

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2025 årgång 37



Hemofilisjukdomarnas historia
Rapporter från ASCO, EHA och ICML

NEXPOVIO®

(selinexor) tabletter

NU
SUBVENTIONERAT*

Take the neXt step

NEXPOVIO®

En ny läkemedelsklass för behandling av patienter med RRMM¹⁻³

- NEXPOVIO® + dexametasone skapar möjlighet till byte av läkemedelsklass för tidigare behandlade patienter.^{4,5}

NEXPOVIO® (selinexor) är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom:¹

- i kombination med bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en behandling tidigare.
- i kombination med dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst fyra tidigare behandlingar och vars sjukdom är refraktär mot minst två proteasomhämmare, två immunmodulatorer och en anti-CD38 monoklonal antikropp samt har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

Referenser: 1. NEXPOVIO® SPC, ema.europe.eu. 2. Sellin M, et al. Transl Oncol. 2022;22:101448. 3. Kashyap T, et al. Oncotarget. 2016;7(48):78883–78895. 4. Chari A, et al. N Engl J Med. 2019;381(8):727–738. 5. Nooka AK et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(7):e526–e531.

▼ 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.

NEXPOVIO® (selinexor) Rx, (F) 20 mg filmdragerade tabletter, Övrigt antineoplastiskt medel

Indikationer: I kombination med bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en behandling tidigare. I kombination med dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst fyra tidigare behandlingar och vars sjukdom är refraktär mot minst två proteasomhämmare, två immunmodulatorer och en anti-CD38 monoklonal antikropp samt har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot något innehållsämne. **Varningar och begränsningar:** Behandlingen måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom. För läkemedel som administreras i kombination med selinexor måste produktresumén för dessa läsas. Tillräckligt vätske- och kaloriintag ska upprätthållas under hela behandlingen. Profylaktisk behandling med en 5-HT3-antagonist och/eller andra medel mot illamående ska ges före och under behandling. Selinexor kan orsaka vikt förlust, anorexi, förvirringstillstånd, yrsel, hyponatremi, illamående, kräkningar, diarré och debut eller skov av katarakt. Trombocytopenihändelser rapporterades ofta och kan vara allvariga. Neutropeni inklusive svår neutropeni har rapporterats. Tumorlyssyndrom har rapporterats och patienter med hög risk ska övervakas noggrant. Selinexor kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. **Fertilitet, graviditet och amning:** Fertila kvinnor och män ska använda effektiva preventivmedel eller avstå från sexuell aktivitet under behandlingen och minst 1 vecka efter sista dos. Selinexor rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling och i 1 vecka efter sista dos. **Datum för översyn av produktresumén:** 01/2024. **För ytterligare information och priser:** se www.fass.se. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Stemline Therapeutics, B.V. Basisweg 10, 1043 AP Amsterdam, Nederländerna.

*Begränsningar av subvention: Subventioneras endast i kombination med dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst fyra tidigare behandlingar och där sjukdomen är refraktär mot minst två proteasomhämmare, två immunmodulatorer och en anti-CD38 monoklonal antikropp samt har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. Rev 07/2025. MED-SE--2500006

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 Verksamhet

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 (övr. 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 (övr. ledamot)
Sunderby sjukhus
E-post: anneli.enblom-larsson@norrbottn.se

Kristina Kihlberg (övr. 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
Minnesord Håkan Mellstedt	10
Kallelse årsmöte	11
Förslag på nya styrelseledamöter	11
På gång i föreningen	14
Hema hos	16
Uppdaterade vårdprogram	19
Årsmöte diagnosgruppen för benigna sjukdomar	23
Hemofilins historia	25
Reserapporter EHA	36
Svenska presentationer på EHA	47
Reserapport ASCO	60
Reserapport ICML Lugano	72
ST utskottets vårinternat	77
ST kurs aggressiva lymfom	79
"Tio i topp" -kliniskt användbara artiklar -påbörjad, nästan klar	81
Avhandlingar	85
Aktuella artiklar	87
Kalendarium	99



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 benmärgsretikulín. 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

Ledare

En av våra allra största hematologi- och immunologiforskare, Håkan Mellstedt, har gått ur tiden. Håkan var tillsammans med Göran Holm och Hans Strander först att framgångsrikt behandla myelompatienter med interferon, vilket ledde till en uppmärksam publikation i Lancet. 2001 fick Håkan den kanske främsta utmärkelsen inom myelomområdet "The Waldenstrom life time achievement award" utdelad av International myeloma society. Han var också en pionjär inom specifik immunterapi med monoklonala antikroppar vid koloncancer och KLL, och terapeutiska cancervaccin. Anders Österborg och Jan-Erik Frödin beskriver Håkans omfattande gärning i ett minnesord.



SFH:s nästa årsmöte äger rum 2/10 under Hematologidagarna i Örebro. Kallelse har anslagits på hemsidan. Valberedningens förslag på nya styrelseledamöter är Gunnar Larfors (ordförande elect) och Sara Lundgren (sekreterare elect).

EHA har glädjande tilldelat Sverige och Stockholm EHA kongressen 2026. Boka redan nu in 11-14/6 i din kalender. Årets EHA i Milano bjöd på många fina svenska bidrag och även ett stort antal kollegor som bidrog med föreläsningar och agerade moderatorer. Du kan läsa en beskrivning av de svenska vetenskapliga bidragen samt en omfattande reserapport från föreningens stipendiater. Tre stipendiater rapporterar även från lymfommötet i Lugano.

Ett flertal sk "game changing presentations" hölls på årets ASCO möte. Framför allt inom myelomområdet där Aurore Perrot's studie säkerligen kommer att minska antalet autologa SCT som utförs i framtiden. Andra studier med längre uppföljning ger hopp om bot av sjukdomen. Viktiga nya Fas 3 studier presenterades även inom MPN området. Läs mer i min reserapport. Det går förstås inte att undvika Trump's katastrofala beslut vad gäller statliga institutioner som NIH, där anslag för 180 miljarder SEK dragits in. Ytterligare förslag gäller försämrade försäkringsvillkor för medborgarna som riskerar att medföra att 10.3 miljoner människor förlorar delar av Medicaid, och 7.8 miljoner blir helt oförsäkrade. Vidare har hälften av personalen på CDC:s division för blodsjukdomar och genetisk medicin satts på administrativ ledighet, vilket kan medföra stora svårigheter att styra landsomfattande projekt. Jag talade med flera kollegor under ASCO om vad som kan komma att hända med forskning på större universitetssjukhus. Förutom indragna grants från NIH, vilket kan vara nog så allvarligt, var de dock lite förvånansvärt inte påtagligt oroliga för situationen i övrigt ute i landet. Detta då Trump, om han följer gällande lagar (!?), endast kan påverka vad som händer i Washington DC, medan övriga delstater helt bestämmer över vad som händer inom forskning och vård. Så en del vetenskap kan i bästa fall förbli orörd, bara framtiden kan utvisa detta. Både ASCO och ASH arbetar mycket hårt i kongressen för att mildra effekterna och har

skapat extra anslag i ett försök att i viss mån lindra effekterna. När detta nämndes under plenary session på ASCO kom mötets mest hjärtliga applåd.

Artikelserien om hematologisk historia fortsätter med en veritabel historielektion författad av Erik Berntorp från Malmö. Särskilt är avsnitten om hur hemofilpatienter drabbades av HIV och HCV mycket gripande.

Diagnosgruppen för benigna sjukdomar har skapat de första nationella riktlinjerna för autoimmun hemolytisk anemi. Vidare har nationella vårdprogram enligt RCC modell uppdaterats för aggressiva B-cellslymfom, ALL, Hodgkin, hudlymfom, indolenta lymfom, MPN och myelom. En kort sammanfattning av dessa finns i detta nummer. Du finner som vanligt alla uppdaterade program på vår hemsida. Vi bör alla vara tacksamma för det ovärderliga arbete som utförs av de nationella diagnosgrupperna.

Artikelserien om konst på sjukhus gör ett uppehåll för att förhoppningsvis återkomma i nästa nummer med en berättelse om konsten på Karolinska/Huddinge. Ett föredöme gällande konst i vården är Cleveland Clinic, ett av världen största internationella sjukvårdssystem med en samling innehållande 7 000 konstverk, över 90 % av samlingen finns att se i deras lokaler. En kreativ lösning för patienter som inte kan lämna sina rum är en patient-TV-slinga som tar med konstverk till sängkanten. DVD-slingan består av 150 verk ur samlingen och ackompanjeras av lugnande musik. Aktuell forskning på Cleveland Clinic visar att konst på sjukhus inte bara bidrar till en bra läkande miljö som påskyndar återhämtning och minskar stress. *Man har också visat att den kan hjälpa till att behålla personal.*

Styrelsen och redaktionen hoppas att ni kunnat vila er under sommarsemestern och hoppas träffa många av er under Hematologidagarna i Örebro.

Jan Samuelsson, redaktör
red@sfhem.se

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

Upptäck möjligheterna med I+V

10 års erfarenhet med över 325 000
patienter som globalt har behandlats med
IMBRUVICA® enligt RWD och kliniska studier¹⁻⁶

- + Kombinationen IMBRUVICA® med venetoklax hade inga fall av tumörlyssyndrom (TLS) i registreringsstudierna¹
- + Subventionerat med begränsning som tidsbestämd behandling med venetoklax 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-465355 Patients Treated on Imbruvica® - Worldwide Affidavit Q1 2025. 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: Filmraderade tablett (tablett). 140 mg filmraderade tablett: Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. 280 mg filmraderade tablett: Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. 420 mg filmraderade tablett: Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. 560 mg filmraderade tablett: Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (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 venetoklax 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 venetoklax för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklax. Se produktresumén för venetoklax 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 hjärtsviktorer 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. Imbruvica 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 venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytotatistikakombinationer 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/>.



Bästa hematologer,

Nu är de flesta av oss tillbaka efter sommarledighet. Jag hoppas att ni alla har njutit av skön semester, har man varit kvar i Sverige så har det varit ovanligt gott om sol och värme. De allra flesta har arbetat några sommarveckor och jag hoppas att veckorna på hematologavdelning eller mottagning också varit bra. Sommarstämningen på sjukhus är lite annorlunda - bara patientfokus, inga studenter, inga möten och nya oerfarna entusiastiska kollegor som gör sina första försök. Har man tur att ha tillräckligt med vårdplatser så är sommaren på hematologen rolig.

Styrelsen börjar höstens arbete med att formulera remissvar på två tegelstenstunga utredningar; "Stärkt patientsäkerhet genom rätt kompetens" och "Ansaret för hälso-och sjukvården". Om någon av er vill bidra till remissvaren är ni välkomna. Svar på utredningen om kompetensförsörjning i vården känns väldigt angeläget.

Jag hade förmånen att besöka EHA-kongressen i ett varmt Milano i juni, många fina svenska bidrag var det och dem hittar ni längre fram i tidningen. Nästa års EHA kommer att vara i Stockholm, jag hoppas det innebär att fler kollegor kan ta del av kongressen – planera redan nu i schemat så att jourer och föreläsningar hamnar hos andra specialiteter. EHA arbetar med annat än kongressen vilket kanske inte alla känner till. De ordnar fina utbildningar och för unga kollegor under 36 år är medlemskapet väldigt prisvärt. Titta själva på ehaweb.org och visa era nya ST-läkare. Eller varför inte locka ännu yngre kollegor som varit hos er nu under sommaren – det finns ett speciellt program för dem "Lighting the flame", kanske ett sätt att locka nya hematologer.

EHA har också ett pågående arbete där de undersöker skillnaderna på tillgång till nya cancerläkemedel i Europa. De siffror jag sett på hur snabbt och hur många läkemedel som godkänns – där ligger Sverige någonstans i mitten av de europeiska länderna, Tyskland och Frankrike verkar vara de länder där mest godkänns och där det går snabbast. Det ska bli spännande att se vart EHAs arbete leder.

Men nu är det äntligen dags för Hematologidagarna - i Örebro i år! Jag ser fram emot det fina programmet som utbildningsutskottet satt ihop. Jag hoppas få träffa många kollegor. Om ni ska åka till Örebro – se gärna till att komma till vår egen läkarlunch på onsdagen, där vi har möjlighet att träffas en stund bara kollegor och diskutera vad som är på gång inom hematologin. Vi i styrelsen hoppas att en överraskning finns på plats för er – vi håller tummarna att våra planer går i lås. Välkomna!

Lovisa Wennström
Ordförande SFH

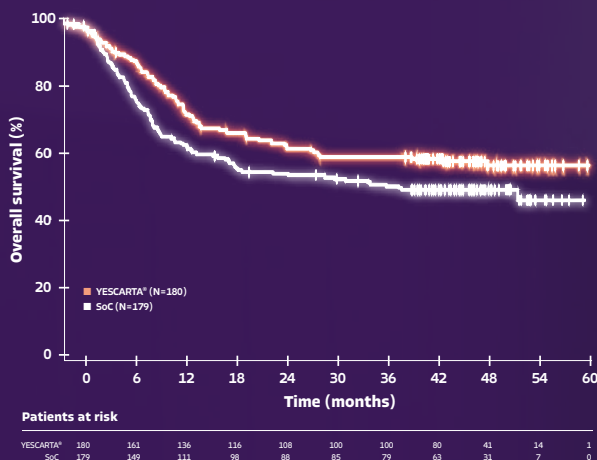
YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) is the only treatment to demonstrate a significant OS benefit vs SoC in 2L DLBCL R/R ≤12 months^{1,b}

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), $0,4-2 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högggradigt B-cellslymfom (HGBL) som reciderat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med reciderat 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 reciderat 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 kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatale reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 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 fatale, 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.



Håkan Mellstedt

1942-10-23 – 2025-06-09

Håkan Mellstedt, professor vid institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, har avlidit i en ålder av 82 år. Närmast sörjande är hustrun Eva och Håkans bror med familj. Han lämnar efter sig en lång och synnerligen framgångsrik gärning som kollega, forskare och vän.

Efter sin läkarutbildning i Göteborg rekryterades Håkan av professor Gunnar Björck till Serafimerlasaret. Där disputerade han 1974 med en avhandling om immunologiska aspekter på multipelt myelom. Håkan behöll sedan denna inriktning och var en av de allra första som utvecklade biologisk behandling av cancer, där han redan 1979 publicerade i Lancet att alfa-interferon hade terapeutisk effekt vid myelom.

Det var naturligt att Håkan lät sig rekryteras av professor Jerzy Einhorn till Radiumhemmet och institutionen för onkologi-patologi, där han var verksam i över 40 år. Han var pionjär inom specifik immunterapi med banbrytande publikationer om behandling med monoklonala antikroppar vid koloncancer och kronisk lymfatisk leukemi (KLL), och det utmanande området terapeutiska cancer-vaccin. Han publicerade över 500 vetenskapliga originalartiklar och handledde över 30 doktorander

till disputation i den forskargrupp som växte sig allt större under hans entusiastiska ledning.

Engagemang bortom laboratoriet

Håkan tog ett mycket stort ansvar och gjorde stora insatser för European Society For Medical Oncology (ESMO), där han även var president en period. Han var även involverad i Svensk Onkologisk Förening, Barncancerfonden, Cancer- och allergifonden, Cancer Centrum Karolinska, Accreditation Council of Oncology in Europe (ACOE) och inte minst ett mångårigt engagemang inom Radiumhemmets Forskningsfonder som saknar motstycke.

Trots alla yrkesmässiga framgångar är det framför allt människan Håkan vi minns - han var alltid tillgänglig för samtal och kunde analysera medicinska problem likväl som förstå de psykologiska aspekterna. Med uppmuntran, hjälp och stöd förde han oss framåt och var aktivt involverad i gruppens fortsatta forskning in i det sista. Vi minns Håkan med mycket stor tacksamhet.

För gruppen
Anders Österborg
Jan-Erik Frödin

Kallelse till årsmöte i SFH

torsdagen den 2/10 2025 kl 14.00, Örebro

§1 Val av ordförande och sekreterare för mötet

§2 Val av justeringspersoner (2st)

§3 Styrelsens verksamhetsberättelse

§4 Ekonomiskt bokslut

§5 Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet.

§6 Val av styrelseledamöter, vg se valberedningens förslag

§7 Val av revisorer, vg se valberedningens förslag

§8 Val av valberedning, vg se styrelsens förslag

§9 Val av ledamöter till Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling

§10 Styrelsens förslag på reviderade stadgar

§11 Årsavgiftens storlek

§12 Nästa årsmöte

§13 Övriga frågor

Varmt välkomna önskar styrelsen!

SFHs valberedning bestående av Per-Ola Andersson, sammankallande Anna Bergendahl-Sandstedt, Lars Nilsson lämnar följande förslag till nya styrelseledamöter:

Ordförande elect: Gunnar Larfors, Uppsala

Sekreterare elect: Sara Lundgren, Halmstad

Revisorer, omval:

Per Axelsson, Helsingborg

Anna Lübking, Lund

Styrelsen föreslår en oförändrad valberedning

Stadgeändringsförslag SFH,

2025-10-02 Ändringar är markerade med rött.

§ 3. Som medlem kan antas läkare som är verksam inom hematologins område. Anmälan om medlemskap skall göras hos styrelsen. Om anmälan av styrelsen enhälligt anbefalles är den anmälde till medlem antagen. Förekommer inom styrelsen skilda meningar hänskjutes frågan till föreningens avgörande, varvid beslut fattas med enkel majoritet. Styrelseledamot **skall** och föreningsmedlem bör vara medlem av Sveriges Läkarförbund. Medlem i föreningen är enligt § 3 Svenska Läkaresällskapetets stadgar även föreningsanknuten medlem i Svenska Läkaresällskapet. Som associerad medlem kan antas person med anknytning till hematologi som inte är läkare. Associerad medlem erlägger årsavgift, och äger tillträde till samtliga av föreningen anordnade aktiviteter utom årsmötet. Associerad medlem har ej rösträtt i föreningen och är ej valbar som ledamot i styrelse eller utskott. **Tidigare: Skall**

§ 5. **Hedersmedlem är befriad från årsavgift liksom medlem som uppnått den av regeringen fastställda riktåldern för pension. Tidigare: Hedersmedlem och medlem som uppnått 65 års ålder är befriad från årsavgift.**

§ 6. Föreningens angelägenheter handhas av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare, ST-representant samt ordinarie ledamöter **som kan anpassas så att antalet styrelsemedlemmar är minst sju men maximalt tio personer.** Styrelsen kan utse en facklig representant. **ST-representant** skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsfattande såframnt icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig. Uppgifter om medlemsföreningens funktionärer ska efter förrättade val omedelbart sändas till Svenska Läkaresällskapet och beslut i ärenden som berör för Svenska Läkaresällskapet gemensamma angelägenheter ska snarast sändas till Svenska Läkaresällskapetets nämnd genom utdrag ur protokoll.

Tidigare: § 6. Föreningens angelägenheter handhas av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare samt fyra ordinarie ledamöter. Styrelsen kan utse en facklig representant. Minst en ledamot skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsfattande såframnt icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens

firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig. Uppgifter om medlemsföreningens funktionärer ska efter förrättade val omedelbart sändas till Svenska Läkaresällskapet och beslut i ärenden som berör för Svenska Läkaresällskapet gemensamma angelägenheter ska snarast sändas till Svenska Läkaresällskapetets nämnd genom utdrag ur protokoll.

§ 7. Mandatperioden för ordförande, sekreterare, **skattmästare samt ST-representant** är två år. För övriga ledamöter är mandatperioden **maximalt** tre år. Ordförande, sekreterare, skattmästare **och ST-representant** väljs som övriga ledamöter (**elect**) året före mandatperiodens början. Ordförande **och skattmästare** sitter kvar i styrelsen som adjungerade ledamöter året efter mandatperiodens utgång. **Antalet ledamöter i styrelsen ska vara minst sju och maximalt tio.**

Tidigare: § 7. Mandatperioden för ordförande och sekreterare är två år. För skattmästare och för övriga ledamöter är mandatperioden tre år. Ordförande, sekreterare och skattmästare väljs som övriga ledamöter (blivande ordförande, sekreterare respektive skattmästare) året före mandatperiodens början. Ordförande sitter kvar i styrelsen som adjungerad ledamot året efter mandatperioden som ordförande. För att antalet ledamöter i styrelsen ska vara konstant sker nyval enligt speciell succession.

§ 12. Föreningen avhåller minst ett sammanträde årligen. Årsmötet förlägges till **Hematologidagarna** eller annan lämplig tidpunkt och plats beslutad vid föregående årsmöte. Det åligger valberedning att inhämta nomineringar till styrelse från medlemmarna och i god tid före kallelse till årsmöte informera styrelsen om valberedningens förslag. Valberedningens förslag skall presenteras för medlemmarna senast i samband med kallelse till årsmöte. **Tidigare: Fortbildningsdagarna.**

§ 14. Förslag till ändringar av dessa stadgar må icke avgöras vid det sammanträde eller årsmöte, vid vilket det väckts. För att föreslagen ändring ska anses antagen fordras beslut vid två på varandra **följande** årsmöten med minst 2/3 av de avgivna rösterna. Beslut om ändring av stadgar ska underställas Svenska Läkaresällskapet för godkännande. **Tidigare: Följanden**

EN VÄG FRAMÅT I BEHANDLING AV KLL¹

- BTK-hämmaren som visat signifikant bättre PFS vs ibrutinib vid behandling av R/R KLL^{1,2}
- 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 provare 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:** 2025-04-11. **Innehavare av godkännande för försäljning:** BeOne Medicines 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.

