet (HR 0,18). Detektion av Epstein-

Barr-virus var associerad med en högre risk för inflammatorisk sjukdomsaktivitet (HR 2,3). Bekräftad försämring av funktionshinder (CDW) var associerad med längre sjukdomsdurationer (HR 1,09) och var negativt associerad med gadoliniumförstärkande lesioner

(HR 0,08). Inga CDW-händelser inträffade hos behandlingsnaiva patienter (Factors associated with outcomes following autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2025 Mar 6 Online ahead of print).

Mats Remberger (Stockholm) är medförfattare till en studie från Toronto där man utfört en retrospektiv studie av 413 matchade syskon transplanteringspatienter (MSD-HSCT) som behandlades med perifert blodstamcellstransplantat (PBSC) från januari 2010 till januari 2023. Patienterna kategoriserades i 4 grupper: grupp I kalcineurinhämmare (CNI) + metotrexat (MTX) eller mykofenolatmofetil (MMF), grupp 2 CNI+MTX eller MMF+ATG, grupp III (PTCy + ATG + CNI) och grupp IV (PTCy + CNI + MMF). PTCy var associerad med en signifikant minskning av grad 2-4 och grad 3-4 akut GVHD och måttlig till svår kronisk GVHD jämfört med

CNI + MTX (eller MMF)-innehållande regimer. PTCy ökade inte risken för återfall. PTCy minskade dödligheten utan återfall vilket ledde till förbättrad GVHD-fri/återfallsfri överlevnad (GRFS; HR 0,4; $p < 0,001$). PTCy var också associerat med förbättrad total överlevnad. Bakteriemier ökade med PTCy. Tillägget av ATG till PTCy förbättrade inte GRFS ytterligare och var associerat med en högre incidens av kliniskt signifikant cytomegalovirus (csCMV) och Epstein-Barr virus (csEBV) reaktivering och en numerisk ökning av NRM. PTCy verkade alltså signifikant förbättra GRFS vid MSD med PBSC-transplantat. Tillägget av ATG till PTCy ökar

csCMV- och csEBV-reaktiveringen utan att ytterligare förbättra GRFS. Prospektiva studier och PTCy-dosoptimering är motiverade (Deasi N et al PTCy based graft versus host disease prophylaxis for matched sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation, Blood Adv 2025;9:660-669). I en kommentar konstaterar Nico Gagelman (Hamburg) att studien är en stark motivering för PTCy som en värdefull standard för GVHD-profylax över olika donatorplattformar. Framtida studier bör också undersöka om sådana PTCy-baserade GVHD-preventionsregimer ger samma resultat hos pediatrika patienter.

Övrigt

Florentin Späth (Umeå) har publicerat en artikel om Väster-

botten kohorten NSHDS (Northern Swedish Health and Disease

Study) som är en viktig resurs för all cancerforskning, även

hematologisk. Tidigare projekt i forskningsgruppen baseras på denna kohort, nuvarande artikel beskriver hur kohorten ser ut. NSHDS är en populationsbaserad prospektiv longitudinell kohort som omfattar >140 000 deltagare i de två nordligaste regionerna i Sverige, Norrbotten och Västerbotten, med >240 000 blodprover och 1,5

miljoner personår av uppföljning. De flesta deltagarna bidrar med data om hälsa, livsstil, antropometriska mätningar, blodtryck, blodfetter och glukostolerans, tillsammans med forskningsblodprover som fraktioneras, fryses inom en timme efter insamling och förvaras vid -80°C. Koppling till register, kliniska kohorter och biologiska vävnadsarkiv underlät-

tar studier av välkaraktäriserade deltagare (ofta kombinerat med interventionsstudier; Cohort Profile: The Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS), Int J Epidemiol 2024 Dec;54:dyaf004). Samarbeten uppmuntras. Ytterligare information finns på: info.brs@umu.se; <https://www.umu.se/en/biobank>

Red.

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
12-15/6	EHA	Milano
17-21/6	ICML	Lugano
21-26/6	ISTH	Washington
12-15/9	iwCLL	Krakow
17-20/9	International myeloma society	Toronto
1-3/10	Hematologidagar	Örebro
5-8/12	ASH	Orlando

2026

17-22/4	AACR	San Diego
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	tba
11-15/7	ISTH	Paris

Diagnosgruppsmöten

2025

28/8	Svenska myelomgruppen	Stockholm
10-12/9	Nordiska AML Gruppen	Bergen
13-14/11	Nordiska MDS gruppen	Sigtuna
20-21/11	Svenska MPN gruppen	Lund

2026

15-16/1	Svenska AML-gruppen, preliminärt datum	Stockholm
---------	--	-----------

Nationell föreläsningsserie

2025	Anslås senare på hemsidan
------	---------------------------

SK-kurser

2025

29/9-1/10	Plasmacellssjukdomar. Går att söka fr.o.m. v.23 och 1 veckaframåt	Örebro
-----------	---	--------

Ett mer utförligt kalendarium finns på hemsidan. Där listas även möten från ex ESH som berör i stort sett alla maligna diagnoser, se <http://www.sfhem.se/kalender>



Glöm inte att följa oss på instagram [sfhematologi](#)

Karolinska Hematology Seminar XXIII

September 5, 2025 **WEBINAR**

In 2025, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twenty-third time. The seminar is a one-day webinar 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 exchange of experience between participants and lecturers. **Welcome!**

PROGRAM

Friday September 5

State-of-the-art lectures on Indolent lymphoma, Multiple myeloma, Autoimmune hemolytic anemias, Myeloproliferative neoplasms, and Acute myeloid leukemia.