På gång i SFH

SLS Fullmäktige

Ur SFHs styrelse deltog Anna, Matilda och Lovisa den 13/5 på SLS fullmäktigemöte. SFH är en medlemsförening i SLS, vilket innebär att SFHs medlemmar är föreningsanknutna medlemmar i SLS, och vi har tre mandat på fullmäktige.

Förutom sedvanliga punkter föredrogs två inkomna motioner. Den ena motionen kommer från de större medlemsföreningarna, tex internmedicin och allmänmedicin som önskar en rak proportionalitet för en mer demokratisk fördelning av mandat. Förslaget är att varje medlemsförening får ett mandat per påbörjat 250 medlemmar. Motargumenten är få. För SFHs del innebär det att vi fortsatt har tre mandat, men att det totala antalet mandat ökar från 160 till 175. Beslut blev att detta ska utredas till nästa år, för att ett förslag till stadgeändring ska finnas 2026.

Den andra motionen är skriven av SKRÅ, specialister inom opererande specialisters råd, och rör finansiering till kvalitetsregister, där man önskar en stadigvarande och tillräcklig finansiering som fördelas genom en transparent process, oberoende av tex region som är värd för registret etc. Delegationen för medicinsk kvalitet arbetar redan med detta och biföll motionen. SFH håller med om att denna punkt är mycket viktig, och i allra högsta grad berör oss och våra blodcancerregister, som vi självklart också önskar en solid finansiering för.

Som hedersledamöter utsågs Anders Tegnell och Karin Tegmark Wisell för deras arbete under covid-pandemin. Fullständigt mötesprotokollet finns tillgängligt på SLS hemsida.

Nya riktlinjer för autoimmun hemolys

SFH har under sommaren publicerat nya riktlinjer avseende autoimmun hemolys, skrivna av benigna gruppen med Cecilia Karlström som ordförande. Vi är oerhört tacksamma för deras arbete och stolta över dessa välskrivna och kliniskt relevanta riktlinjer.

Synpunkter från SFH angående stärkt pandemiberedskap

SFH har kommit med följande kommentarer till SLS, som skriver ett remissvar till utredningen Stärkt pandemiberedskap från Regeringskansliet:

En viktig del i beredskap är att våra sjukhus har tillräckliga och adekvata lokaler. Betänkandet saknar krav på att regionerna att tillhandahålla adekvata lokaler på sjukhus. Vi har inom hematologin sett en "onödig" smittspridning under senare delen av pandemi och även därefter pga att regionerna tillåter belägningsgrader på 100-140% och att lokalerna inte alltid har adekvata enkelrum till patienter. Hög belägningsgrad leder till ständig omflyttning av patienter och därmed risk för smittspridning. Likaså är flersalar inte gynnsamt vid pågående smittspridning. En viktig del i beredskap inför pandemi är att regionerna har tillräckliga personalresurser och sörjer för utbildning av personal. Även denna aspekt saknas i betänkandet. Särskilt beaktande kring immunnedsatta individer saknas i betänkandet.

Inventering

Vi arbetar för fullt med att inventera antalet hematologer i landet, och har mailat samtliga verksamhetschefer eller läkarchefen på kliniker som har hematologisk verksamhet. Vi hoppas kunna presentera resultaten under tidig höst för våra medlemmar, men också för SKR, som har ansvaret för kompetensförsörjning. Många svar har inkommit men vi saknar fortfarande en del.

Fortbildning

I höst planerar vi att fortsätta vår fortbildningsatsning för specialister, med en eftermiddag om myelom 16/11 på zoom. Länk kommer på SFHs hemsida.

Hematologidagarna

Vi ser fram emot att ses på Hematologidagarna i Örebro, 1-3 oktober, där ett mycket intressant program väntar.

Hemsidan

Som de flesta har märkt är vår hemsida nu ny. Vi kommer att arbeta vidare med att se till att allt material är uppdaterat, och nya funktioner kommer att läggas till.

Anna Ravn-Landtblom

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)

Hema hos, frågor till...



Signe Olin
ST-läkare
Skånes Universitetssjukhus



Anneli Enblom Larsson
Överläkare hematologen
Sunderby sjukhus

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Min första kliniska placering under termin 6 på läkarprogrammet var på Hematologiavdelningen på sjukhuset i Skövde. Där jobbade Rolf Billström, han kommer säkert inte ihåg mig, men han gjorde stort intryck på mig. Vi hade ett långt samtal om döden och åldrande som slog an något hos mig. Han verkade dessutom verkligen brinna för sitt jobb och jag tänkte att om det är så kul att vara hematolog borde jag nog också bli det.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Många kollegor jag mött genom åren har gjort stort intryck, de flesta som förebilder men en och annan har statuerat negativt exempel. Ingen nämnd, ingen glömd. Men även mina patienter som alltid utmanar mig och lär mig nya saker.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag har blivit specialist. Kanske.

Nej men bispecifika antikroppar och CAR-T flyttar fram i behandlingslinjerna vid myelom och förändrar utsikterna för denna patientgrupp. AI sipprar in

Vilken var den senaste patienten du träffade?

Den senaste patienten jag träffade var en man med måttlig pancytopeni som kom för svar på benmärgsprov. Han kände sig helt frisk och var rätt oförberedd på att få diagnosen hårcellsleukemi. Det blev en lite intrasslad diskussion om diagnosen där jag inte helt lyckades förmedla informationen på ett pedagogiskt sätt, så patienten frågade till slut: Men har jag leukemi eller lymfkörtelcancer? Och så är det ibland, ibland når man inte hela vägen trots att man verkligen försöker.

Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Jag var ganska inställd på att bli kardiolog, men när jag började på medicinkliniken på Sunderby sjukhus tyckte min chef, Birgitta Lauri, att jag borde prova att vara på hematologen och det kändes snabbt som helt rätt val! Jag har alltid tänkt att jag vill jobba med svårt sjuka patienter och så är det ju på hematologen.

Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Jag har verkligen haft turen att få göra ST och sedan arbeta som specialist på en klinik med

i vårt dagliga arbete, minskar den administrativa bördan och öppnar upp för andra arbetssätt, kanske på bekostnad av att regionen tycker att vi kan göra samma arbete med färre medarbetare. Ekonomin fortsätter att vara en utmaning och vi blir tvungna att anpassa oss och göra tuffa prioriteringar. Patienterna behandlas hemma i större utsträckning. Konsensus kring klassifikation nås inom AML-världen?

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Hematologi är ju i princip science fiction blandat med existentiella frågor om liv och död, en top-penkombination helt enkelt!

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Ödmjukhet inför allt vi inte vet eller förstår om sjukdomar och människan tror jag är en bra grund för alla läkare oavsett specialitet.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Jag njuter av att inte behöva passa några tider. Jag umgås med min familj och mina vänner. Jag lär mig något nytt som att snickra möbler. Jag åker någonstans där det är varmt och badar i havet innan morgonkaffet varje dag.

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

Våga fråga och våga prova. Att visa entusiasm och nyfikenhet inför patienterna och arbetet är så viktigt när man är ny (och när man fortfarande är ganska ny). Det är mycket lättare att förlåta okunskap än brist på engagemang tycker jag.

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

Sjukhuschefen skulle vara intressant att få en sittning med.

många fina förebilder: min handledare under ST-tjänstgöringen, Lena Brandefors som är den skarpaste klinikern jag någonsin träffat, Annica Wennberg, en kardiolog som är helt fantastisk, och som också har enormt många fler timmar på sitt dygn än alla andra. Mats Eliasson, min nu pensionerade rumskompis, som hjälpt mig när jag kört fast med forskningen. Ja, det är svårt att nämna alla, men att arbeta i en sådan fin läkargrupp har verkligen varit ovärderligt, särskilt när det varit vårdplatsbrist och resursbrist som gör att jobbet ibland känns tungt.

Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Bara sedan jag började på hematologen 2007 har utvecklingen gått rasande fort med nya läkemedel, bättre diagnostik och patienter som lever längre. Jag tror att många diagnoser kommer att ändras utifrån nya genetiska markörer och att behandlingen kommer att vara ännu mer målstyrd. Förmodligen kommer vi använda mindre cytostatika än vad vi använder idag. Det blir en utmaning att se hur kostnaden för alla nya läkemedel ska kunna bäras av regionerna. Redan nu är vi väl bland de dyrare specialiteterna i drift.

Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Det är ju fantastiskt att få hjälpa till att bota svårt sjuka människor. En annan sak som jag är uppskattar är mötet med patienterna: att få träffa den äldre renskötare från en liten by i Norrbotten som är helt ointresserad av sin MDS och som hellre vill prata om mina två barn. Han gav dessutom bort inhalatorerna som jag förskrivit, till sin granne, för han tyckte att grannen behövde inhalationerna mycket mer. Helt underbart!

Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Jag tänker att man behöver vara noggrann, nyfiken och envis, för ibland så tar det ju lite tid innan man lyckas komma på vilken diagnos patienten har. Sen är det nog en fördel om man kan lämna jobbet på jobbet, det är jag inte så bra på och ibland kan man bli så väldigt ledsen om det går dåligt för en patient. Så att ha ordning på sina känslor är en bra grej, det får jag jobba vidare med.

Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Ja, vad skulle jag göra då? Jag skulle nog njuta av att vara ledig i 3-4 veckor, sen skulle det bli lång-

tråkigt och för dyrt med all shopping, så jag skulle nog behöva börja jobba ganska snabbt igen.

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

Där skulle jag bara vilja råda till att inte tumma på kvaliteten i det man gör, oavsett om det saknas vårdplatser eller mottagningstider. Om du skickar hem en patient du egentligen vill lägga in, så skapar det bara en massa ångest och sömnbrist. Så då är det bättre att patienten får vara kvar på akutmottagningen, för där har personalen förhoppningsvis lite bättre koll än om patienten får åka

hem. Jag tror tyvärr att våra nya kollegor skolas in i en allt tuffare sjukvård, där kvaliteten på vården inte är helt bra ffa pga brist på vårdplatser.

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

Jag skulle gärna vilja bjuda in hela SFHEMs styrelse som jag fått hänga med de senaste 2 åren på en kopp kaffe på min altan. Att vara med i styrelsen för SFHEM innebär att man får lära känna kollegor över hela landet. Jag kan verkligen rekommendera alla som får frågan att sitta med i styrelsen att tacka ja!

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

Nytt poddavsnitt

Antioxidanttillskott i samband med malign sjukdom
- vad är en myt och vad är sanning enligt dagens forskning?



Lisa Ekesjö,
Kontaktjuksköterska,
ME Hematologi, Karolinska
Universitetssjukhuset



Martin O. Bergö, PhD,
Professor, Prorektor,
Institutionen för Medicin,
Huddinge (MedH), Karolinska
Institutet



**Christopher Melén, Bitr
Överläkare, PhD,**
ME Hematologi, Karolinska
Universitetssjukhuset

Lyssna på ett samtal om antioxidanter i samband med maligna sjukdomar, främst hematologiska. Hur kan man säkerställa att användningen av antioxidanter inte stimulerar cancer medan man åtgärdar en brist? Hur bör man bäst bemöta en patient som har förtroende för kosttillskott? Bör man agera proaktivt? Avsnittet är 44 minuter långt.



SE-19287-06-25-ONC

AstraZeneca AB | Forskaren, Hagaplan 4, 113 68 Stockholm | 08 553 260 00 | www.astrazenecaconnect.net

AstraZeneca

Nytt och uppdaterade vårdprogram

Vårdprogrammet för **aggressiva B-cellslymfom** (ABCL) har uppdaterats. Nytt i denna version, som är den sjätte uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet, är framför allt följande:

- CAR-T-cellsbehandling rekommenderas nu vid första återfallet av DLBCL, om detta skett inom 12 månader från avslutad primärbehandling.
- Flera nya läkemedel introduceras för patienter med återfall av DLBCL och primärt CNS-lymfom.

I den första revideringen av det nationella vårdprogrammet för **ALL** är de viktigaste förändringarna följande:

- Ny checklista inför, som ger stöd vid utredning och behandling av nydiagnostiserad ALL samt vid behandling med vissa läkemedel.
- Uppdaterad rekommendation om genetisk utredning vid diagnos ALL för både Philadelphia-negativ och -positiv sjukdom.
- Uppdaterad information om klassifikation av ALL enligt WHO och ICC-klassifikationerna.
- Förändrad rekommendation vid Philadelphia-negativ ALL där MRD-analys bör utföras med två metoder (flödescytometri och RQ-PCR) för patienter där intensivbehandling inkluderande HSCT kan bli aktuell.
- För Philadelphia-positiv ALL utan CNS-leukemi rekommenderas ett ökat antal intratekala metotrexatinjektioner.
- För Philadelphia-positiv ALL rekommenderas mini-VABA som andra kur även för patienter med inadekvat svar på induktionsbehandling.
- Förtydligande av definition av refraktär sjukdom och återfall.
- Uppdaterade riktlinjer om målsättning för MRD inför allo-HSCT samt rekommendationer för att uppnå fullgott behandlingssvar.
- Uppdatering om behandling med TKI efter allo-HSCT och MRD-monitorering.

- Utvidgat kapitel om understödjande vård under ALL-behandling.
- Rekommendationerna inkluderar numera även formellt behandling av lymfoblastlymfom med protokollet NOPHO ALL 2008, med dosreduktioner för patienter > 45 år. Uppdaterad information ges kring responsutvärdering och behandlingsval.
- Burkittleukemi ingår inte längre i nationella vårdprogrammet för ALL utan tas upp i nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom tillsammans med Burkittlymfom i enlighet med WHO-klassifikationen.
- Nya rekommendationer för leukovorin/folinsyra rescue för att undvika att calciumnivåerna blir för höga efter förlångsammad utsöndring av metotrexate.
- Avsnitt gällande Ph+ ALL har uppdaterats gällande behandlingsrekommendationer för konsoliderande kemoterapi för patienter under 60 år när allogen HSCT inte är möjlig eller lämplig. I avsnittet gällande recidivbehandling har avsnitt gällande CAR-T behandling uppdaterats efter Tercartus godkännande.

Diagnosgruppen för benigna sjukdomar har tagit fram ett efterlängtat första vårdprogram om **Autoimmun hemolytisk anemi**. Riktlinjerna bygger på rekommendationer från First International Consensus Group, samt litteraturgenomgång, och är anpassade till svenska förhållanden. Behandlingsrekommendationerna syftar till att:

- Ge ett stöd till läkare och övrig vårdpersonal som handlägger vuxna patienter med autoimmun hemolys. Vissa delar av rekommendationerna ska även vara av värde för patienter och deras anhöriga.
- Åstadkomma ett rationellt och enhetligt synsätt på utredning och behandling av vuxna patienter med autoimmun hemolys i Sverige.
- Vara koncisa och användbara i det dagliga arbetet med patienter med autoimmun hemolys.

Vårdprogrammet innehåller avsnitt om diagnostik, primär- och sviktbehandling samt understödjande vård. Sjukdomar som behandlas är varm AIHA, läkemedelsutlöst AIHA, kall autoimmun hemolys samt köldagglutininjukdom/syndrom.

Vårdprogrammet för **Hodgkinlymfom** har uppdaterats. De viktigaste förändringarna i den nya versionen är:

- Studien HD21 som publicerats i Lancet med övertygande data om mindre biverkningar och signifikant bättre PFS för BrECADD jämfört med BEACOPP som primärbehandling av klassiskt HD i avancerat stadium. Dock avvaktas hälsoekonomisk bedömning enligt förslag från NAC-gruppen, innan BrECADD generellt kan anges som förstahandsval.
- I samma avsnitt har AVD bytts ut mot N-AVD för patienter över 60 år.
- Behandling av återfall och refraktär sjukdom har modifierats med ny text där PD-1 hämmare lyfts fram ytterligare. Allogen transplantation har tonats ned ännu mer.

Vårdprogrammet **hudlymfom** har uppdaterats med följande viktigaste förändringar;

- Vårdprogrammets giltighetsområde är uppdaterat avseende klassifikationen av hudlymfom.
- Behandling av primärt kutana T-cellslymfom är uppdaterat enligt EORTC:s guidelines från 2023.
- Flödescytometrisk immunfenotypning och molekylär genetisk monoklonalitetsundersökning av perifert blod vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom är uppdaterade enligt internationella och svenska guidelines där blodengagemang besvaras med i första hand antal celler/ μ l.
- Nyttillkommet avsnitt om infektionsprofilax vid systembehandling.
- Nytt avsnitt om storcellstransformation I version 3.2 av vårdprogrammet uppdaterades avsnitt 4.2 avseende incidens.
- Uppdaterad text om mogamulizumab då NT-rådet hade omprövat den tidigare rekommendationen. NT-rådets rekommendation är att mogamulizumab kan användas till patienter i avancerad sjukdomsfas med stort lidande vid mycosis fungoides (stadium IIIA–B och IVA–B) och Sézarys syndrom, om andra alternativ saknas. NT-rådet rekommenderar att beslut om

insättande av mogamulizumab bör diskuteras på nationell multidisciplinär konferens.

Vårdprogrammet **indolenta lymfom** har fr.a utökat och tydliggjort avsnittet om behandling vid *uppre-pade* återfall vid follikulärt lymfom enligt nedan.

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- Remissionssyftande behandling med ny regim kan övervägas (t.ex. CD20ak kombinerad med bendamustin, CHO(E)P, lenalidomid, IME, DHAP, DHAO/DHAX, IKE, GDP eller GemOx) och, om remission uppnås, konsolidera med autolog eller allogen SCT. Allogen SCT kan övervägas vid recidiv efter autolog SCT, liksom vid cytostatikrefraktär sjukdom (+++) eller
- Mosunetuzumab kan övervägas till patienter som fått återfall efter minst 2 linjer.
- Idelalisib kan övervägas till patienter som fått återfall efter minst 2 linjer och som inte förväntas tolerera remissionssyftande terapi (+++).
- Extern strålbehandling mot symptomgivande lokaler kan övervägas vid behandlingskrävande stillsamt återfall samt för symptomkontroll (2 Gy x 2 eller 2 Gy x 12).
- Singel-rituximab kan övervägas vid stillsam klinik (+++).
- Vidare har det har tillkommit stycken om bsAk och praktiska råd och hantering av biverkningar.

Efter revision av **KML** vårdprogrammet har ändringar och kompletteringar införts i merparten av kapitlen. Detta är några av de viktigaste förändringarna:

- Baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter.
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på ELTS-score), samt en värdering av patientens samsjuklighet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.
- Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering har uppdaterats
- Vårdprogrammet innehåller utvidgade rekommendationer om försök till stopp av behandling med TKI hos patienter med långvarigt s.k. djupt molekylärt behandlingssvar.

- Vårdprogrammet innehåller en utvidgad del om riskskattning kopplad till kardiovaskulära (hjärta och blodkärl) händelser i anslutning till användning av TKI. I denna del har specialister inom angiologi och kardiologi, med kardio-onkologisk inriktning, involverats i vårdprogramarbetet.
- Slutligen har en mindre uppdatering av texten om rekommendationer för behandling med asciminib gällande indikation och dosering.

Vårdprogrammet **MPN** har kommit i sin andra version. I denna mindre uppdatering av vårdprogrammet har följande förändringar gjorts:

- Förstärkt och förtydligad rekommendation om användning av NGS myeloid panel vid utredning och reevaluering av MPN.
- Inklusion av MPL-mutation i rIPSET thrombosis score.
- Förstärkt rekommendation om riskstratifiering vid myelofibros.
- Vid myelofibros är JAK-hämmaren momelotinib godkänd för behandling av patienter med anemi, och ingår i läkemedelsförmånen för riskkategori intermediär-2 och hög.
- Ny underrubrik om JAK2 CHIP.
- Radioaktiv fosfor (P32) utgår som behandlingsalternativ då det inte längre är tillgängligt.

Vårdprogrammet för **myelom** har uppdaterats. I denna version har följande ändrats:

- Korrigering av definition av plasmacellsleukemi till plasmaceller > 5 % av leukocyter i perifert blod.
- Reviderade texter om behandling med talidomid och bispecifika antikroppar vid återfall.

- Talidomid har inte indikation för behandling vid återfall av myelom. Kan kombineras med proteasominhibitorer och monoklonala antikroppar. Används numer sällan pga. risk för toxicitet.
- Bispecifika antikroppar (BCMA-CD3) är effektiva läkemedel med hög responsgrad, även till multirefraktära patienter. (++++). Teclistamab och elranatamab är godkända av EMA och NT-rådet och bedöms som likvärdiga avseende effekt.
- Vid uppstart av behandling använd dosupptitrering och profylax enligt Fass med beredskap för cytokin release syndrom (CRS). (+++)
- Premedicineringen kan helt sättas ut när dosupptitreringen är klar och patienten har fått 2–3 doser utan tecken på CRS.
- Poliklinisering av initiering av behandling har testats i mindre i serier och bör kunna införas successivt.
- Behandling med BCMA-CD3 ger upphov till agammaglobulinemi och därmed kraftigt ökad infektionsrisk. Alla patienter bör substitueras med immunglobuliner till IgG >4g/L. (+++)
- Behandling bör i de allra flesta fall glesas efter 2-3 månader till var annan vecka och efter 6 månader var 4:e vecka. Detta minskar delvis infektionsrisken och minskar risk för uttröttade T-celler samt är en förutsättning för kostnadseffektivitet. (+)
- Följ patienten med CRP och utred vid tecken på infektion, virusinfektioner inklusive CMV och luftvägsinfektioner är mycket vanligt, särskilt under de första månaderna. (++)

Red.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Israa Abdulkarim, Stockholm, Mathias Björlin, Örebro, Henrik Boltenstål, Eskilstuna, Arvid Cederlund, Årsta, Johan Danielsson, Malmö, Saman Khalaf, SKOGSTORP, Sephora Kitenge, Linköping, Anders Lagercrantz, Falkenberg, Renata Liska, Värnamo, Johanna Loftäng, Norrköping, Andrea Nilsson, Halmstad, Monica Pescaru,

Värnamo, Ellen Sjöhagen, Stockholm. Associerade: Ingi Abdulhameed Abdulhameed, Lilly, Sara Pettersson, sjuksköterska, Andrea Villablanca Gonzales, Novartis, Annika Östholm, Internetmedicin. Ansökan om medlemskap görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/ Adressändringar maria@profilera.se.

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 reciderande 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 10mg/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 reciderande 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 avslutad 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



Årsmöte Svenska diagnosgruppen för benign hematologi

I slutet av maj, när våren äntligen verkade ha kommit, var det dags för årsmöte för Svenska gruppen för benign hematologi. Det var gruppens tredje årsmöte och precis som tidigare träffades vi i Svenska Läkarsällskapets vackra lokaler i Stockholm. 15 personer slöt upp på plats (och en på länk) vilket var nytt rekord i deltagande! Ordförande höll på att glömma presentationsrundan och får skylla på den gemytliga och familjära stämning som har rått i gruppen sedan starten, det kändes ju som att alla redan kände varandra. Mötet inleddes med en sammanfattning av gruppens arbete senaste året där det har varit ett stort arbete med nya riktlinjer för autoimmun hemolys som nu enbart ska justeras och förhoppningsvis publiceras inom kort. Aktuella studier inom benign hematologi presenterades kort och gruppen diskuterade hur studier kan tillgängliggöras för fler.

Årsmötet avklarades relativt snabbt och smärtfritt. För styrgruppen omvaldes Cecilia Karlström, Stockholm, till ordförande på 2 år och Niklas Boknäs, Linköping, valdes till ny ledamot på 2 år vilket innebar att Christian Kjellander, Stockholm, tackades av. Alexandros Arvanitakis, Malmö, omvaldes till ledamot på 2 år medan Marcus Fager Ferrari (sekr), Malmö, och Bertil Uggle (ledamot), Örebro, har ett år kvar på sin mandattid.

Efter själva årsmötet var det uppstart för de nya riktlinjer som gruppens arbete kommer att kretsas

kring det kommande året, nämligen kronisk neutropeni och talassemi. Målet är att dessa riktlinjer ska vara klara under 2026.

Dagen avslutades med en mycket trevlig middag där diskussionerna fortsatte och gruppens goda stämning ännu en gång bevisades.

Dag två var som vanligt utbildningsinriktad och vi fick först höra Henric Lindqvist, Stockholm, berätta om register för transfusionskrävande anemier samt planerna för kommande adolescensmottagning på Karolinska Universitetssjukhuset. Därefter fick vi besök av Maria Morello Miravet, läkare och doktorand på Karolinska, som presenterade sitt mycket spännande doktorandprojekt som handlar om sjukhusdriven behandling med genterapi för patienter med sicklecellsjukdom. Det ledde till många intressanta frågor. Sist ut berättade Nichola Cooper, professor på Imperial College London, på länk om sitt arbete med att starta och driva ett center för immune hematologi. Det gav en del uppslag och motivation till gruppen om fortsatt arbete för att våra svenska patienter ska ha en god och jämlik vård.

Sammanfattningsvis var det som vanligt ett mycket lyckat möte. Jag känner en stor stolthet över denna grupp och det fina arbete som alla medlemmar bidrar till.

Vid pennan
Cecilia Karlström (Ordförande)

CALQUENCE (akalabrutinib)

- >100 000 patienter i världen har behandlats med Calquence¹

Patienter i kliniska studier inkluderade

- Tillverkas i Södertälje, Sverige² 

INDIKATIONER

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

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.

NY

Calquence i kombination med venetoklax, med eller utan obinutuzumab, är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL.³

MANTELCELLSLYMFOM

NY

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL) som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som inte tidigare har behandlats med BTK-hämmare.³

Calquence (akalabrutinib) filmdragerad tablett 100mg, L01EL02 Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, 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 omuteradIGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling samt för behandling av patienter med återkommande mantelcellslymfom eller som inte svarar på behandling (recidiverande eller refraktärt) och som inte tidigare har behandlats med BTK-hämmare. **Indikationer:** Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Calquence i kombination med venetoklax med eller utan 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 KLL som har fått minst en tidigare behandling. Calquence i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL) som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt MCL som inte tidigare har behandlats med BTK-hämmare. 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 andra läkemedel. Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Övervaka patienter avseende tecken och symptom 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 symptom på förmaksflimmer och fladder och ta ett EKG om medicinskt befogat. Patienter med risk för tumörlyssyndrom ska undersökas och följas noggrant enligt klinisk indikation. Vid behandling med Calquence i kombination med BR har interstitiell lungsjukdom och pneumonit rapporterats varför patienter ska övervakas för relaterade lungsymtom.

Senaste översyn av produktresumén: 2025-07-28. För ytterligare information och priser se: www.fass.se

Referens: 1. Data on File: REF-272905. 2. Calquence, bipacksedel, fass.se. 3. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé www.fass.se.



Hemofilins historia

Hemofili, blödarsjuka, refererar ibland brett till ovanliga, ofta ärftliga blödningsrubbningar och kan då exempelvis innefatta s.k. klassisk hemofili, von Willebrands sjukdom samt en del andra ärftliga defekter i koagulationsmekanismen "rare bleeding disorders" (RBD). Även förvärvad eller autoimmun hemofili kan räknas hit, liksom vissa trombocytdefekter. Det vanliga är emellertid att man avser klassisk hemofili dvs hemofili A och hemofili B. Följande framställning gäller dessa senare tillstånd vilka är könsbundet recessivt nedärvda och därför främst drabbar individer med kromosomuppsättningen XY emedan uppsättningen XX vanligen innehåller en kromosom som inte bär på hemofilanlaget, och därmed till del kan uppväga defekten i den anlagsbärande X-kromosomen. Dessa kvinnliga anlagsbärare kan ha blödningsymtom, oftast milda men undantag finns, och ibland uppfylls kriterierna för diagnosen hemofili. Detta gäller främst vid lyonisering då den icke-anlagsbärande kromosomen är inaktiverad. Hemofili behöver inte vara känd tidigare i släkten. Om anlaget gått i endast kvinnligt led behöver inte allvarligare symtom varit kända i släkten och anlaget kan "gå under radarn". Dessutom är nymutationer vanliga och anlaget hos ett nyfött blödarsjukt barn behöver inte funnits tidigare i familjen¹. Kardinalsymtomet vid hemofili är ledblödningar som kan medföra betydande invaliditet. Förr var den förväntade livslängden starkt sänkt pga inre blödningar, inte minst intrakraniella sådana. Blodsmitta medförande AIDS och leversjukdom har drabbat de blödarsjuka hårt men kan numera sägas tillhöra historien. Om tillgång till modern behandling finns kan dagens personer med hemofili leva ett i det närmsta fullvärdigt liv och uppnå normal livslängd. Senare i denna framställning berörs nämnd problematik mera.

Den moderna kunskapen om hemofilisjukdomen och dess behandling är mycket kort, egentligen sedan mitten av 1950-talet trots att förekomsten av blödarsjuka beskrevs redan för bortåt 2000 år sedan. Att hemofili förekommer i två former, nämligen brist på/avsaknad av faktor (F) VIII eller FIX utgör sen kunskap liksom indelningen i svårighetsgraderna svår, moderat och mild hemofili och att den inte alltid överensstämmer med klinisk fenotyp.

Tidig beskrivning av hemofili

Hemofilins tidiga historia har beskrivits i nutid av flera författare. Ett ofta refererat arbete är det som publicerades 1976 av Ingram³ men även senare har utförliga beskrivningar gjorts i exempelvis Textbook of Hemophilia⁴. För att gå tillbaka till den första beskrivningen av hemofili måste man gå till judiska skrifter från det andra århundradet efter Kristus, beskrivna exempelvis av Katzenelson 1958⁵ och Rosner 1969⁶. I en bestämmelse av Rabbi Judah the Patriarch undantogs en kvinnas tredje son från omskärelse om hans två äldre bröder hade avlidit av blödning efter omskärelse. Det råder ingen tvekan om att den blödningsrubbning som då avsågs var klassisk hemofili men orsaken till blödningsrubbningen och namnet hemofili kom långt senare. Den moderna hemofilins historia brukar tillskrivas

den amerikanske läkaren Otto⁷ som noterade att symtomen överfördes från friska kvinnor till en del av sina söner, de senare benämndes blödare. Han kunde spåra sin uppgjorda familjebeskrivning bakåt till en kvinna vid namnet Smith, som bodde nära Plymouth, New Hampshire omkring åren 1720-30. Under 1800-talet utvecklades en betydande litteratur i ämnet och olika namn på åkomman användes. Det nuvarande namnet "haemophilia" kommer från grekiskans "love of blood" (tycka om blod) vilket kan tyckas vara ett något egendomligt namn. "Haemophilia" uppträder först i titeln av Hopffs avhandling från 1828⁸. I svenska språket används omväxlande hemofili eller blödarsjuka. Den som drabbats av åkomman ska enligt Världshemofiliföreningen (WFH) kallas person med blödarsjuka/hemofili (person with hemophilia, PWH), detta för att inte upplevas som stigmatiserande (jmf

analogin med person med diabetes och diabetiker/diabetika). Litteraturen om hemofili var relativt riklig under 1800-talets andra hälft och 1900 talets början även om kunskaperna om åkomman var mycket ofullständig. Det kan nämnas att den första kvinnan med hemofili beskrevs 1886⁹ och att kardinalsymtommet ledskada beskrevs i detalj 1890 av König vilket omnämndes i den monumentala biografen över hemofili av Bulloch och Fieldes 1911¹⁰.

The Royal Disease



Drottning Victoria av Storbritannien 1819-1901. iStock credit Grafissimo

I den tidiga, men inte påtagligt ancients, historiken intar de brittiska kungligheter och den ryska Tsarfamiljen entiteter som ofta omtalas. Drottning Viktoria av Storbritannien ((1819-1901) hade ingen känd hemofili i släkten. Hennes åttonde barn föddes 1853, Leopold, Duke of Albany, och visade sig ha blödersjuka. Två av hennes döttrar har visats bära på anlaget varför hemofili även drabbade tre av hennes barnbarn och sex av barnbarnsbarnen. Då hemofili inte tycks ha funnits bland Drottning Victorias förfäder förmodas det att en mutation inträffat i spermatogenesen hos hennes far, Edward, Duke of Kent. Detta antagande kanske stärks av att Edward var i 50-årsåldern när Victoria skapades¹¹, då frekvensen spontanmutation för blödersjuka anses stiga med åldern. Leopolds bärarsystrar var Alice och Beatrice. Alice familj har rönt störst intresse avseende den kungliga genen för hemofili. Alice fick två döttrar, Irene och Alix eller kanske

mera känd som Alexandra. Irene gifte sig med sin kusin prins Henrik av Preussen och två av de tre sönerna hade blödersjuka. Alexandra fick en son med den ryske kejsaren Tsar Nicholas II (ätten Romanov). Sonen Alexis, född 1904, är sannolikt



The Tsarevich Alexis, aged 10 years. Note the position of the left leg with flexed hip and knee. This was probably due to previous muscle and joint bleeding. Bild hämtad från Ingram Gl. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976 Jun;29(6):469-79. Permission 14 May 2025 from BMJ Publishing Group Ltd.

världens mest kände person med blödersjuka, men också den med det mest tragiska livsödet. Alexis liv har skildrats i flera skrifter och även i film. Där beskrevs de typiska hemofilblödningar med svåra smärtor som Alexis drabbades av. Vid en sådan blödning fördes kommunikation med Rasputin och blödningens avstannande kom att kopplas till Rasputins förmåga att hela. Grigorij Rasputin var en rysk mystiker, predikant och helbrägdagörare, känd som en av Rysslands mest mytomspunna personer. Rasputin vann tsarfamiljens gunst genom sin förmåga att stoppa blödningar hos Tjarevich (titel, son till Tsar) Alexis. Rasputin anses av flera historiker ha fått stort inflytande över Tsarfamiljen och kanske också såväl inrikes- som utrikespolitik, vilket kan ha bidragit till tsarfamiljens fall. Nicholas II och hans familj avrättades 1918 av bolsjevikerna i en källare i Jekaterinburg vid Uralbergen. Familjen helgonförklarades 100 år senare av den Rysk-Orthodoxa kyrkan. Omkring 90 år efter avrättningen återfanns kvarlevorna vilka kunde bli föremål för DNA studier av betydelse för klarläggande av tsarfamiljens anlag, och därmed den blödersjuka som utgjorde "The Royal Disease". Intressant nog

visade det sig att den kungliga hemofilin utgjordes av den mera sällsynta hemofili B (FIX-brist)¹². Kanske en upprättelse för att hemofili A under årens lopp prioriterats framför hemofili B när det gäller produktutveckling för behandling?

1900-tal - Blödarsjuka klarläggs

Även om blödarsjuka som medicinskt tillstånd beskrevs för flera tusen år sedan var det först långt in på 1900-talet som man började förstå den biologiska bakgrunden och därmed kunde behandlingsmetoder tas fram.

Omkring 1910 började det stå klart att blödarsjuka inte orsakades av en vaskulär abnormitet utan snarare av en rubbning i hemostasen^{13, 14}. En förlängd koagulationstid av blodet kunde läggas till det andra dvs. typiska blödningssymtom, könsskillnad, familjehistoria. Vad berodde den förlängda koagulationstiden på? Addis i Edinburgh¹⁴ kunde visa att en liten mängd av den förmodade protrombinfraktion som han framställt från normal plasma kunde förkorta koagulationstiden i hemofiliplasma. Tjugo år senare kunde denna observation bättre definieras såsom en fraktion skild från protrombin och kallades för "anti-haemophilic globulin" (AHG), det vi nu kallar faktor FVIII. Under tidigt 1950-tal utvecklades metoder bl.a av Merskey och Macfarlane i Oxford och Graham och kollegor i Chapel Hill för att mäta nivån av AHG i hemofiliplasma^{15, 16}. Man kunde senare visa med hjälp av immunologiska experiment att nivån av FVIII kunde skilja sig åt mellan olika hemofilifamiljer men också att FVIII kunde föreligga som en absolut eller relativ funktionell brist. Man kunde alltså ibland mäta cirkulerande men icke-funktionellt FVIII protein¹⁷. Utvecklingen inom hemofili i form av FVIII brist hjälpte också till i förståelsen av von Willebrands sjukdom där sänkt nivå i plasma är vanlig men av helt annan anledning än vid hemofili dvs produktionen är intakt men den sänkta nivån eller förändrade strukturen av von Willebrand faktorn gör att bärarfunktion av FVIII är försämrad (eller totalt borta om von Willebrand faktor saknas helt).

Är klassisk hemofili en eller flera sjukdomar? Man skulle kunna tro att denna åkomma med typisk klinik, könsmönster och hereditet utgjordes av en typ av molekyldefekt men så är inte fallet. Omkring 1940 noterades att om blod från en typisk hemofilipatient sattes till blod från en annan typisk hemofilipatient så normaliserades ibland koagulationstiden. Dessa blandningsexperiment beskrevs av Pavlovsky i Argentina dvs. två hemofilipatienter kunde korrigera

koagulationstiden hos varandra¹⁸. Detta ledde fram till kunskapen att det fanns två i princip identiska former av hemofili men med olika koagulationsdefekter, nämligen FVIII brist, också kallad hemofili A samt FIX brist, kallad hemofili B. Hemofili B beskrevs såsom Christmas Disease efter studier av en patient i Oxford där man visade att patienten fenotypiskt inte gick att skilja från vad man då ansåg vara hemofili, dvs brist på FVIII, men att åkomman i stället orsakades av brist på FIX. Patientens namn gav också namn åt sjukdomen, ett namn som fortfarande används av och till i brittisk litteratur. Denna Oxfordskrift publicerades i Julnumret av British Medical Journal¹⁹ varför det ibland uppstår oklarhet om ursprunget till sjukdomens namn. Noterbart är också att patienten var Kanadensare.

Hemofili A och hemofili B

För att följa den moderna historiken om blödarsjuka är det viktigt att ge några ytterligare fundament om sjukdomen. Som redan nämnts är hemofili A och B kongenitala åkommor orsakade av brist på eller avsaknad av endera två koagulationsproteiner, FVIII för hemofili A och FIX för hemofili B². Båda är X-kromosomalt recessivt nedärvda och drabbar i huvudsak män. Som redan nämnts kan kvinnor vara heterozygota bärare och har ofta något sänkta nivåer av respektive koagulationsprotein och har ibland blödningssymtom i varierande svårighetsgrad, oftast milda. Kardinalsymtomet vid hemofili utgörs av ledblödningar lokaliserade till armbågar, knäleder och fotleder men även andra leder kan drabbas. Blödningarna ger efterhand broskdestruktion som senare utvecklas till allvarliga ledsador med kronisk smärta och felställningar. Påverkan på leden kan dels vara akut vid en blödning men efterföljas av kronisk inflammation till följd av järnutfällning från blodet. Livshotande blödningar kan uppträda i form av intrakraniella blödningar och andra inre blödningar. Det här beskrivna förloppet utgör naturalförloppet men även det som ses vid suboptimal behandling. Kliniken vid de två hemofiliformerna har tidigare ansetts vara oskiljaktig. I vissa nyare studier ser man en mildare blödningssjukdom vid FIX brist jämfört med brist på FVIII. Vidare är inhibitorer vanligare vid FVIII brist. Det kan finnas flera förklaringar. FVIII är en större molekyl än FIX och distribueras därför endast intravasalt och därtill bundet till von Willebrand faktorn. Stora deletioner är vanligare vid FVIII brist vilket gör att även spårproduktion av koagulationsfaktorn är vanligare vid FIX brist, som också har en större andel av mildare former jämfört med FVIII brist²⁰.

De senaste årtiondena har hemofilibehandlingen dramatiskt förbättrats, särskilt i länder med stark ekonomi och välutvecklad sjukvård. Incidensen uppges vara konstant över hela världen men prevalensen är högst i välutvecklade länder pga bättre diagnostik och behandling vilket medför bättre överlevnad. Mest pålitlig epidemiologisk statistik kommer sannolikt från Storbritannien som har ett välutvecklat nationellt register sedan 1974. Incidensen var totalt 2015 0,6/100 000 män och 0,19/100 000 för svår hemofili vilken utgör den sjukvårdsmässigt viktigaste typen. Incidensen för svår hemofili B utgjorde 0,034/100 000, alltså en liten del av siffran för all svår hemofili.

Prevalensen för hemofili A anges allmänt till 1/5000 män (en på 10 000 totalbefolkning). Motsvarande siffra för hemofili B är 1/30 000 män. Prevalensen är ungefär dubbelt så hög i rika länder av skäl som angetts ovan. Man kan också se att prevalensen ökar över tid av samma orsaker. För att kunna följa den demografiska utvecklingen är det av yttersta vikt att nationella register inrättas. I Sverige finns nu det Nationella Hemofiliregistret. Flera epidemiologiska studier har gjorts i vårt land under årens lopp och det nya registret möjliggör bättre sådana data för framtiden. Aktuella svenska data torde harmoniera väl med de brittiska vilka dock har fördelen av en större bakgrundspopulation.

Diagnostiken av hemofili bygger på mätning av FVIII och FIX nivåer i plasma. Utifrån dessa kan hemofili indelas i tre olika fenotypiska svårighetsgrader, nämligen svår hemofili (<1% av normal faktornivå vilken sätts till 100% eller 1 enhet per ml plasma), moderat hemofili (1-5%) och mild hemofili (>5 - <40%). Medianåldern för diagnosen av svår hemofili är 12-18 månader men diagnosen kan vid de mildare formerna ibland ställas vid betydligt högre ålder om en positiv familjehistoria är okänd eller inte finns.

Hemofilibehandlingens historia. En berättelse om framgång och tragedi – och åter framgång.