08.30-08.40	Welcome to Webinar <i>Magnus Björkholm, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden</i>	12.30-13.30	Lunch
08.40-09.50	Indolent lymphoma: an update <i>Pier Luigi Zinzani, Seragnoli Institute of Hematology, University of Bologna, Bologna, Italy.</i> <i>Discussant: Tove Wästerlid, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>	13.30-14.40	Myeloproliferative neoplasms: an update <i>Claire Harrison, Guy's and St Thomas NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.</i> <i>Discussant: Anna Ravn Landtblom, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>
09.50-10.00	"Leg stretcher", coffee break	14.40-14.50	"Leg stretcher", coffee break
10.00-11.10	Multiple myeloma: an update <i>Pieter Sonneveld, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands.</i> <i>Discussant: Johan Lund, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>	14.50-16.00	Acute myeloid leukemia: an update <i>Courtney D. DiNardo, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA.</i> <i>Discussant: Stefan Deneberg, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.</i>
11.10-11.20	"Leg stretcher", coffee break	16.00-16.10	Concluding Remarks and End of Seminar <i>Magnus Björkholm</i>
11.20-12.30	Autoimmune hemolytic anemias: an update <i>Wilma Barcellini, Policlinico of Milan, Milan, Italy</i> <i>Discussant: Christian Kjellander, Stockholm South General Hospital, Stockholm, Sweden.</i>		

The seminar takes place digitally and is free of charge. Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on
<https://www.akademikonferens.se/hematology2025>
by August 27, 2025 at the latest.

For questions, please
e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se

Welcome!

Magnus Björkholm
Karolinska University Hospital



**Karolinska
Institutet**

Gold sponsors:



GILEAD



Silver sponsors:

abbvie



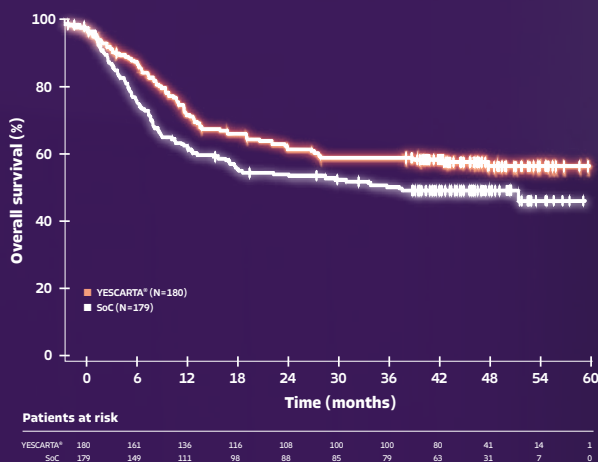
YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) is the only treatment to demonstrate a significant OS benefit vs SoC in 2L DLBCL R/R ≤12 months^{1,b}

SURVIVAL.

60% REDUCTION IN RISK OF EFS EVENTS^{2,a}
55% OF PATIENTS ARE ALIVE AT 4 YEARS vs 46% FOR SOC^{1,b}

DELIVERED.

96% SUCCESS IN MANUFACTURING CAR T CELLS OVERALL^{3,c}
17- DAYS MEDIAN TIME FROM APHERESIS TO PRODUCT RELEASE IN RWD⁴



ZUMA-7 was a phase 3, randomised, open-label, multicentre, pivotal trial in 359 adult patients with R/R LBCL. Patients were randomised 1:1 to YESCARTA (N=180) and salvage chemotherapy +/- HDT+ASCT (N=179), a current SoC (defined as 2 to 3 cycles of standard chemoimmunotherapy [R-ICE, R-DHAP or R-DHAX, R-ESHAP, or R-GDP] followed by high-dose therapy [HDT] and ASCT in those with disease response). The primary endpoint was EFS.²

a. Primary endpoint: HR: 0.398 (95% CI, 0.308–0.514); $p < 0.0001$ at a median follow-up of 24.0 months. YESCARTA® mEFS 8.3 months (95% CI, 4.5–15.8) vs SoC mEFS 2.0 months (95% CI, 1.6–2.8).² **b. Secondary endpoint:** HR: 0.726 (95% CI, 0.540–0.977); $p = 0.03$. Est. OS at 4 yrs 54.6% (95% CI, 47.0–61.6) with YESCARTA® vs. 46.0% (95% CI, 38.4–53.2) with SoC with a median follow-up of 47.2 months (range, 39.8–60.0).¹ **c.** Definition of manufacturing success rate: Percent of batches dispositioned in the time period useable product (i.e., dispositioned as “released”, “released for clinical review”, and “physician’s release”).

References: 1. Westin J.R. et al., N Engl J Med 2023;389:148–57. 2. Locke F.L. et al, N Engl J Med 2022;386:640–54. 3. Kite Manufacturing process. Kite Analytics Platform, manufacturing data collected Q4 2017 through Q3 2022. 4. Kite Manufacturing process: Kite Analytics Platform, manufacturing data collected Q2–Q3 2024.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

YESCARTA® (axicabtagenciloleucel), $0,4-2 \times 10^6$ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. 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. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska 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 eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 7 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Patienterna måste stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna. Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter infusion, och behandlas på lämpligt sätt. **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. Baserad på produktresumé: 07/2024.