Framgång

Nyckeln till start av behandling var utvecklandet av att ge blodtransfusion. Den första kända beskrivningen av blodtransfusion som behandling vid hemofili är den av Lane 1840²¹ varvid en 6 dagars postoperativ blödning efter en skelningsoperation stoppades. Först i slutet av 1930-talet insåg man att endast blodtransfusion kunde stoppa en hemofiliblödning på ett effektivt sätt²². Samtidigt

insåg man att den mängd koagulationsfaktor som kunde ges inte var tillräcklig för att stoppa stora blödningar eller ge säker profylax vid kirurgi. Detta beror på att den plasma/blodvolym som skulle behöva ges överstiger vad cirkulationsapparaten tål. Detta påskyndade sökandet efter mera rena faktorpreparationer som kunde ges i mindre volymer. De fraktioneringsarbeten som utfördes av Cohn följdes av flera forskare i Storbritannien, Frankrike och i Sverige med försök att rena fram FVIII. Man kan utan tvekan säga att utvecklingen i vårt land blev ledande inte minst avseende den kliniska användningen av denna fraktion som även ledde fram till klarläggande av von Willebrands sjukdom²³. Birger och Margareta Blombäck tillsammans med Inga Marie Nilsson blev pionjärer med att framställa och utveckla den kliniska användningen²⁴.



Margareta and Birger Blombäck tillsammans med Inga Marie Nilsson (mitten) När de presenterade studier kring fraktion I-O. The Congress of the International Society of Haematology i Rom 1958. (Bild erhållen av Inga Marie Nilsson).

Den produkt som renades fram med Cohns etanolmetod var fraktion I vilken innebar en väsentlig anrikning av FVIII jämfört med innehållet i plasma. Tack vare industriell produktion (AHF-Kabi) kunde regelbunden profylaxbehandling startas i stor skala²⁵. Man brukar säga att profylaxbehandling vid hemofili från tidig ålder började 1958 i Sverige. Behandlingen har revolutionerat livet för de blödersjuka i och med att svårare ledskador och blödningar kunde undvikas, patienterna kunde börja behandla sig hemma och blev mindre beroende av sjukvården. Behandlingen och de teoretiska framgångarna har belönats med Anders Jahres pris 1981 (IM Nilsson) och Fernströmpriset 2002 (M och B Blombäck). Profylaxbehandling togs efterhand även upp i länder som Danmark, Nederländerna, vissa centrum i Tyskland men det dröjde in på 2000-talet innan den infördes som rutin i exempelvis USA. Fortfarande sker en snabb utveckling av behandlingen avseende olika strategier och möjlighet till införande i fattiga länder.

Ett annat viktigt steg i utvecklingen av blodprodukt-terapi kom 1965 då Pool och Shannon i USA²⁶ rapporterade att om frusen plasma tinades vid 4 grader kom mycket av FVIII att stanna i det fibrinogenprecipitat som avskildes. Produkten kallades kryoprecipitat och kom att under många år användas internationellt för behandling av hemofili och von Willebrands sjukdom. Framtagandet av FIX preparationer kom under 1960-talets andra hälft. Eftersom hemofili B är mera sällsynt än hemofili A har den sjukdomen befunnit sig i skuggan av FVIII-brist. Trots detta kan man säga, med glimten i ögat, att det är lite finare att ha hemofili B (Royal Disease) jämfört med hemofili A.

Nästa steg i utvecklingen av hemofilibehandlingen kom i början av 1970-talet då högrenade FVIII-produkter utvecklades i USA. Rekonstitutionsvolymen av dessa produkter (tillhandahålls som frystorkat pulver) var liten varför injektionstiden rörde sig om minuter för personal/patienter att jämföra med timmar för AHF-Kabi och kryoprecipitat inkluderande kringarbete. Det var nu som man utan problem kunde ge doser tillräckliga för att stoppa stora blödningar och utföra stor kirurgi. Hembehandlingsens verkliga era kunde starta då patienterna eller föräldrarna kunde ge behandlingen hemma eller på resa. Behandlingen gavs antingen som profylax flera gånger i veckan eller som vid behovsbehandling omedelbart när en blödning misstänktes. Akut effekt och långtidseffekt blev mycket bättre. Livskvaliteten för patient och familj förbättrades väsentligt.

Tragedi

Men, tillverkningen av de nya koncentraterna gick till så att man skapade och utgick från stora plasma-pooler från fler än 10 000 givare. Om endast en av dessa givare var infekterad med ett blodburet agens blev hela poolen infekterad och därmed de batcher med färdig produkt som distribuerades ut till ett stort antal patienter. HIV-katastrofen blev ett faktum. I Sverige smittades 56 % av de behandlade patienterna initialt, alla av produkter gjorda på amerikansk plasma från stora pooler²⁷. Från och med 1983 upphörde smittan eftersom värmebehandling infördes av FVIII-koncentraterna²⁸. Däremot överfördes HIV till några patienter med hemofili B långt senare. Nu rörde det sig om inhemsk plasma och produktion där virusreningen tyvärr inte höll vad man lovade och trodde. HIV-katastrofen bland de blödarsjuka var verkligen en katastrof som också

var en mörk period för sjukvården och samhället. En stor del av patienterna och smittade anhöriga avled i AIDS. De som långtidsöverlevde hade en dödsdom över sig men blev i huvudsak räddade när bromsmedicinerna kom. Till detta ska fogas att ingen tog verkligt ansvar för denna nosokomialis smitta, och den följdes av mångåriga juridiska processer som naturligtvis ytterligare tyngde de drabbade. Detta var en mycket mörk period i hemofilins historia.

HIV-katastrofen både föregicks och efterföljdes av hepatit C virus (HCV) katastrofen. Att många behandlade patienter hade något förhöjda leverenzymerna visste man sedan många år men man visste inte vad det berodde på och tillståndet kallades för non A, non-B hepatit. Nog blev en och annan patient leversjuk men eftersom hemofili är en sällsynt sjukdom noterades detta inte särskilt tydligt. Dessutom var risk-nytta kvoten till stark fördel för behandling. En obehandlad person med svår hemofili hade en avsevärt kortare förväntad överlevnad än bakgrundspopulationen och med sänkt livskvalitet. HIV-viruset beskrevs 1983/84 av Gallo och Montagnier²⁹ och vägen öppnades då för virustestning och kunskap för hur detta retrovirus skulle avdödas – utan att förstöra FVIII i produkten. Det tog betydligt längre tid att identifiera det virus, HCV, som orsakade enzymstegringen hos de blödarsjuka³⁰ och först omkring 1990 kunde testning av blodgivare samt virusreducerande behandling av faktorkoncentrat införas. Att båda dessa upptäckter belönats med Nobelpris, 2008 respektive 2020, är en självklarhet. Hepatit C kan numera framgångsrikt behandlas emedan HIV med behandling inte uttraderas men kan hållas under kontroll. Även HCV-smittan har förorsakat stor oro och juridiska processer. Båda dessa agens har skapat stora ärr hos de drabbade och även om medicinska landvinningar förbättrat situationen så finns efterverkningarna kvar såväl kroppsligt som själsligt. Det ska betonas att dessa virus beskrevs långt efter att den huvudsakliga smittoöverföringen hade skett. En reflexion man kan göra är att när katastrofer som dessa, som Covidpandemin, Estonia och Tsunamin inträffar så är det väldigt oväntat och samhället till stor del famlar i mörker och ingen vill ta ansvar. Syndabockar utses. I vissa länder har HIV medfört att läkare och ministrar kastats i fängelse, även självmord har begåtts. Motiv och detaljer för detta må vara oklart men det visar hur samhället har svårt att hantera katastrofer på ett rationellt sätt.

Kunskaperna om HIV och HCV har utan tvekan påskyndat utvecklingen av faktorkoncentrat för behandling av blödarsjuka, såväl hemofili A som B. Ett stort steg var införandet av monoklonala antikroppar i reningsprocesserna. Produkternas specifika aktivitet ökades väsentligt. Faktor VIII och IX generna klonades i början på 1980-talet^{31,32} och därmed kunde det verkligt stora steget tas när rekombinant DNA tillverkade produkter kom i början av 1990-talet^{33,34}. Oberoendet av human plasma gav möjlighet till ökad produktion, få länder kunde nå sina mål för FVIII försörjning med befintlig plasma. Dessutom kom man bort från potentiella smittoagens i blodplasma.

Inhibitorer

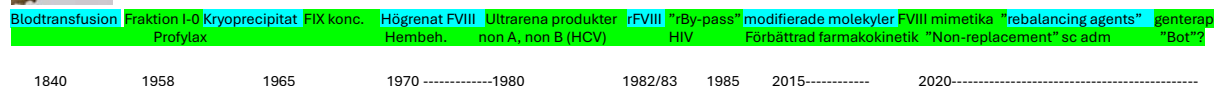
Utveckling av inhibitorer dvs antikroppar som neutraliserar effekten av injicerat FVIII eller FIX är sedan länge ett stort problem vid hemofilbehandling och jämte blodburen smitta, som nu tillhör historien, det största problemet vid substitutionsbehandling. Det förra var en tragedi, det senare en allvarlig biverkan. Att antikroppar utvecklas mot injicerad substans, om kroppen helt saknar den, är inte så konstigt, men inte alla som saknar FVIII eller FIX utvecklar antikroppar och en del som har egen produktion kan utveckla antikroppar. Det finns en god korrelation mellan typ av mutation i FVIII/IX genen, högst risk vid stora deletioner, men även andra genetiska markörer och omgivningsfaktorer spelar roll (typ av produkt, dos, kirurgi mm) kan spela roll³⁵. Huruvida typ av faktorkoncentrat dvs renhetsgraden/specifik aktivitet påverkar risken har diskuterats i årtionden. Antikroppar med inhiberande förmåga utvecklas i runda tal hos 30% av patienter med svår hemofili A. Vid hemofili B är siffran klart lägre och anges ofta till 5%. Stor variation rapporteras beroende på metodologiska aspekter samt pga att patientmaterialen är små och därmed inte jämförbara. Hälften av patienterna utvecklar antikroppen inom ungefär 10 injektioner innebärande några veckor vid profylaxbehandling, alltså oftast hos små barn. Risk kvarstår livet ut och för alla svårighetsgrader. Rekombinant DNA tillverkade produkter har satt riskfrågeställningen på sin spets. Hypotetiskt skulle man kunna tänka sig att ju renare antigen man injicerar desto större är risken för immunisering. Att studera denna frågeställning är svårt på en sällsynt åkomma men ett mycket ambitiöst försök är genomfört där man randomiserade produktklasser i en förhållandevis stor studie, SIPPET³⁶. Denna visade att plasmaderiverade produkter

innehållande von Willebrand faktor har signifikant lägre risk att utlösa inhibitorutveckling jämfört med rekombinanta produkter. Studien har blivit utsatt för kritik av metodologin av vissa, andra har accepterat resultatet. Någon egentlig påverkan på produktval har den inte medfört i vårt land, eller i många andra länder, då man anser andra fördelar överväger för rekombinanta produkter. I stället har utvecklingen av alternativa produktmekanismer vilka inte bygger på direkt ersättning av FVIII/IX skett i allt snabbare takt. Tanken är att dessa kan ge hemostatisk effekt oberoende av förekomst av inhibitorer. Dessutom vill man av flera skäl komma bort från nödvändigheten av intravenös injektion och i stället ge subkutana alternativ. Olägenheten med intravenös injektion är dels att det kan vara svårt punktera venerna, särskilt hos små barn, men dessa produkter har traditionellt också haft kort halveringstid varför de måst ges 2-4 gånger i veckan (beroende på typ av produkt och av individens personliga farmakokinetik). På senare år har rekombinanta molekyler modifierats så att halveringstiden i cirkulationen förlängts, ibland avsevärt ffa gällande FIX men i något fall även FVIII^{37,38}. Doseringsintervallen med dessa kan ibland röra sig om veckor i stället för dagar med tidigare produkter.

Förekomst av inhibitorer kan föra patienten tillbaka till en klinisk situation man såg för länge sedan med frekventa svårstillade blödningar. På 1970-talet började man i Bonn utveckla immuntoleransinduktion bestående av höga dagliga doser FVIII under lång tid med tillägg av sk "bypassing" produkt dvs ett aktiverat protrombinkomplex koncentrat för att stilla akuta blödningar^{39,40}. Resultaten var lovande men ytterst kostsam och krävande. I runda tal 2/3 av patienterna blev av med sina antikroppar och kunde behandlas som vanligt. Immuntoleransinduktion i olika varianter har sedan spritt sig till andra länder där Sverige tillhör pionjärerna^{41,42}. Tillkomsten av rekombinant aktiverat FVII (rFVIIa)⁴³ gav ytterligare en möjlighet att förbättra situationen för patienter med inhibitorer med har inte kunnat ersätta immuntolerans eftersom profylax med rFVIIa måste ges frekvent och inte förebygger alla blödningar. Tanken bakom rFVIIa var genial dvs hur kan man aktivera koagulationssystemet utan att vara beroende av FVIII eller FIX?

Ånys framgång - nya behandlingar och nya principer

Vi har nu följt produktutvecklingen för hemofili från 1950-talet fram till nutid.



r; rekombinant.

Schematisk översikt av hemofilbehandlingens historik. Blodtransfusion började ges >1500 år efter att åkomman först beskrevs. Profylax i stor skala påbörjades i Sverige 1958 långt före andra länder. Utvecklingen har gått med hastigt tempo de senaste 10 - 20 åren och påskyndades av HIV katastrofen. Situationen har radikalt förändrats för patienter som utvecklat inhibitorer. Möjligheten för fenotypisk bot börjar bli fullt realistisk. (Denna schematiska bild ger inte anspråk på att vara historiskt/vetenskapligt helt korrekt utan är ämnad att ge en överblick). PhotoStock-Israel / Alamy Stock Photo

Den här senast beskrivna icke-FVIII/IX produkten är rekombinant faktor VIIa som tillkom så länge som för 40 år sedan. Utvecklingen av rekombinant FVIII och FIX har fortsatt med förbättring av de farmakokinetiska egenskaperna men problemet med begränsningen av intravenös administration har kvarstått. Det har funnits ett behov av att kunna ge behandlingen subkutant samt kunna verka även i närvaro av inhibitorer. Ett första betydande steg i den riktningen togs i och med tillkomsten av emicizumab⁴⁴ som är en humaniserad bispecifik antikropp med förmåga att binda aktiverat IX och faktor X dvs emicizumab liknar till del FVIII men är ett helt annat protein med andra egenskaper (IgG4 antikropp). Emicizumab ges subkutant till hemofili A i alla åldrar med eller utan inhibitorer. Halveringstiden är lång och dosintervallen rör sig upp till 4 veckor. Den hemostatiska effekten motsvarar FVIII nivåer omkring 10-20% av det normala men är svår att mäta på ett korrekt sätt. Studier har visat god klinisk effekt vid profylaxbehandling⁴⁵⁻⁴⁷ men FVIII måste ges vid akuta blödningar (rFVIIa om inhibitorer). I flera länder har emicizumab närmast ersatt FVIII ffa hos barn. Begränsningen av emicizumab ligger alltså i att produkten inte kan ges som akutbehandling, inte har tillräcklig effekt vid stora krav på hemostasen. Eftersom produkten delvis ersätter funktionen av FVIII har den endast effekt vid hemofili A. Emicizumab har fått stor spridning i världen.

Ytterligare nyutvecklingar med i nuläget begränsad klinisk erfarenhet.

Som synes sker utvecklingen av hemofilbehandling i ett hastigt tempo. Principer som kan ges subkutant och till både hemofili A som B har börjat godkännas av läkemedelsmyndigheterna. Hit hör hämmare av tissue factor pathway inhibitor (anti-TFPI) (TFPI, vävnadsfaktor hämmaren)^{48, 49} såsom concizumab och marstacimab, vilka ökar koagulationsaktiveringen

vid vävnadsskada samt fitusiran⁵⁰ som är en siRNA produkt som sänker nivån antitrombin i plasma och därvid ökar koagulationsbalansen i pro-hemostatisk riktning. Vad dessa läkemedel gör är alltså att ändra balansen mellan de pro- och antikoagulant faktorererna i blodkoagulationen. Dessa "rebalancing" principer skiljer sig åt från att ersätta bristfaktorn eller att efterlikna bristfaktorn. Dessa produkters exakta roll i behandlingen är under utvärdering.

Genterapi

Genterapi har utvecklats för hemofili⁵¹ men befinner sig fortfarande i sin linda och är under fortlöpande utveckling. Framstegen har gått fortast för hemofili B men även för hemofili A har kliniskt värdefulla effekter uppnåtts under lång tid. Stabil expression av FIX i kliniskt relevanta nivåer och utan bestående biverkningar har rapporterats efter 8 års uppföljning⁵². Genterapi för blödarsjuka har med stor entusiasm diskuterats i årtionden men samtidigt har utvecklingen av andra alternativ gjort att den terapeutiska arsenalen blivit allt bredare och bättre. Personaliserad medicinsk behandling får nu en än större innebörd men också har utsikten om fenotypisk bot med genterapi börjat skönjas. Hemofili kommer fortsatt att kunna föras vidare eftersom genterapi riktas mot levern och därtill kommer den höga nymutationsfrekvensen i F8 genen fortsatt vara orsak till omkring hälften av de nyfödda hemofilbarnen.

Organisation

Vårdens organisation för omhändertagande av sällsynta potentiellt livshotande tillstånd är av yttersta vikt för att uppnå bra resultat. I de flesta rika länder bedrivs centraliserad "comprehensive care" av hemofilteam. Koagulations- och blödarsjukevård började etableras i ett fåtal länder på 1950-talet. I vårt land var Margareta

Blombäck i Stockholm och Inga Marie Nilsson i Malmö de drivande och etablerade internationellt framstående centrum vid Karolinska sjukhuset och dåvarande Malmö Allmänna Sjukhus (numera SUS Malmö). Dessa centrum hade klinik och laboratorium väl integrerat i verksamheten. Ett tredje centrum etablerades i Göteborg och nuvarande organisation består av dessa tre enheter med var sitt huvudupptagningsområde även om dessa inte är strikt formellt reglerade. Alla patienter med hemofili är registrerade vid enheterna liksom andra blödningsåkommor av svårare art. Ett nationellt hemofiliregister är i funktion (svenskahemofiliregistret.se). Genom denna organisation och ett betydande samarbete nationellt som internationellt säkras patienterna bästa vård och uppföljning. Organisation och behandlingsriktlinjer är numera reglerat i enlighet med WFH (World Federation of Hemophilia; WFH.org) och EAHAD (European Association for Hemophilia and Allied Disorders; EAHAD.org). Även på Nordisk nivå finns en samarbetsorganisation, NHC (Nordic Hemophilia Council; nordhemophilia.org).

Patientorganisationer

WFH grundades 1963 av Frank Schnabel, en kanadensisk affärsman som föddes med svår hemofili A. Han ansåg att patientorganisationer kunde göra mer för de som drabbats av blödarsjuka. Den första WFH kongressen hölls i Köpenhamn 1963 med deltagare från 12 länder. Idag representeras 152 länder av WFH med dess globala nätverk av nationella medlemsorganisationer (NMOs). WFH är en icke-vinstdrivande samarbetsorganisation mellan patienter och profession med huvudsäte i Montreal som betytt enormt mycket för den globala hemofilivården. Inom ramen för WFH görs globala epidemiologiska undersökningar avseende förekomsten av patienter med blödningsrubbnings. En rad humanitära insatser görs liksom undervisning, skapande av tvillingcentrum med mera. Ett genterapi-register har satts upp. I Sverige representeras WFH av FBIS (Förbundet Blödarsjuka i Sverige; fbis.se). FBIS har ett tätt samarbete även med professionen, ett samarbete som var fundamentalt under HIV och HCV problematikens värsta år. FBIS har skapat Aroseniusfonden för att stimulera forskning och sprida kunskap om blödarsjuka. Fonden är uppkallad efter konstnären Ivar Arosenius (1878 – 1909) som var blödarsjuk och avled i sviterna av sjukdomen vid unga år.

Framtid

Hemofilins historia spänner över cirka 2000 år men vad har vi att förvänta oss i framtiden? I nordiska medicinska läroböcker stod så sent som på 1960/70-talet att

blödarsjuka var en dödlig sjukdom. Den förväntade medianöverlevnaden var i Sverige 1940/50 cirka 30 år. I dag är den i vårt land ungefär i paritet med den hos bakgrundspopulationen. Behandlingsutvecklingen har varit oerhörd inte minst under de senaste 10-20 åren. Det finns snart möjlighet att skraddarsy behandlingen för varje enskild patients behov: är du barn eller vuxen? Vilken livsstil har du och vill du ha? Hemofilbarnet kommer i ännu högre grad än nu att kunna växa upp på ett helt normalt sätt och nå fullt jämlika förutsättningar i livet som den friska individen har. Globalt är situationen fortsatt svår, majoriteten av blödarsjuka får i princip ingen behandling. Förhoppningen är att nya metoder, inte minst genterapi, kan förbättra situationen.

Slutkommentar

Min ambition har varit att ge hemofilins historia "från då till nu". Kunskap om den tidiga historien har inhämtats ur andras skrifter. Den mera moderna historiken har, med ålderns rätt, jag upplevt själv och fått mig delgiven av äldre kollegor. Av naturliga skäl ligger fokus på Sverige eftersom vi varit pionjärer i hemofilbehandlingarna ända sedan 1950-talet. En del områden har jag behandlat legärt, andra knappast alls, exempelvis den molekylär-genetiska kartläggningen. Att låta pennan dansa fritt hade gjort medlemmarna i SFH mycket trötta, kanske en del vansinniga. Jag hoppas nu att eventuella läsare fått viss inblick i delar av vad patienterna och deras familjer har genomgått under "Framgång och tragedi – och åter framgång". Trots allt är steget från Talmud fram till nu väldigt stort, inte bara tusentals år, men också medicinskt med mycket stora landvinningar. Vi är nära fenotypisk bot och ålderstrappan kanske snart kan nyttjas fullt ut av den som har blödarsjuka.



Ålderstrappa av Carl Winter i Danielsgårdens kök i Bingsjö.
Foto Sune Garmo / Rättviks bildarkiv

Bindningar

EB har under många år haft samarbete med företag som tillverkar koagulationsprodukter. Detta har gällt undervisning, forskning, kliniska prövningar. EB har haft långvariga åtaganden främst inom WFH, FBIS, Aroseniusfonden.



Erik Berntorp, Professor emeritus
Institutionen för Translationell medicin,
Lunds universitet, Malmö
Erik.Berntorp@med.lu.se

Referenser

1. Fischer K, Ljung R, Platokouki H, Liesner R, Claeysens S, Smink E, van den Berg HM. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2014 Jul;20(4):e280–6.
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. *Haemophilia*. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45. Epub 2021/06/26. doi:10.1038/s41572-021-00278-x. Cited in: Pubmed; PMID 34168126.
3. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976 Jun;29(6):469–79. doi:10.1136/jcp.29.6.469. Cited in: Pubmed; PMID 780375.
4. Forbes C. The early history of hemophilia. In: Forbes C, Aledort L, Madhok R., editor. *Textbook of Hemophilia*. Chapman & Hall; 1997. p. 3–6.
5. Katzenelson J L. Hemophilia with special reference to the Talmud. *Hebrew med J*. 1958;1:165.
6. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med*. 1969 Apr;70(4):833–7. doi:10.7326/0003-4819-70-4-833. Cited in: Pubmed; PMID 4890512.
7. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Repos*. 1803;6:1.
8. Hopff F. Cited by United States Surgeon General's Catalogue, 1st series *Haemophilia*. 1828.
9. Treves F. A case of haemophilia, pedigree through five generations. *Lancet*. 1886;2:533.
10. Bulloch W, Fildes P. *Haemophilia. Treasury of Human Inheritance*. 1911. Chapter Parts V and VI, Section XIVa.
11. McKusick VA. The Royal Hemophilia. *Sci Am*. 1965 Aug;213:88–95. doi:10.1038/scientificamerican0865-88. Cited in: Pubmed; PMID 14319025.
12. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*. 2009 Nov 6;326(5954):817. Epub 2009/10/10. doi:10.1126/science.1180660. Cited in: Pubmed; PMID 19815722.
13. Addis T. Hereditary haemophilia: deficiency in the coagulability of the blood the only immediate cause of the condition. *Quart J Med*. 1910;4:14.
14. Addis T. The pathogenesis of hereditary haemophilia. *J Path Bact*. 1911;15:427.
15. Merskey C, Macfarlane RG. The female carrier of haemophilia. A clinical and laboratory study. *Lancet*. 1951 Mar 3;1(6653):487–90. doi:10.1016/s0140-6736(51)91970-8. Cited in: Pubmed; PMID 14805104.
16. Graham JB, Penick GD, Brinkhous KM. Utilization of the antihemophilic factor during clotting of canine blood and plasma. *Am J Physiol*. 1951 Mar;164(3):710–5. doi:10.1152/ajplegacy.1951.164.3.710. Cited in: Pubmed; PMID 14819291.
17. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest*. 1971 Jan;50(1):244–54. doi:10.1172/JCI106480. Cited in: Pubmed; PMID 5543879.
18. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. *Blood*. 1947 Mar;2(2):185–91. Cited in: Pubmed; PMID 20288055.
19. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*. 1952 Dec 27;2(4799):1378–82. doi:10.1136/bmj.2.4799.1378. Cited in: Pubmed; PMID 12997790.
20. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1447–56. Epub 2012/03/30. doi:10.1016/S0140-6736(11)61139-2. Cited in: Pubmed; PMID 22456059.
21. Lane S. Successful transfusion of blood. *Lancet*. 1840;1:185.
22. Macfarlane RG. Thesis for the degree of M.D. University of London; 1938.
23. Nilsson I, Blombäck M, E J, B B, Johansson S. Von Willebrand's disease and its correction with human fraction I-O. *Acta Med Scand*. 1957;159:179–188.
24. Blombäck B, Blombäck M, Nilsson IM. Note on the purification of human antihemophilic globulin. *Acta Chem Scand*. 1958;12:1878.
25. Nilsson IM. Management of haemophilia in Sweden. *Thrombosis and haemostasis*. 1976 Jun 30;35(3):510–21. Cited in: Pubmed; PMID 989956.
26. Pool JG. Cryoprecipitate in the treatment of hemophilia. *Calif Med*. 1970 Aug;113(2):66–7. Cited in: Pubmed; PMID 18730395.
27. Berntorp E, Hansson BG, Bottiger B, Jarevi G, Wedback A, Nordenfelt E, Nilsson IM. HIV seroconversion in Swedish haemophiliacs.

- mophiliacs: relation to type and dosage of factor concentrate. *European journal of haematology*. 1987 Mar;38(3):256–60. Epub 1987/03/01. doi:10.1111/j.1600-0609.1987.tb01173.x. Cited in: Pubmed; PMID 3109938.
28. Berntorp E. No evidence of HIV transmission after long-term follow-up of haemophiliacs treated with heat-treated factor VIII concentrate of American origin. *Lancet*. 1987 Aug 1;2(8553):283. Epub 1987/08/01. doi:10.1016/s0140-6736(87)90875-0. Cited in: Pubmed; PMID 2886754.
29. Gallo R, Montagnier L. HIV's leading men. *IAVI Rep*. 2011 May–Jun;15(3):13–4. Cited in: Pubmed; PMID 21809800.
30. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1494–500. doi:10.1056/NEJM198911303212202. Cited in: Pubmed; PMID 2509915.
31. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature*. 1982 Sep 9;299(5879):178–80. Epub 1982/09/09. doi:10.1038/299178a0. Cited in: Pubmed; PMID 6287289.
32. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*. 1984 Nov 22–28;312(5992):326–30. doi:10.1038/312326a0. Cited in: Pubmed; PMID 6438525.
33. Gomperts E, Lundblad R, Adamson R. The manufacturing process of recombinant factor VIII, recombine. *Transfus Med Rev*. 1992 Oct;6(4):247–51. Epub 1992/10/01. doi:10.1016/s0887-7963(92)70175-8. Cited in: Pubmed; PMID 1421823.
34. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Feb 18;328(7):453–9. Epub 1993/02/18. doi:10.1056/NEJM199302183280701. Cited in: Pubmed; PMID 8421474.
35. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2045–51. Epub 2015/02/26. doi:10.1182/blood-2014-08-535328. Cited in: Pubmed; PMID 25712994.
36. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manghani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzalez AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Soto Arellano V, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054–64.
37. Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2016 Jul;42(5):518–25.
38. Klamroth R, Kragh N, Arnaud A, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Wdowiak M, Margas W, Bystricka L, Tosiello A. Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. *Advances in therapy*. 2025 Jan;42(1):427–441.
39. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet*. 1977 Oct 29;2(8044):933. Epub 1977/10/29. doi:10.1016/s0140-6736(77)90871-6. Cited in: Pubmed; PMID 72276.
40. Brackmann H, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' "bonn protocol". *Vox Sang*. 1996;70;1:30–35.
41. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of split tolerance and clinical cure in high-responding hemophiliacs with factor IX antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Dec;83(23):9169–73. Epub 1986/12/01. doi:10.1073/pnas.83.23.9169. Cited in: Pubmed; PMID 3491368.
42. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med*. 1988 Apr 14;318(15):947–50.
43. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev*. 2015 Jun;29 Suppl 1:S4–8. doi:10.1016/S0268-960X(15)30002-3. Cited in: Pubmed; PMID 26073368.
44. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463–2468.
45. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jimenez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):811–822.
46. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2194–2195. Epub 2017/11/25. doi:10.1056/NEJMc1712683.
47. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, Jimenez-Yuste V, Peyvandi F, Young G, Oldenburg J, Mancuso ME, Kavakli K, Kiialainen A, Deb S, Niggli M, Chang T, Lehle M, Fijnvandraat K. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*. 2024 Apr 4;143(14):1355–1364.
48. Lamb YN. Marstacimab: First Approval. *Drugs*. 2025 Feb;85(2):263–269.
49. Keam SJ. Concizumab: First Approval. *Drugs*. 2023 Jul;83(11):1053–1059. doi:10.1007/s40265-023-01912-6. Cited in: Pubmed; PMID 37341887.
50. Lu D, Dou F, Gao J. Fitusiran: The first approved siRNA therapy for hemophilia via reducing plasma antithrombin levels. *Drug Discov Ther*. 2025 Apr 13. Epub 20250413. doi:10.5582/ddt.2025.01031. Cited in: Pubmed; PMID 4022922.
51. Herzog RW, Kaczmarek R, High KA. Gene therapy for hemophilia - From basic science to first approvals of "one-and-done" therapies. *Mol Ther*. 2025 Mar 27.
52. Muczynski V, Nathwani AC. AAV mediated gene therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials. *Thromb Res*. 2024 Apr;236:242–249.

NU
SUBVENTIONERAT*
för patienter med
mantelcellslymfom¹

DEN FÖRSTA OCH ENDA GODKÄNDA **REVERSIBLA** **BTK-HÄMMAREN**

Jaypirca® (pirtobrutinib) kan återetablera responsen hos vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi eller mantelcellslymfom efter att en kovalent BTK-hämmare inte längre är ett behandlingsalternativ.²

*Subventioneras endast i monoterapi för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare.

REFERENSER: 1. www.tlv.se 2. Jaypirca produktresumé.

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

JAYPIRCA (PIRTOBRUTINIB), antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EL05, filmdragerade tabletter 100 mg. Receptbelagt läkemedel (Rx), Förman (F). Subventioneras endast i monoterapi för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare. **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 behandlades 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 behandlades 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



Rapport från EHA av SFH:s stipendiater

ALL

Inom ALL verka man nu vara överens om att immunterapi borde inkluderas i primärbehandlingen för att öka överlevnaden för i princip alla åldersgrupper. Fokus låg mer på hur fr.a blinatumumab på bästa sätt kan inkluderas i befintliga behandlingsprotokoll och även på behandling av relapsed/refractory (R/R) ALL. Även på detta möte blev en allmän frustration över varierande tillgång till nya läkemedel för denna - förhållandevis lilla - patientgrupp tydlig som inte minst försvårar europeiska samarbeten kring studieprotokoll som så uppenbart behövs.

I en EWALL session om behandling av R/R ALL gavs en överblick över nya behandlingssätt i detta svåra läge. **Nikola Gögbuget** och **Anita Rijneveld** tog upp några konceptuella tankar kring typ av återfall där vi måste räkna med fler extramedullära manifestationer om immunterapi inkluderas i primärbehandlingen som kräver annan handläggning. I en pågående studie undersöks den prekliniskt visade T-cell boosterande effekten av PD-1L inhibitor i kombination med blinatumumab. 22 patienter med ALL återfall inkluderades, 7 hade fått blina, 9 efter alloSCT, där 72% uppnådde CR. Av dessa blev

samtliga MRD negativa och bland patienterna som kunde genomgå allo-SCT därefter uppnåddes det en OS på 62 % efter 1 år (Webster J, ASH, 2023).

Det nämndes också nya preparat som AZD0486, en ny CD19/CD3 bispecifik antikropp, TSLPR bindande antikropp för behandling av CRLF2R muterad ALL, vanligast Ph-like ALL, samt trispecifiska antikroppar som genom bindning till CD19, CD22 och CD3 ska kunna minska risk för antigen escape eller T-cell exhaustion. Vidare diskuterades behandling med daratumumab där flertal studier pågår.

Vid R/R T-ALL är läget fortsatt svårt men här kommer sannolikt specificering av genetiska undergrupper spelar större roll framöver för att kunna kombinera målriktad behandling som JAK-, BCL2- och menininhistorer med kemoterapi. En mer standardiserad utredning av dessa patienter redan vid diagnos hade varit av värde.

Ibrahim Aldoss (S117) presenterade första data från SYRUS studien, en Fas 1/2 prövning av ovan nämnd AZD0486, suruvatamig, en ny CD19/CD3 bispecifik antikropp med lägre CD3 affinitet och därför lägre risk för CRS. 31 patienter med R/R

ALL, både Ph pos och neg och tidigare CD19 riktad behandling (61 %) inkluderades i 3 olika step up doseringar. CR uppnåddes i 58 och 83 % i de två högsta doserna. Samtliga patienter i CR uppnådde även MRD negativitet och ingen har hittills fått återfall. Respons sågs även hos patienter med extramedullär sjukdom. Frekvensen av CRS och ICANs var låg.

Obecaptagen-autoleucel, en "fast off" CART riktad mot CD19 har nyligen godkänts av EMA för behandling av vuxna med R/R ALL. I registreringsstudien FELIX (2019-001937-16) har 127 patienter med R/R B-ALL behandlats med Obe-cel varav 78 % uppnådde komplett remission. Två subanalyser presenterades:

Jae Park (S113) fokuserade på de 38% av patienterna som efter 3 år fortsatt var i remission utan uppföljande allo-SCT eller annan ALL riktad behandling (exklusive TKI vid Ph+ALL). Andelen hade inte förändrats sedan 24 månaders uppföljning. Signifikant gynnsamma prognostiska faktorer för att uppnå CR var Ph+ALL, max 3 tidigare behandlingslinjer och tidigare svar på Obe-cel. För OS var låg sjukdomsbörda (<5 % blaster i BM) och persisterande CART oberoende gynnsamma faktorer. Det var oklart hur många patienter med Ph+ALL hade fått TKI underhållsbehandling och om denna påverka CART persistens.

Bijal Shah (S114) visade en analys av äldre patienter med B-ALL > 65 år som hade behandlats i studien (n = 25), varav 44 % med Ph+ALL. 96 % uppnådde CR/Cri och av dessa uppvisade 88 % MRD neg remission efter 3 månader. Efter 32,8 månaders medianuppföljning var 23,8% av patienterna vid liv, vilket liknade OS i de övriga åldersgrupperna som delvis hade genomgått allo-SCT. Risk för grad ≥ 3 CRS eller ICANs var 4 resp 16 % i den äldre populationen och liknade för övriga patienter.

Stort tack för stipendiet!

Anna Lübking, Lund

Benign hematologi

Ett stort tack till föreningen för det stipendium som möjliggjorde min närvaro på EHA 2025 i vackra Milano. Jag bevakade i första hand presentationer inom det som vi i Sverige fortfarande kallar för benign hematologi, men som internationellt även går under klassisk eller icke-malign hematologi. Den första positiva överraskningen kom redan under

öppningsceremonin när EHAs president Dr. **António Medina Almeida** berättade att det i år kommer att komma två kongressrapporter, en inom malign hematologi och en inom icke-malign hematologi. Ett glädjande beslut som ytterligare stärker den benigna hematologins position och betydelse. Genomgående var det inga stora nyheter inom detta område men en hel del real world data som presenterades liksom uppdateringar från pågående studier.

ITP

Det mest spännande, eller i alla fall det nyaste, inom ITP presenterades sista dagen under late-breaking oral session. Dr **Yanmei Xu** från Kina presenterade den nya terapin CM313 som är en humaniserad CD38-antikropp. I deras multicenter, randomiserade placebo-kontrollerade studie av 45 patienter sågs en overall response på 83 % jämfört med 20 % i placeboarmen. Bara en liten stund senare, i en närliggande sal, presenterade den norska kollegan dr **Galina Tsykunova** deras studie på den mer välkända CD38-antikroppen daratumumab. Detta var en open label studie med tre olika grupper, inklusive safety run-in. Efter 24 veckor hade man i denna studie en sustained response rate på 38 %. En liten fågel viskade i mitt öra att de olika resultaten möjligtvis kan förklaras av olika kortisonschema i de två studierna men detta får studeras mer noga när resultaten är publicerade. Från postersessionen kan det vara värt att nämna en studie som presenterades av dr **Kamuwori** från UK: Efficacy and safety of TPO-RA-based combination therapies in refractory ITP: a single-centre comparison of 3 TPO-RA based treatment strategies. Man hade här studerat TPO-receptoragonist i kombination med antingen rituximab, fostamatinib eller MMF och hade i de olika grupperna en svarsfrekvens på mellan 55-70 %. Det var en relativt liten studie men det är glädjande att det kommer mer data på kombinationsbehandling inom ITP.

TTP

Inom TTP presenterades real-world data som bekräftar den låga mortaliteten efter införandet av caplazizumab. Spanien, Tyskland, UK m.fl. har sammanställt data med en mortalitet mellan 0-6 % för patienter som fick caplazizumab, att jämföra med 0-10,1 % för patienter som inte fick caplazizumab. Det pågår två studier på plasmaferesfri behandling för förvärvad TTP och vi väntar med spänning på resultat från dessa studier.

Aplastisk anemi

En spännande presentation var när Dr **Bavisha Patel** berättade om rationalen för hämning av JAK-STAT pathway vid aplastisk anemi. Hon nämnde bland annat en pågående studie med en IL2-antikropp för patienter med relapserad eller refraktär svår AA efter immunhämmande behandling (IST). Men mer intressant var deras musmodell för immunmedierad benmargssvikt där behandling med ruxolitinib tydligt förbättrade perifera blodvärden och förlängde överlevnad. Dr Patel spekulerade kring att detta möjligtvis skedde via T-cellshämning. Hon presenterade även deras pågående kliniska studie med ruxolitinib på fem olika diagnoser, bland annat aplastisk anemi och T-LGL och ett patientfall med en patient med T-LGL och mycket fint svar på ruxolitinib.

PNH

Det var ganska stort fokus på iptacopan (en oral faktor B hämmare med bland annat långtidsuppföljningar av pågående studier. Dr **Régis Peffault de Latour** presenterade en poster på 2-årsuppföljning av två olika studier på iptacopan, och visade att förbättringen av hemoglobinvärde var bestående över tid liksom förbättringen av fatigue mätt med formuläret FACIT-F. Dr **Kulasekaraj** presenterade under en oral session att iptacopan även gav signifikanta öknings av hemoglobin hos patienter som redan hade ett bra svar på nuvarande anti-CD5 behandling. TLV avslog dock ansökan om att iptacopan ska ingå i läkemedelsförmånerna i slutet av maj i år.

EHA i Milano var precis lika trevligt och lärorikt som det brukar vara, om än lite varmare. Jag uppskattar verkligen möten med kollegor från både Sverige, Norden och Europa. Jag ser fram emot EHA 2026 i Stockholm.

Cecilia Karlström, Stockholm

Eosinofili

Årets upplaga av EHA var stor, varm och högljudd och jag hade inte alltid helt lätt att veta vilka dragningar som skulle vara bäst. Jag valde att här rapportera om en educational om eosinofili med Dr **Monica Lopez Guerra**, professor **Christen Bertel Lykkegaard Andersen** och professor **Andreas Reiter**, som jag tyckte var väldigt bra.

Här gick man först igenom det molekylära landskapet bakom primär eosinofili som är komplicerat och

fordrar omfattande utredningar för att göras korrekt. Man bör därför vara noggrann med att utesluta den betydligt vanligare sekundära eosinofilin innan man tar sig an benmärgsdiagnostiken. Hur bör då den kliniska resan börja? En startpunkt kan vara att 6 % av alla blodprover visar eosinofili. Någonstans får man alltså dra sin gräns och gränsen för hypereosinofili går vid $1,5 \times 10^9/L$. Värden över 5 betraktas som svår eosinofili. Värden under 1,5 motiverar endast utredning vid misstanke om organskada orsakad av eosinofilin.

När man väl fått en patient som faktiskt ska utredas står man inför två frågor, dels orsaken till eosinofilin och dels om den lett till någon skada. Det föreligger nämligen inget linjärt samband mellan eosinofilnivå och grad av organskada. Man kan ha jättemånga eosinofiler i blodet som inte migrerar ut i vävnaderna och om så är fallet orsakas heller ingen skada av själva eosinofilin. Man behöver alltså dels utvärdera organskada, främst i hjärta och lungor och samtidigt leta efter orsaken. Jag tänker inte fördjupa mig i all utredning man kan göra på det här planet, men man tryckte på vikten av strukturerad anamnes/status. Flödesscheman finns i det nordiska vårdprogrammet om eosinofili som finns på SFH:s hemsida. Utför alltid kontroll av parasiter i faeces. I princip alla läkemedel kan ge reaktiv eosinofili. Eosinofil granulomatos med polyangit, tidigare Churg-Strauss är en särskilt allvarlig autoimmun sjukdom att ha med sig.

Vid akuta problem associerade med eosinofili kan man ge en måttlig dos steroider, 0,5mg prednisolon per kg/dag, men man bör säkra så mycket utredning som det går innan dess. Om svar uteblir på steroider talar detta för primär hematologisk genes till eosinofilin. Likaså talar väldigt höga nivåer och högt tryptas för klonal orsak.

Väl i benmärgen kan man finna den ovanliga gruppen myeloida/lymfoida neoplasier med tyrosinkinasegenfusioner. Här rör det sig ofta om små kloner vilket gör det lätt att missa och därför krävs noggrann och kunnig diagnostik. I regel görs en riktad blandning av NGS, PCR, FISH och karyotypering. Det är en stor fördel för uppföljningen om man hittar en avvikelse som går att följa med PCR. De gener som nämndes under dragningen var PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 och ETV6::ABL1. För vissa av dessa finns specifika hämmare.

Även mer klassiska myeloida sjukdomar kan gå med uttalad eosinofili. Bland dessa nämndes KML,

systemisk mastocytos, AML, särskilt CBF-AML. Det finns också en sjukdom som heter kronisk eosinofil leukemi. Detta är dock en uteslutningsdiagnos. Man finner i princip bevis på klonalitet med mutationer i ASXL1, TET2, EZH2, JAK2 eller KIT och samtidigt eosinofili. Man måste dock hålla tungan rätt i mun så att man inte sätter leukemidiagnos på en patient med myeloid CHIP och samtidig reaktiv eosinofili.

Det finns också ett specialfall av sekundär eosinofili som ändå åligger oss hematologer att hantera, nämligen T-cellslymfom. Man tryckte flera gånger under dragningen på vikten att utesluta detta innan man avfärdar en eosinofili som idiopatisk.

När det så är dags för behandling är vägvalen helt beroende av bakomliggande sjukdom. Idiopatiskt hypereosinofilt syndrom, det vill säga hypereosinofili utan förklaring, ska endast behandlas om det finns tecken på organskada. Reaktiv eosinofili behandlas utifrån orsak och är inte ett fall för hematologer annat än om det rör sig om ett bakomliggande lymfom.

Snällast av den primära eosinofilin är FIP1L1-PDGFR fusionen. Denna sjukdom kan behandlas med imatinib eller ponatinib, och har en bra prognos. Övriga sjukdomar i gruppen med myeloida/lymfoida neoplasier med tyrosinkinasefusioner behandlas med hämmare mot respektive kinas men prognosen är sämre och man ska i princip alltid sikta mot allogen SCT. Vad gäller övriga myeloida sjukdomar som går med eosinofili så är det generellt ett dåligt tecken och ofta indikation för allogen SCT om möjligt.

Tackar för stipendiet gör

Petter Willner-Hjelm, Linköping

KML

Andreas Hochhaus (Jena, S165) presenterade första data från ENABLE studien, en fas 1 prövning av ELVN-001, som genom att binda till en unik "P-loop" av den aktiverade ABL ATP binding siten ska vara mer selektiv jämförd med andra ATP bindande TKler samt effekt vid T315i mutation. Totalt inkluderades 90 patienter med kronisk fas KML och svikt/intolerans på minst en tidigare TKI. I median hade patienter behandlats med 3 TKI (1-7) och 43 resp 58 % hade tidigare behandlats med ponatinib respektive asciminib. 72 % hade inkluderats pga behandlingssvikt. Efter 24

veckor uppnådde 32 respektive 52 % av patienterna BCR::ABL1 <1 % respektive <0,1 %, patienterna hade ett sämre behandlingssvar innan inklusion. Framför allt verkade ELVN-001 vara väl tolererad med dosreduktion i drygt 3 % och utsättning hos 4 % av patienterna pga biverkningar som verkade vara dosoberoende och motsvarade de som ses vid andra TKI, inga kardiovaskulära biverkningar har registrets under den korta observationstiden.

Under en utmärkt scientific working group session gav **Göran Karlsson** från Lund en överblick över sitt arbete avseende karakterisering av både normala och leukemiska stamceller hos patienter med KML vid diagnos och under behandling. Med hjälp av CITE-seq metoden som kombinerar gen- och antigenuttryck på single cell nivå kunde CD26 identifieras som markör för KML stamceller medan CD35 karakteriserade friska stamceller. Sammansättningen av stam- och progenitorceller var unik för varje av de 9 undersökta patienterna och patienter med sämre behandlingssvar hade en signifikant högre andel molekyllärt primitiva celler vid diagnos. Arbetet är till stor del baserat på samarbetet med den nordiska KML studiegruppen (NCMLSG) och vidare analysen pågår.

Jane Apperley (London) presenterade de nyligen uppdaterade ELN guidelines för KML där Johan Richter, Leif Stenke och Henrik Hjort-Hansen har medverkat som nordiska representanter. I den nya versionen diskuteras ett något mer avslappnat förhållningssätt till behandlingsmål vid olika tidpunkter där man tar hänsyn till en publicerad utvärdering av patienter som inte hade uppnådd "milstolparna" och som ändå hade en utmärkt prognos (Lauseker et al, Leukemia, 2023). Behandlingsmål finns kvar i väsentligen oförändrad form men är omformulerade och man är tydlig med att det finns "late responders" varför man ska vara försiktig med ett tidig TKI byte enbart pga "varning". Det propageras en mer individualiserad behandlingsstrategi där man tex mer fokusera på symptomfrihet hos patienter som har låg chans att uppnå TFR. Andra nyheter är förändrad frekvens av provtagning efter stop försök, tydliga rekommendationer vid graviditet och uppföljning av kardiovaskulära riskfaktorer. Artikeln (Apperley et al, Leukemia 2025) är mycket välskriven och kan verkligen rekommenderas!

Anna Lübking, Lund

KLL, T-LGL och T-PLL

KLL

Med de allt bättre resultaten vid behandling av KLL blir långtidsuppföljningar av behandlingar viktiga. Fokus i studier ligger nu på kombinationsbehandlingar och nyttan av MRD-styrd behandling. Data från två stora studier med lång uppföljning (CLL13 och FLAIR) presenterades. Dessa styrker valet i Sverige att inte längre rekommendera användningen av FCR och visar på nyttan med tidsbegränsad behandling. Bägge studierna är dock begränsade till att studera relativt unga patienter utan hög samsjuklighet och utan p53-aberration. Hur vi bäst ska använda MRD-analyser för att styra behandlingen kan ännu inte sägas helt klart.

Arnon Kater (Amsterdam) presenterade den finala analysen av CLL13-studien. En multinationell, akademisk studie inkluderande 926 patienter, varav 53 patienter från Sverige. Den fyra-armade studien inkluderade tidigare obehandlade patienter utan hög samsjuklighet och utan TP53-mutationer, med randomisering mellan Kemoimmunoterapi, BR/FCR (CIT) vs. Venetoklax+Rituximab (VR) vs. Venetoklax+Obinutuzumab (VG) vs. Venetoklax+Obinutuzumab+Ibrutinib (GIVe) med MRD-styrd längd på ibrutinibbehandlingen.

Medianålder var 61 år och primära end-points var PFS och MRD-status vid 15 månader. Data har tidigare rapporterats i NEJM och Lancet Oncology. Vid en medianuppföljning på nu 64 månader ses en signifikant skillnad i PFS och MRD-negativitet efter 5 år till fördel för VG (PFS 70 %) och GIVe (PFS 81 %) mot VR (PFS 57 %) och CIT (PFS 51 %).

Inga signifikanta skillnader i 5-årsöverlevnaden ses mellan armarna (CIT 90,7 %, RV 94,7 %, VG 93,6 % och GIVe 94,3 %). Den för patienterna viktiga tiden till nästa behandling (TTNT) skiljer sig signifikant mellan grupperna. Vid 5 år ses behov av relapsbehandling för CIT 33 %, VR 23 %, VG 12 % och GIVe 7 %. Viktigt är att IGHV-status kvarstår som en oberoende prognostisk faktor med signifikant kortare PFS vid omuterad IGHV-status (uCLL) jämfört med muterad IGHV (mCLL). Data tyder också på att behandling vid återfall med venetoklaxbaserad terapi (främst studerat hos de som fått CIT och VR och hunnit recidivera) är effektiv. Andelen patienter med infektioner (grad 3-5) och kardiella biverkningar var signifikant högre för GIVe jämfört VG.

Sammanfattningsvis leder VG och GIVe till bättre utfall vad gäller PFS, MRD-negativitet och TTNT

jämfört med CIT och VR, mest uttalat hos patienter med omuterad IGHV. I jämförelse mellan VG och GIVe har den senare bättre PFS vid uCLL men leder till mer infektionsproblem och hjärtbiverkningar, vilket måste vägas in vid val av behandlingsstrategi. Ingen skillnad sågs i totalöverlevnaden (som i alla grupper är mycket hög), vilket kan förklaras av att relapsbehandling med venetoklaxbaserad terapi är effektiv.

Talha Munir (Leeds) presenterade data från FLAIR-studien som samtidigt publicerades i NEJM den 15 juni. Studien jämför primärbehandling vid KLL utan del (17p) (medianålder 62 år, n = 786) mellan tre armar: FCR vs. kontinuerlig ibrutinib-behandling (I) vs. MRD-styrd kombinationsbehandling med Venetoklax+Ibrutinib (VI). Behandling med VI ges i dubbla tiden det tar att uppnå MRD-negativitet (MRD 10⁻⁴) i blod, senare konfirmerat i benmärg, med maximal behandlingsduration 6 år. Primära end-points är MRD-negativitet i benmärg vid 24 månader (I vs. VI) samt PFS mellan FCR och VI. Man har sedan en s.k. "powered" sekundär end-point med PFS mellan I och VI. Efter medianuppföljning 62,2 månader är uppskattad PFS vid 5-år 58 % för FCR, 79 % för I och 94 % för VI med medianduration av VI-behandling 35 månader. Inte förvånande är andelen med MRD-negativitet i benmärg signifikant högre i VI-gruppen. Skillnaden i PFS mellan I och VI är mest tydlig vid uCLL. Vid analys av totalöverlevnad är den uppskattade OS vid 5 år för I 90,5 % och för VI 95,9 % med hazard ratio 0,4 med överlappande konfidensintervall. Författarna tolkar det som att VI (MRD-styrt) "appear to" ha en överlevnadsfördel jämfört I för patienter med uCLL. Notabelt är siffrorna för plötslig död (n = 4 för FCR, n = 8 för I och n = 3 för VI) samt sekundär MDS/AML (n = 11 för FCR, n = 1 för I och n = 1 för VI).

Studien styrker såsom CLL18 att vi gått ifrån FCR, som har sämre effekt och högre risk för sekundär MDS/AML. Den ger inget definitivt svar på hur vi ska använda MRD-analys i kliniken men den ger indikationer på risken för kardiotoxicitet med ibrutinib, där vi ju nu rekommenderar andra generationens BTK-hämmare istället. Att komma ihåg är att FLAIR inte inkluderat patienter med del(17p) som är den grupp där vi starkast rekommenderar kontinuerlig BTK-hämmarbehandling i dagsläget.

Vad gäller nya behandlingar vid KLL presenterade **Lydia Scarfo** (Milano) uppdaterade data avseende 66 KLL-patienter från CaDAnCe-101, en fas 1-2

studie som studerar BTK-degraderaren BGB-16673 vid RR KLL och andra lymfom. KLL-patienterna i studien har extrem högrisksjukdom med i median fyra tidigare behandlingar, 78 % med uCLL, 65 % med p53-aberration och 50 % med komplex karyotyp. Efter medianuppföljning 16 månader var vanligast rapporterade biverkningar trötthet (37 %) och ytliga hematom (30 %). Två patienter rapporterades med förmaksflimmer. I hela populationen (inklusive de med låg dos initialt) redovisades 5 % med komplett remission och 85 % med respons på behandlingen, och en PFS vid 12 månader på 77 %. Som abstract presenterades också tidiga fas-1 data på BTK-degraderaren bexobrutideg som inkluderat 48 patienter på olika dosnivåer, med ORR 80 % och utan oroande biverkningar. Även här hos en extrem högriskpopulation inklusive patienter med CNS-engagemang. Dessa data uppmuntrar till fortsatt utveckling av BTK-degraderare vid KLL, och en framtida möjlighet för patienter med dubbelrefraktär KLL där prognosen idag är dyster.

T-LGL och T-PLL

Intressanta data avseende behandlingen av T-LGL presenterades av **Thierry Lamy** (Rennes). T-LGL är sällsynt sjukdom och få tidigare prospektiva studier finns. Metotrexat (Mtx) och cyklofosamid (Cy) har setts som likvärdiga behandlingsalternativ vid val av primärbehandling, och rekommenderas i svenska vårdprogrammet utan inbördes rangordning i dos Mtx 10-15 mg/vecka och Cy100 mg/dag i 2 veckor därefter 50 mg/dag, med max 1 års behandling av CY. I en prospektiv fas-2 studie har man i Frankrike lyckats samla 150 patienter med T-LGL, vilka randomiserades till antingen Cy 100 mg dagligen per os eller Mtx10 mg/m²/vecka per os. Behandlingen utvärderades efter 4 månader och de med CR eller PR fortsatte oförändrat, medan övriga randomiserades till antingen Cyklosporin A eller det behandlingsalternativ de inte startat med. Ny utvärdering gjordes sedan efter 12 månader. Primär end-point var andel med CR vid 4 månader och sekundära end-points bl.a. OS, TTNT och säkerhet. Vid 4 månader var ORR och CR för Mtx 32 % och 12 % medan motsvarande för Cy var 73 % och 24 %. Av de som fortsatte med samma behandling efter månad 4 var ORR respektive CR vid 12 månader 60 % och 30 % för Mtx medan det var 85 % och 58 % för Cy, skillnader som ledde till att studien stoppades av sponsor och säkerhetskommittén. Med en medianuppföljning på 4,5 år sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller totalöverlevnad eller toxicitet. Data

presenterades inte av hur stor andel av patienterna som behandlades över längre tid med Cy. Konklusionen av presentationen var att författarna anser att Cy ska användas som första linjens behandling vid T-LGL då det har signifikant högre andel ORR och CR än Mtx utan att leda till ökad toxicitet.

T-PLL är också en sällsynt T-cellssjukdom, som till skillnad från T-LGL har en mycket allvarlig prognos. **Jonathan Brammer** (Ohio State) presenterade en retrospektiv genomgång av 490 patienter (medianålder 66 år) med diagnos T-PLL från 20 amerikanska centra, naturligtvis med alla de risker för bias som en sådan analys medför. Den allvarliga prognosen var tydlig med 3-års överlevnad 39 % och 5-års överlevnad 22 %, detta i ett sannolikt selekterat material. Primärbehandling som gavs var alemtuzumab till 327 patienter och alemtuzumab+pentostatin till 27 patienter. De som fick alemtuzumab hade ORR 76 % med medianduration 20 månader och de med alemtuzumab+pentostatin uppvisade ORR 89 % med medianduration 23 månader. Prognosen för de patienter som genomgick allogen-SCT var bättre än de som inte gjorde det, med OS vid 3 år på 43 % jämfört med 10 %. Vid recidiv sågs minst lika bra effekt av återbehandling med alemtuzumab jämfört med andra prövade alternativ (pentostatin, ruxolitinib, venetoklaxbaserade behandlingar och bendamustin). Resultaten av denna retrospektiva genomgång måste naturligtvis tolkas mycket försiktigt. Klart är att nya, bättre behandlingsalternativ för T-PLL behövs och att om möjligt måste de testas i stora kollaborativa studier.

Mattias Mattsson, Uppsala

MDS – lågrisk och VEXAS

Milano bjöd på värmebölja både i staden och kongresscentret, vilket märktes inte minst på det ovanligt låga antalet deltagare i mörk kostym. Här följer en sammanfattning av några av de mest intressanta presentationerna inom låg-risk MDS samt angränsande tillstånd som KMML och VEXAS-syndrom.

Valeria Santini (Florens) presenterade uppdaterade resultat från fas 3-studien COMMANDS, där Luspatercept jämförs med Epoetin alfa för behandling av transfusionsberoende patienter med låg-risk MDS. För första gången redovisades överlevnadsdata (även om delar presenterades någon vecka innan på ASCO), med en trend mot förbättrad överlevnad i Luspatercept-gruppen: medianöverlevnaden var

ännu inte nådd, jämfört med 46 månader i Epo-gruppen (HR 0,805; 95 % CI 0,565–1,146). Även vad gäller studiens huvudutfall, transfusionsfrihet, håller Luspatercept's fördel fortsatt i sig vid längre uppföljning. Behandlingen godkändes 2020 och används i flera länder, men i Sverige finns en negativ rekommendation från NT-rådet, vi får se om överlevnadsdata kan komma att ändra på det.

Matteo Della Porta (Milano) hade använt sig av en imponerande stor kohort av 3182 KMML-patienter i utvecklandet av ett kliniskt beslutsstöd för att optimera tidpunkten för allogen stamcellstransplantation vid KMML. Beslutsstödet baseras på International CMML Prognostic Scoring System, iCPSS. Att avgöra när en transplantation verkligen förbättrar överlevnaden är en stor klinisk utmaning, och detta system, baserat på stora datamängder och prediktiva algoritmer, har potential att bli ett värdefullt verktyg i framtida behandlingsbeslut.

William Dunn (Cambridge) presenterade studier av klonal monocytos av oklar signifikans (CMUS) baserat på data från UK Biobank. Resultaten visade att klonal monocytos är kopplat till en ökad risk för aterosklerotisk hjärtsjukdom – i vissa fall högre än risken vid rökning. Absolut monocytos tycks vara mer betydelsefull än relativ, och ett för mig nytt begrepp introducerades: CMUS of renal significance, där det finns en tydlig koppling mellan klonal monocytos och albuminuri.

VEXAS-syndrom belystes i en egen session där **David Beck** (New York), presenterade transkriptionsdata. De muterade stamcellerna i VEXAS är kraftigt inflammerade utan att ha en direkt överlevnadsfördel, men de påverkar omgivande celler negativt, vilket ger klonal tillväxt. Mutationer i UBA1-genen stör E1-enzymet i ubiquitineringskaskaden, vilket får vittgående och allvarliga systemeffekter. Beck visade också data på nyligen identifierade nya mutationer som leder till VEXAS-liknande tillstånd. Olika mutationer verkar ge upphov till olika fenotyper, och forskningsfältet utvecklas snabbt. **Pierre Sujobert** (Lyon) sammanfattade behandlingslitteraturen och presenterade retrospektiva behandlingsdata från en fransk kohort. Ruxolitinib visade i detta material relativt goda resultat och föreslogs som förstahandsbehandling efter kortison. Azacitidin nämndes också som ett särskilt intressant alternativ, eftersom den till skillnad från immunhämmande behandlingar riktar sig mot den sjukdomsdrivande klonen. Många

patienter går i klinisk och molekyllär remission, och i sammanhanget kan nämnas att en nordisk studie av Azacitidin vid VEXAS är startad, där flera svenska centra snart förväntas delta.

Sammanfattningsvis bjöd EHA 2025 mig värdefulla möjligheter till både kunskapsutbyte och nätverkande. Jag är mycket tacksam över möjligheten att ha fått delta, och framför mitt varma tack till SFH.

Daniel Moreno Berggren, Uppsala

MDS – högrisk, CMML och AML

Under söndagsförmiddagen presenterades flera studier med fokus på högrisk-MDS. Professor Kontro redogjorde för fas 1/2-studien BEXMAB, där den nya makrofag-checkpoint-hämmaren Bexmarilimab kombinerats med Azacitidin hos patienter med högrisk-MDS, både i förstalinje och efter azacitidinsvikt. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades. I förstalinjekohorten uppnåddes ORR 100 %, medan ORR i r/r-kohorten var 80 %, med en medianöverlevnad på 13,4 månader. Hittills har 55 patienter rekryterats. Vidare presenterades data från PREACH-M, en studie av nydiagnostiserad CMML där lenzilumab (en anti-GM-CSF monoklonal antikropp) kombinerats med azacitidin. Bland 20 behandlade patienter uppnåddes CR eller mCR i 85 % av fallen, särskilt framträdande vid förekomst av CBL-mutationer. Under andra sessioner presenterades ytterligare intressanta data. Ett nytt läkemedelskandidatskoncept för CMML, MM185 – ett peptid-läkemedelskonjugat riktat mot CCR2-uttryckande celler via kemokinen CCL2 – presenterades av dr **Rachel Cant**. I prekliniska modeller inducerade MM185 selektiv apoptos i leukemicellinjer och CD14⁺ monocytter, samt hämmade myeloida stamcellsfunktioner. I djurmodeller minskade MM185 leukemisk infiltration i benmärg, mjälte och lever, samt förlängde överlevnaden. Kombination med azacitidin utvärderas. Dr **Amer M. Zeidan** presenterade också nya data från fas 2-studien STIMULUS-MDS 1, där patienter med högrisk-MDS behandlats med sabatolimab (en immunterapi riktad mot TIM-3, ett uttryck på immunceller och leukemiska blaster) i kombination med azacitidin. Studien visade initialt negativa resultat, och fas 3-programmet stoppades i förtid. En nyligen genomförd subgruppsanalys antyder dock potentiellt förbättrad överlevnad hos kvinnliga patienter (medianöverlevnad +8 månader jämfört med azacitidin monoterapi) samt bättre utfall vid förekomst av DNMT3A-mutationer.

SLAMF6, venetoclax och dasatinib – aktuella forskningsspår inom AML-terapi

Fredagskvällens session "Novel advances in AML immunotherapy" bjöd på flera intressanta prekliniska fynd. Dr **Lina Liu** presenterade data kring det RNA-bindande proteinet RBM47, som aktiverar TNF α /NF κ B-signalering och driver leukemicellmognad, vilket minskar cellernas BCL2-beroende. Blockad av denna axel återställer känslighet för venetoclax, vilket öppnar för en potentiell kombinationsterapi mot behandlingsresistent AML. Dr **Carl Sandén** introducerade SLAMF6 som en ny immunologisk escape-mekanism i AML – uttryckt hos cirka 60 % av patienter men frånvarande på friska hematopoetiska stamceller. Blockad av SLAMF6 med den experimentella antikroppen TNC-1 återställde T-cellmedierad anti-leukemisk aktivitet i prekliniska modeller. SLAMF6 framstår som en potentiellt bred immunterapimåltavla, oberoende av genetisk AML-subtyp.

En negativ fas 3 studie presenterades under lördagskvällen, där man lagt till dasatinib till intensiv kemoterapi vid CBF-AML. CBF-AML är ofta associerad med KIT-mutationer och ökat KIT-uttryck. Dasatinib har en dokumenterad effekt mot både muterat och wt KIT. Tillägg av dasatinib förbättrade varken eventfri eller total överlevnad, varken totalt eller i subgrupper. Biverkningar och allvarliga händelser var vanligare i dasatinib -armen. Slutsatsen är att dasatinib inte tillför klinisk nytta i denna patientgrupp. Under samma session presenterades också den nordiska fas 2-studien LD-VenEx (n = 119) där man utvärderade säkerhet och effekt av förkortad venetoclax-behandlingstid (14→7 dagar efter blastandel under 5 %) i kombination med azacitidin. Patienter med nydiagnostiserad (dnAML), sekundär (sAML) eller relapserad/refraktär AML (R/R AML) inkluderades. ORR var 84 % för dnAML, 69 % för sAML och 67 % för R/R AML och medianöverlevnaden var 17,6 månader för dnAML, 10,3 månader för sAML och 13,0 månader för R/R AML. Resultaten motsvarade eller överträffade tidigare data från Viale-A. Grad ≥ 3 -biverkningar, inklusive trombocytopeni, var något färre än i Viale-A (25 % vs 45 %). Slutsatsen var att förkortad duration av venetoclax-behandling bibehåller behandlingssvar och överlevnad, med något lägre toxicitet.

Menin-hämmare och venetoclax -baserade regimer vid AML

Flera lovande resultat presenterades under sessionen "Menin inhibitors and Venetoclax-based regimens in AML treatment" på torsdagskvällen. Först

ut var fas 1/2-studien ASCERTAIN-V, där venetoclax kombinerats med oral decitabin/cedazuridin. Studiedeltagarna utgjordes av patienter ≥ 75 år eller med signifikant komorbiditet, ej lämpade för intensiv induktion. I fas 2B-delen uppnåddes CR hos 46,5 % och CR/CRi hos 63,4 %. Median duration för CR har ännu inte nåtts; bland dem som uppnådde CR kvarstod remission hos 80 % efter 6 månader och hos 75,3 % efter 12 månader. Man konkluderade att oral behandling potentiellt kan tillhöra ny "standard care", medan publiken poängterade att ordet "potentiellt" kan tas bort. Därefter presenterades fas 1A/B-resultat från KOMET-007, där meninhämmaren ziftomenib i kombination med 7+3-kemoterapi utvärderats vid nydiagnostiserad AML med antingen NPM1-mutation eller KMT2A-rearrangemang. Bland 46 utvärderade patienter sågs CR i 88 % (NPM1m) respektive 83 % (KMT2A-r), och CR/CRi i 94 % respektive 83 %. Behandlingen tolererades väl, utan rapporterade fall av differentieringssyndrom. Resultaten ligger till grund för fortsatt utvärdering i den pågående fas 3-studien KOMET-017.

Två ytterligare fas 1B-studier presenterades med meninhämmarna bleximenib och revumenib i kombination med venetoclax och azacitidin. Bleximenib-studien inkluderade både nydiagnostiserad och r/r-AML med NPM1-mutation eller KMT2A-rearrangemang. Bland nydiagnostiserade patienter uppnåddes CR/CRi i 85 % vid 100 mg jämfört med 62 % vid 50 mg, vilket motiverar vidare utvärdering i fas 3-studien cAMeLot-2. För revumenib-studien inkluderades nydiagnostiserade patienter > 60 år med liknande genetisk profil. Hos 38 utvärderade patienter sågs en ORR på 100 %, med CRc (CR + CRh + CRi) hos 92 % och CR hos 76 %. Majoriteten svarade redan efter första cykeln, och 76 % blev MRD-negativa. Vanliga biverkningar inkluderade differentieringssyndrom (19 %) och QTc-förlängning (44 %), men inga ledde till permanent behandlingsavbrott. En fas 3-studie hos äldre med NPM1m-AML är planerad.

Slutligen presenterades preliminära resultat från TUSCANY-studien där tuspetinib – en bredverkande multikinashämmare – kombinerades med venetoclax och azacitidin hos äldre/sköra patienter med nydiagnostiserad AML. Kombinationen visade god tolerabilitet utan dosbegränsande toxicitet. Bland fyra hittills behandlade patienter uppnåddes MRD-negativ remission efter en behandlingscykel hos en patient med FLT3-WT AML. Ytterligare utvärdering pågår.

Carolín Lindholm, Stockholm

Myelom

I år samlades vi mellan 12–15 juni i ett sommarhett Milano för den 30:e EHA kongressen. Dagarna präglades av prestigefyllda presentationer, pasta, pizza och prosecco med fina kollegor.

Uppdaterade IMS-IMWG klassificeringar för multipelt myelom presenterades av Suzanne Lentzsch (New York, nyligen publicerat Avet-Loiseau H et al. J Clin Oncol 9 June ahead of print). En större förändring var revideringen av definitionen för högrisk multipelt myelom:

1. Translokationerna t(4;14), t(14;16) och t(14;20) betraktas inte längre som högrisk om de förekommer ensamma; de räknas nu endast som högrisk om de förekommer tillsammans med gain/amp1q+ och/eller monoallelisk del1p32. Alltså räknas inte längre 1q+ i sig som högrisk.
2. del(17p) i >20 % av plasmaceller och/eller TP53-mutation (ingen VAF gräns)
3. Biallelisk deletion av 1p32 eller monoallelisk del1p32 med 1q+
4. Förhöjt β 2-mikroglobulin (>5.5) men endast vid normal njurfunktion.

Cecilia Hveding Blimark (Göteborg) presenterade svenska real world data från svenska myelomregistret och visade på förbättrad PFS, relative survival och OS hos NDMM i Sverige. Data från 11103 patienter mellan 2008 och 2024 visade tydligt bättre resultat i den senare perioden för alla åldersgrupper, med bred användning av daratumumab-baserade regimer och underhållsbehandling med lenalidomid. Andelen patienter med $\geq$ VGPR efter induktionsbehandling ökade från 49 % år 2008 till 86 % år 2023 för patienter i åldern 18–70 år, och från 21 % år 2008 till 65 % år 2023 för patienter över 70 år.

Årets kanske mest uppmärksammade data presenterade Sundar Jagannath (New York, S192) som visade långtidsdata från CARTITUDE-1 studien där RRMM behandlats med en enda infusion av Cilta-cel där man nu diskuterar en potentiell bot för RRMM, då median OS i denna hårt behandlade patientgrupp var 60.6 mån. Median uppföljningstid var 60.3 månader, 33% av patienterna (n = 97) var fortsatt progressionsfria efter $\geq$ 5 år utan ytterligare myelombehandling. Detta hos en grupp med tidigare PFS < 6 månader. Långvarig remission kunde ses även hos patienter med högrisk cytogenetik samt extramedullär sjukdom. Inga nya neurologiska biverkningar har kunnat observerats.

Ett potentiellt nytt läkemedel i pipeline presenterades av **Rakesh Popat** (London, S100). En trispecifik antikropp (JNJ-5322) med bindningsdomäner riktade mot BCMA, GPRC5D och CD3 har testats i en fas 1 studie (n = 36). Median uppföljningstid var 8.2 månader. ORR var 86% (hos tidigare BCMA och GPRC5D naiva patienter var ORR 100 %). Median tid till behandlingssvar var kort, 1.2 månader. Biverkningar var bland annat lägre grader av ICANS/ CRS, GPRC5D biverkningar men även infektioner. 4 patienter fick grad 5 biverkningar.

Ola Landgren (Miami, S207) presenterade resultat från ADVANCE studien som visade på förbättrade resultat med D-KRd jämfört med KRd. 306 patienter med NDMM randomiserades 1:1 till att få 8 cykler (28-dagarscykler) av antingen DKRd eller KRd. MRD-negativitet var högre i gruppen som fick behandling med DKRd jämfört med gruppen som fick KRd (59 % vs 33 %). Vid en medianuppföljning på 31.2 månader var andelen patienter som var progressionsfria 92 % i DKRd-gruppen jämfört med 83 % i KRd-gruppen. Inga nya säkerhetsrisker identifierades.

På Late breaking abstract sessionen presenterade **Shaji Kumar** (Rochester, LB4001) fas 2 studien RedirecTT-1, där trippelklass-exponerade RRMM (n = 90) med extramedullär sjukdom behandlades med en kombination av talquetamab (GPRC5D) och teclistamab (BCMA). Efter en medianuppföljningstid på 12.6 månader uppnåddes ORR av 79 %, där 52 % nådde CR eller bättre. Effekten var hög även hos patienter med tidigare CAR-T- eller bispecifik antikroppsbehandling. Behandlingen visade lovande 9-månaders data där 75 % bibehöll sitt behandlings-svar, 64 % var progressionsfria och OS 80 %. De flesta biverkningar var av grad 1–2 (CRS, hud, smak, naglar). Allvarliga infektioner (grad 3-4) skedde främst under de första 6 månaderna.

Stort tack för stipendiet!

Yen Phuong La, Lund

Sicklecellanemi och genterapi – vilken patient, vilken metod och när?

Jag har träffat många vuxna patienter med sicklecell sjukdom men aldrig lotsat dem till stamcellstransplantation (SCT) eller genterapi. För 10 år sedan var frågan en utopi när jag pratade med mina patienter - numera en realitet. Resultaten för stamcellstransplantation förbättras och genterapi med

CRISPR/Cas9-teknik är nu tillgängligt i Danmark och i maj skickades ansökan till TLV för bedömning av den EMA-godkända produkten exagamglogene autotemcel. Parallellt pågår på Karolinska studier att utveckla en egen genterapimetod, och säkert på andra håll med.

Med entusiasm och stor förväntan deltog jag i debatten i den amfiteaterliknande salen där fransyskan prof **de Montalembert** argumenterade för genterapi och nederländaren dr **Nur** argumentera för SCT. Debatten modererades av en patientföreträdare, ms **Leah**, och prof **Kattamis** från Grekland.

Idag saknas konsensus kring kurativa behandlingar. Bidragande till de är att resultaten för vården av barn är väldigt bra, nästan alla med sjukdomsmodifierande behandling överlever till vuxen ålder. Därtill har vi bristande randomiserade kontrollerade studier för att identifiera kort och långsiktiga vinster och risker av kurativa behandlingar.

Patientföreträdaren återgav att vi har en ojämlik tillgång till behandlingar i världen, och att patienter lever under stress. Patienter önskar transparent data, meningsfulla och patientcentrerade effektmått i studier inkluderande livskvalité och långtidsdata på säkerhet.

Idag är förekomst av HLA-matchat syskon ett exklusionskriterium vid genterapistudier då resultaten här är mycket bra vid SCT. Att hitta en HLA-matchad syskondonator görs i cirka 18 % av transplantationsfallen. Så om man inte hittar en syskondonator så har man utanför studier matchad obesläktad (MUD) eller en haplo-identisk stamcellstransplantation (haploSCT) att välja emellan. Vid MUD hittar man en donator hos ca 16 % och åtminstone hos barn presenterades resultat som indikerade på avsevärda risker (PMID 27625358): graft-rejection rate på cirka 10 %, event free survival vid 1 år cirka 76 % med en kumulativ incidens på kronisk GVH på 62 % varav 38 % med extensiv form. HaploSCT lyftes fram ha mycket bra resultat för vuxna men generellt sett icke-tillfredsställande resultat avseende graft failure hos barn (PMID 38493482). HaploSCT begränsas ibland av anti-HLA-antikroppar (10 %), och man såg i studien en infektionsrelaterad mortalitet på 7 %, moderat till svår kronisk GVH vid ett år 10 % och en event free survival på 68 % respektive 95 % för barn respektive vuxna.

Vid genterapi adderar man en ny gen eller modifierar sekvensen på en gen. Utifrån studieresultat är

mobiliseringen av stamceller inte alltid framgångsrik, 19 % lyckades inte slutföra behandlingen i fas III studien med exagamglogene autotemcel. HbS blod späds ut men hemolys kvarstår med genterapi: och vad är de långsiktiga konsekvenser på organ av det? De idag använda genteknikerna använder sig av myeloablativ konditionering. För barn verkar resultaten med haploSCT contra genterapi relativt sämre än hos vuxna. Aplasifasen är kortare vid genterapi. Data på effekt vid genterapi är imponerande. Även med genterapi finns risk för GvH och busulfanexponeringens risker. Icke-genotoxiska konditioneringar är också under utveckling. Bland annat nämndes uppdaterade data från genterapistudie med baseditering av HBG1/2 promotorn och icke-genotoxisk konditionering, BEAM-101, där effekten var imponerande, färre mobiliseringskuror behövdes, effektiv tillverkning av viabla celler och inga smärtekriser post-engraftment.

När det gäller livskvaliteten är mindre känt. En del patienter med lyckad SCT, med normaliserat Hb, har kvarstående trötthet. Ett argument för haploSCT är att även här ändras protokollen, t.ex minskas GvH med post-SCT cyklofosamid och non-myeloablative tekniker testas (vilket inte än verkar göras för genterapi i samma utsträckning). Myeloablative tekniker framställdes mer toxiska för tonåring och vuxna. Och även vid genterapi föreligger några procent behandlingsrelaterad mortalitet. Risker med off-target påverkan med genterapi är ej helt klarlagd. Prisfrågan är komplex men att genterapi idag är mycket dyrare är odiskutabelt.

Mentimeteröstningens fördelning avseende vilken teknik som publiken föredrog, SCT eller genterapi, ändrades förhållandevis lite efter debatten.

Christian Kjellander, Stockholm

Systemisk mastocytos

Alberto Orfao (Salamanca) förärades med EHA Research Excellence Award för sitt arbete att studera mycket små kloner av hematopoetiska celler, då med systemisk mastocytos (SM) som modellsjukdom. En stor del av arbetet baseras på användande av den s.k. Super-RCA metoden. En metod som möjliggör detektion av extremt små muterade kloner. I fallet SM innehållande mutation i KIT(D816V) som ses hos en stor majoritet av patienterna, oftast dock med extremt låg VAF i benmärgen. Metoden med Super-RCA är f.ö. framtagen av prof. **Ulf Landegren**'s grupp på Uppsala univer-

sitet. **Johannes Lübke** (Mannheim) presenterade ett uppdaterat risk-score (MARS-R) vid avancerad mastocytos, anpassat för riskvärdering av patienter behandlade med tyrosinkinashämmare (midostaurin eller avapritinib), en utveckling av MARS-score som i Sverige rekommenderats tidigare. MARS-R är baserat på ålder, kön trombocyt- och monocytvärde, hudengagemang samt förekomst av mutationer i ASXL1, RUNX1 och SETBP1. Från samma centrum i Mannheim presenterade **Johanna Schwaab** en genomgång från det tyska mastocytosregistret på totalt 79 patienter med avancerad systemisk mastocytos som behandlats med midostaurin, den enda

idag tillgängliga tyrosinkinashämmaren för denna patientgrupp i Sverige. Man såg där kvarstående respons på doser av midostaurin mellan 50 och 100 mg två gånger/dag, vilket är av värde då få patienter tål fulldos (100 mg två gånger/dag) p.ga. gastro-intestinala biverkningar. Ett budskap var också observationen att 14 % av patienterna upplevde besvärande "rebound"-fenomen med trötthet, ödem, pleuraeffusion och diarréer vid utsättande, varför man rekommenderar långsam uttrappning med kortisonskydd.

Mattias Mattsson, Uppsala

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:



BLINCYTO®
(blinatumomab)

08-695 11 00. www.amgen.se

AMGEN

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. Cytokinfriättningsyndrom. 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

Svenska presentationer på EHA i Milano

*Jag var själv inte på plats i Milano eftersom jag precis varit på ASCO. Med eminent hjälp av **Lovisa Wennström** hoppas jag att de flesta forskare kommit med i denna rapport. Jag ber som vanligt om ursäkt om vi missat just din presentation. EHA:s hemsida är under all kritik när det gäller att söka exempelvis på ett land. Glädjande att se svenska forskare som Sofie Degerman, Göran Karlsson och Richard Rosenqvist som föreläsare på educational och working group sessions, 8 svenska moderatorer av olika sessioner, och Eva Hellström-Lindberg som deltagare i paneldebatt.*

Akut leukemi

Ariana Caldéron (Lund) studerar KMT2A::AFF1-onkofusion som är associerad med ALL hos spädbarn, en aggressiv sjukdom med dålig prognos. Arbetet syftade till att ge insikter i den preleukemiska fasen av KMT2A::AFF1 genom att använda en ny Cre-inducerbar murin modell. Onkofusionen studerades in utero. Vid KMT2A::AFF1-induktion i embryonala HSPC:er skedde en expansion av en CD24+ PreProB-progenitor-subgrupp. Denna population var unik för KMT2A::AFF1-induktion i embryonala HSPC:er och observerades inte vid initiering hos mer engagerade lymfoida progenitorer, inte heller efter postnatal induktion i HSPC:er. Den embryonala CD24+ PreProB-populationen uppvisade härstamningsplasticitet, avvikande långsiktig engraftmentförmåga och patogena egenskaper som överensstämde med preleukemiska stamceller. Encellstranskriptomik avslöjade ett distinkt molekylärt program med uppreglering av KMT2A::AFF1-målgener och stamcellsgener som Hlf och Mecom (Evi1), medan gener associerade med immunprocesser var nedreglerade i linje med den premaligna fenotypen. Signaturen kunde översättas till humana KMT2A::AFF1-patienter och CD24 har identifierats som ett potentiellt terapeutiskt mål vid cancer.

Emma Lennmyr (Uppsala, PF1289) belyser att i takt med att prognosen vid akut leukemi förbättras blir longitudinella patientrapporterade utfall (PRO) av växande betydelse. Med början 2014 startades en prospektiv studie där patienterna erbjöds att svara på ett digitalt eller pappersformulär. Syftet med denna delstudie var att bedöma depressiva symtom fyra år efter leukemidiagnosen, 474 patienter (52 %) inkluderades i studien. Fyra år efter diagnosen deltog

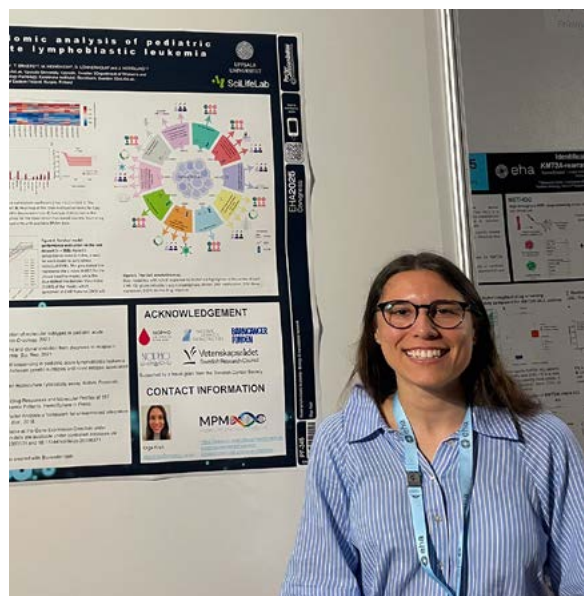
fortfarande 207 patienter och inkluderades i denna delstudie. Fyrtio patienter hade diagnostiserats med ALL, 167 med AML, 89 var män och 78 kvinnor. Medianåldern vid initial inkludering var 59 år (intervall 21-80 år). Frekvensen av allogent HSCT i CR1 var 51 %. En PHQ-8-poäng på ≥ 10 som tyder på depression rapporterades hos 13 % av patienterna utan signifikanta skillnader mellan leukemidiagnos eller kön. Hos yngre patienter (< 65 år) hade 17 % en hög PHQ-8, jämfört med 8 % hos äldre patienter ($p=0,058$). I kohorten hade 32 (15 %) patienter ett återfallsdatum rapporterat och av dessa rapporte-



rade sju (22 %) ett högt PHQ-8 (ns mot inget återfall). Endast 19 % av patienterna med högt PHQ-8 behandlades med antidepressiva läkemedel. Ekonomiska svårigheter (att inte ha pengar för en oväntad kostnad på 720 euro) var vanligare hos yngre patienter (<65 år vid tiden 4 år efter diagnos) än hos äldre patienter; 25 % mot 8 % ($p=0,002$). Oavsett åldersgrupp var ekonomiska svårigheter starkt associerade med PHQ-8 ≥ 10 ; 49 % mot 5 % ($p<0,001$). Bland yngre patienter var ekonomiska svårigheter och återfall associerade med hög PHQ-8, medan endast ekonomiska svårigheter återstod för äldre patienter. Allogen HSCT eller att bo ensam hade ingen signifikant inverkan för någon av åldersgrupperna. Ekonomiska svårigheter var också associerade med sämre OS och förblev signifikant i uni- och multivariabel Cox-regression tillsammans med ålder och kön, medan hög PHQ-8 och allogen HSCT inte gjorde det. Detta belyser att patienter i arbetsför ålder med akut leukemidiagnos kan vara sårbara och i behov av bättre stöd från samhället, även i ett land med ett fullt finansierat hälso- och sjukvårdssystem som Sverige.

Olga Krali's (Uppsala) studie syftade till att bedöma hur multiomiska fenotyper påverkar läkemedelsresponser ex vivo och deras samband med patientresultat vid pediatrik BCP-ALL. Multi-Omics Factor Analysis (MOFA) användes för att integrera epigenomiska (DNA-metyleringsmatriser), transkriptomiska (RNA-sekvenserings) och ex vivo läkemedelsresponsdata från 1231 behandlingsnaiva BCP-ALL-prover. MOFA identifierade signaturuppsättningar som representerar viktiga aspekter av det integrativa molekylära landskapet, benämnda korsmodala element (CME). Tio integrativa CME identifierades, var och en definierad av distinkta molekylära interaktioner och berikade biologiska vägar relaterade till ALL-utveckling, cellreglering, metabolism och läkemedelsrespons.

Intermodal interaktionsanalys avslöjade DNA-metyleringssignaturer som stratifierade patienter med lågriskcytogenetik i två undergrupper med signifikant olika återfallsfri överlevnad (log-rank-test $p = 0,041$). Dessutom förbättrade införandet av CME-härledda signaturer i överlevnadsmodeller den prediktiva prestandan hos den kliniska riskstratifieringsmodellen vid diagnos, vilket underströk det additiva värdet av multiomics-data vid prognostik av BCP-ALL.



Carl Sandén (Lund, S127)

hade en muntlig presentation som identifierar SLAMF6-uppreglering som en ny och vanlig immunförsvarsmekanism vid AML, och visar att en blockerande antikropp mot SLAMF6 inducerar ett starkt anti-leukemiskt T-cellsvar. En omfattande antikroppsscreening på primära primitiva CD34+CD38- AML-celler

och friska hematopoetiska stam- och progenitorceller utfördes för att identifiera avvikande uttryckta ytproteiner. SLAMF6 framträdde som en toppkandidat och validerades i 50 primära AML-prover över alla större genetiska subtyper. SLAMF6:s roll i att undvika immunförsvarsprocesser klargjordes genom CRISPR/Cas9-knockout-experiment i flera AML-modeller.

SLAMF6 visade sig uttryckas avvikande i 60 % av AML-fallen över olika genetiska subtyper men saknas på friska hematopoetiska stam- och progenitorceller. Utslagning av SLAMF6 med CRISPR/Cas9 gjorde AML-celler mottagliga för T-cellsmediert avdödning. I överensstämmelse med denna me-

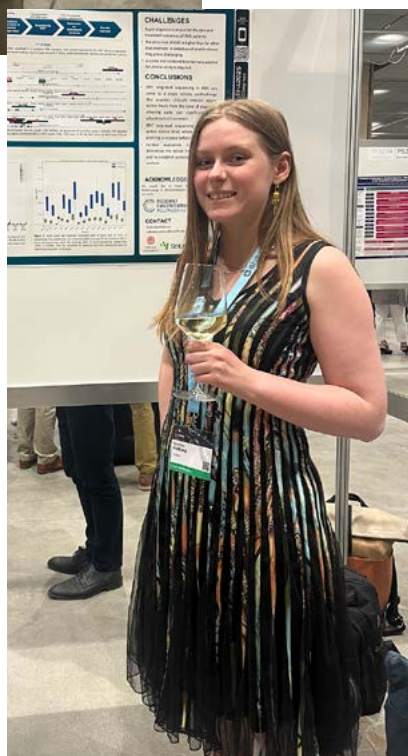
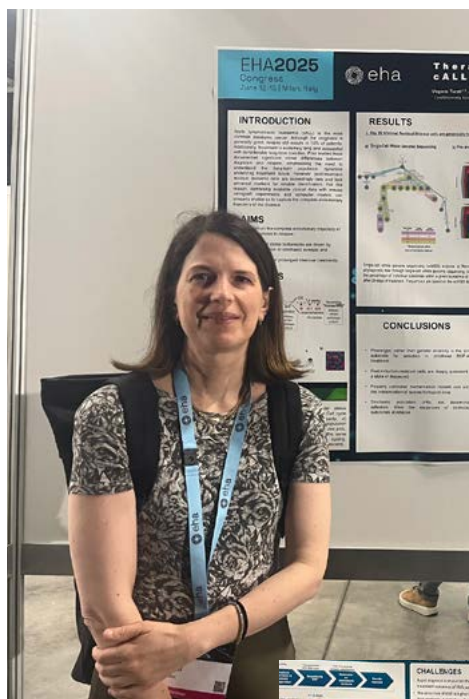
kanism noterades att AML-patienter som uttryckte SLAMF6 uppvisade snedvridna T-cellspopulationer berikade med naiva celler. Gruppens SLAMF6-blockerande antikropp, TNC-1, störde SLAMF6:s immunsuppressiva roll och inducerade ett potent anti-leukemiskt T-cellsvar både in vitro och i humaniserade AML-musmodeller, samtidigt som normala hematopoetiska stam- och progenitorceller skonades. Denna studie etablerar alltså SLAMF6 som en ny immunkontrollpunkt vid AML och avslöjar en tidigare okänd immunförsvarmekanism. Den SLAMF6-blockerande antikroppen TNC-1 representerar en lovande terapeutisk strategi som kan återuppliva T-cellsimmuniteten vid AML.

Virginia Turati (Lund, PS1331) fokuserar på cALL, den vanligaste pediatrika cancerformen. Även om prognosen generellt sett är god, är återfall som förekommer hos upp till 10 % av barnen fortfarande den främsta orsaken till cancerrelaterade dödsfall i barndomen. Tidigare studier har dokumenterat signifikanta klonala skillnader mellan diagnos och återfall, vilket betonar behovet av att förstå den långsiktiga populationsdynamiken som ligger bakom behandlingsmisslyckanden. Emellertid är kvarvarande leukemiceller efter behandling extremt sällsynta och således svårstuderade. Genom att kombinera tillgängliga kliniska data med xenograftexperiment på möss och datormodeller vill gruppen på ett unikt sätt fånga sjukdomens fullständiga evolutionära utveckling. Denna tvärvetenskapliga metod visar att medan återfallande leukemier i allmänhet domineras av en enda diagnostisk subklon eller dess avkomma, varierar identiteten hos denna dominant klon. Denna variation indikerar att sk stokastiska svep, snarare än strikt deterministiskt urval, styr klonal evolution. Mekanistiskt förstärks även blygsamma fitnessskillnader mellan

subkloner av en grundareffekt när behandlingsinducerad djup vila endast lämnar ett fåtal överlevande celler, vilket gör den kvarvarande populationen mycket sårbar för slumpmässiga fluktuationer. I huvudsak driver den klon som först vaknar upp igen av en slump återfall, även om andra subkloner har små fördelar. Dessa fynd utmanar paradigmen att genotyp ensam diktar återfall. Resultaten kan förklara varför nuvarande protokoll kräver upprepade, intensiva behandlingar: eftersom återfall är ett sannolikhetsspel måste behandlingen administreras upprepade gånger för att sammanfalla med det slumpmässiga återuppvaknandet av kvarvarande celler. Även om denna metod är effektiv på kort sikt medför den långsiktig toxicitet och minskad livskvalitet. Nya strategier som selektivt riktar in sig på det genotyp-agnostiska vilande celltillståndet kan i slutändan leda till protokoll som är mindre skadliga på lång sikt för barn med cALL.

Rebecka Östlund (Uppsala, PF1324) undersöker om tillämpningen av Oxford Nanopore Technologies (ONT) long-read-sekvensering (LRS) kan övervinna utmaningen med snabb diagnostik och fungera som en enda metod för tillförlitlig identifiering av åtgärdbara mutationer i AML, oberoende av typen av avvikelse. Man designade en amplikon-

LRS-baserad panel (15 amplikoner på cirka 3 kb, intervall 2161-3495 bp) med Primer3Plus med hjälp av en multiplex-PCR-metod, som täcker regioner av intresse i TP53 (exon 2-10), FLT3 (exon 13-15, 20), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 3-5) och NPM1 (exon 11). Tio prover från patienter med olika hematologiska sjukdomar inklusive AML, med totalt 19 tidigare kända varianter detekterade av en short-read sekvenseringsbaserad



panel har analyserats hittills. Variantallfrekvenserna (VAF) varierade; TP53 (n = 11) VAF 6-77 %; NMP1 (n = 3) VAF 39-48 %; IDH1 (n = 1) VAF 9 %; IDH2 (n = 1) VAF 9 %; FLT3 TKD (n = 2) VAF 25-39,9 %; och FLT3 ITD VAF 31 %. Variantbestämning efter 24 timmars sekvensering identifierade alla kända varianter inklusive FLT3 ITD. Preliminära data tyder således på att ONT LRS vid AML kan fungera som en enda tillförlitlig metod som ger kliniskt relevanta resultat inom några timmar från diagnostillfället, vilket möjliggör tidig riskstratifiering och justering av behandling. Dessutom skulle den kunna tillämpas inom kliniska

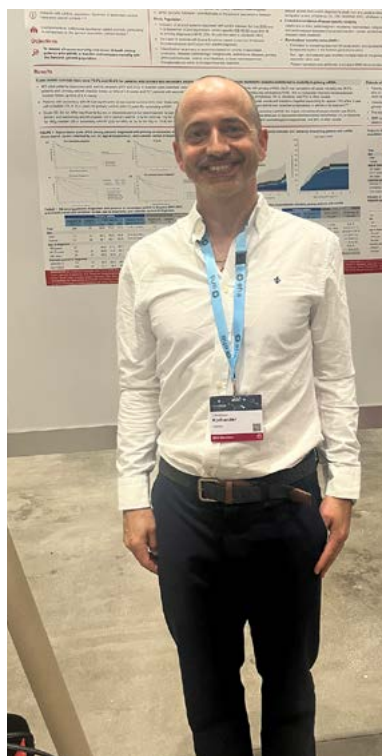
prövningar inte bara för AML utan även för andra hematologiska maligniteter för snabb genetisk profilering före stratifiering.

Anemi

Christian Kjellander

(Stockholm, PS2195) presenterade dödlighet av alla orsaker och dödsorsak bland patienter med wAIHA i Sverige och jämför dödligheten med den svenska befolkningen i allmänhet. 401 patienter diagnostiserade med wAIHA

identifierades, varav 264 hade primär och 137 hade sekundär wAIHA. Bland patienter med primär wAIHA var 1-års OS 87 % och median OS var 11,4 år, OS skilde sig inte signifikant mellan kön eller diagnosperiod. Den kumulativa totalmortaliteten över 5 år var 30 %, varav 11 % av denna mortalitet hänfördes till AIHA, 14 % till hjärtinfarkt/cerebrovaskulär sjukdom/hjärtarytmi, 5 % till infektioner och 70 % till andra orsaker. Patienter med primär wAIHA uppvisade högre mortalitet jämfört med befolkningen (SMR: 2,2); även utan underliggande sjukdomar som driver mortalitet bland patienter med sekundär wAIHA. Denna överrisk gäller för alla analyserade subgrupper och SMR var högst för patienter som diagnostiserades med wAIHA vid yngre ålder. Bland patienter med sekundär wAIHA var 1-års OS 82 %



och median OS var 4,2 år, OS skilde sig inte signifikant mellan kön eller diagnosperiod. Den kumulativa totala mortaliteten över 5 år var 55 %; 6 % av denna mortalitet hänfördes till hjärtinfarkt/cerebrovaskulär sjukdom/hjärtarytmi, 4 % till infektioner, 64 % till solida cancerformer och hematologiska maligniteter och 26 % till andra orsaker. Patienter med sekundär wAIHA uppvisade också högre mortalitet jämfört med befolkningen (SMR: 3,9). Denna överrisk gäller för alla analyserade subgrupper och SMR var högst för patienter som diagnostiserades med wAIHA vid yngre ålder. Dessa resultat bekräftar ett

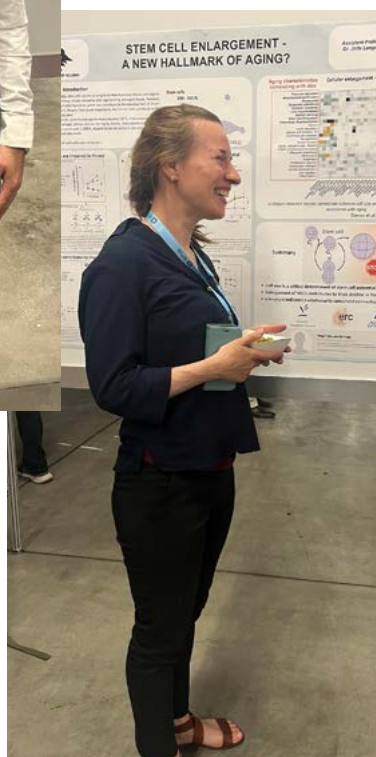
fortsatt behov av utveckling av säkrare och mer effektiva behandlingar för att förbättra överlevnadsresultaten vid wAIHA.

Hematopoes

Jette Lengefeld (Stockholm, PF1123) intresserar sig för åldrande. När vi blir äldre förlorar våra stamceller denna replikationsförmåga och vi blir mer mottagliga för sjukdomar. Trots stamcel-

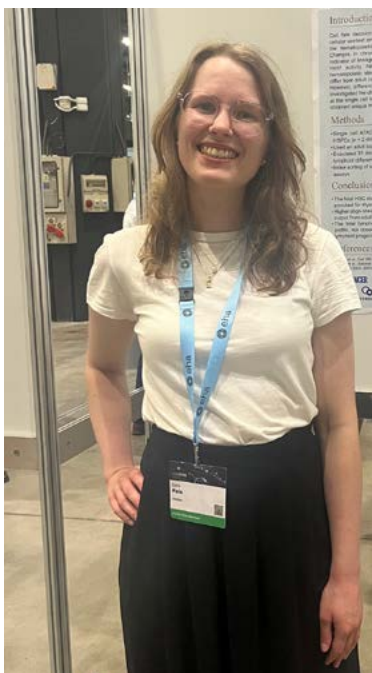
lernas viktiga roll har det varit oklart hur de blir dysfunktionella med åldern och om denna process kan reverseras. Det är känt att celler investerar mycket i att reglera sin storlek. Ändå har det förblivit oklart varför noggrann storlekskontroll är så viktig. En anmärkningsvärd egenskap hos stamceller är deras lilla storlek, där mänskliga HSC:er bara mäter 7 µm i diameter. Huruvida en liten storlek är viktig för

stamcellsfunktionen var inte känt. Studien finner att HSC:er förstoras under förhållanden som är kända för att minska stamcellsfunktionen. Denna minskade funktion hos stora HSC:er beror på minskad proliferation. Att förhindra HSC-förstoring eller att minska stora HSC:er i storlek förhindrar förlusten av stamcellspotential under förhållanden som orsakar stamcellsutmattning. Gruppen visar också



att murina och mänskliga HSC:er förstoras under åldrandet, och att förhindra denna åldersberoende förstoring förbättrar HSC-funktionen. Slutsatsen blir att liten cellstorlek är viktig för stamcellsfunktionen in vivo.

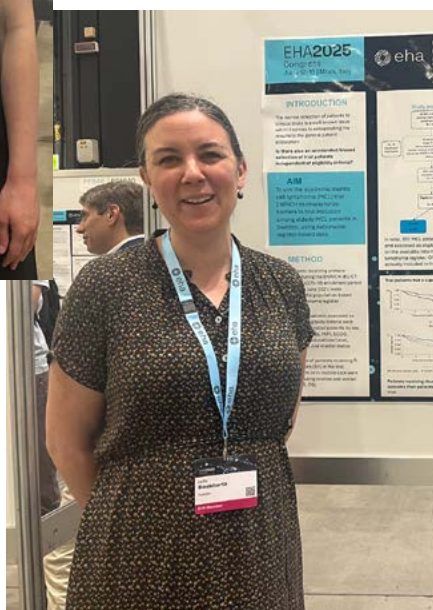
Sara Palo (Lund, PS2101) har analyserat fetala hematopoetiska progenitorceller som har visat sig vara mer oligopotenta än vuxna benmärgsmotsvarigheter på funktionell nivå. Huruvida ontogenirelaterade skillnader i linjepriming eller plasticitet kan ses på kromatinnivå är dock fortfarande i stort sett utforskat och kan ha implikationer för initieringen av leukemi hos barn, vilket är känt för att inträffa i livmodern. Arbetet utforskade kromatinlandskapet i mänsklig fosterlever under första trimestern med hjälp av single cell Assay for Transposase-Accessible Chromatin (ATAC)-seq. Tillgängligheten av gen- och transkriptionsfaktor (TF)-motiv i nästan 14 000 CD34+-celler studerades, inklusive hematopoetiska stamceller (HSC) och det tidiga progenitorkompartimentet. Man fann att differentiering till lymfoida och myeloida progenitortillstånd huvudsakligen involverade ökad tillgänglighet av TF-motiv, med mycket få motiv som uppvisade signifikant minskad tillgänglighet jämfört med HSC. Dessutom hade den lymfoida banan co-tillgänglighet av myeloidassocierade TF-motiv. Vid jämförelse med vuxen benmärg fann man att den myeloida signaturen var högre i fostrets lymfoida linje, vilket indikerar ökad härstamningsplasticitet på kromatinnivå i tidig utveckling. Vid jämförelse av fetala och vuxna HSC:er påvisades en anrikning av megakaryocyt- och myeloidassocierade TF-motiv hos vuxna, av vilka många också verkar vara upptagna av sina motsvarande TF i högre grad än hos fostermotsvarigheter. Dessa utvecklingsmässiga



skillnader i kromatintillgänglighet kan spela en viktig roll för att förstå medfödda blodsjukdomar och ursprunget till pediatrik leukemi.

Lymfom

Leila Boukharta (Uppsala, PS1880) har studerat MCL-patienter som fick primärbehandling mellan dec 2017 och juni 2021 (motsvarande ENRICH-inklusionsperioden i Sverige). För att beskriva potentiella hinder för inklusion bland annars kvalificerade patienter jämfördes inkluderade och icke-inkluderade patienter efter kön, ålder, sjukdomsstadium, MIPI, ECOG, sjukhustyp, utbildningsnivå, komorbiditeter och civilstånd. Totalt identifierades 349 MCL-patienter, 60 år eller äldre, som påbörjade primärbehandling under inklusionsperioden, varav 209 (60%) patienter bedömdes vara berättigade till ENRICH baserat på tillgänglig information. Av dessa ingick endast 68 patienter i studien. Bland inkluderbara patienter var högre ålder, högre MIPI och dålig prestationsstatus (ECOG) associerade med lägre odds för att inkluderas i studien (ålder >75 år kontra 60-75 år OR 0,64; högre MIPI vs. låg/mellanliggande OR 0,37, högre ECOG 1+ vs 0 OR 0,18). Patienter



som primärt diagnostiserades på ett universitetssjukhus hade en dubbelt ökad chans att bli inkluderade jämfört med icke-universitetssjukhusdiagnostiserade patienter. Inkluderade patienter hade ett bättre resultat än de som inte inkluderades, OS HR 0,52. Patienter som behandlades med BR inom stu-

dien hade ett bättre resultat än de som behandlades utanför studien, OS HR 0,46. Sambandet försvagades efter justering för ålder, kön, ECOG och stadium, HR 0,78, vilket indikerar att urvalsmekanismerna delvis förklarar den prognostiska skillnaden. Trots ENRICH-studiens breda inklusionskriterier var hindren för studieinkludering betydande. Patienter som ingick i ENRICH-studien hade ett signifikant bättre resultat av behandling. Dessa resultat understryker

behovet av att minska hindren för deltagande i studier för att säkerställa rättvis tillgång och bredare generaliserbarhet av resultaten.

Mats Jerkeman (Lund, PF880) ställde frågan om MCL är en botbar sjukdom? Denna studie undersökte långtidsöverlevnad, återfallsmönster och den botande potentialen hos alla patienter som behandlades i de nordiska MCL2- och MCL3-studierna. I dessa studier fick tidigare obehandlade MCL-patienter i åldern <65 år första linjens rituximab, alternerande högdos cytarabin och maxi-CHOP och högdos kemoterapi med autolog transplantation. 319 patienter inkluderades i de två studierna (medianålder 57 år, 76 % män). Vid medianuppföljning på 18 år var 119 patienter (37 %) i CR1 vid sin senaste registrerade uppföljning, varav 20 (17 %) hade blastoid MCL och två (1,7 %) en TP53-mutation vid diagnos. Totalt dog 189 patienter (59 %) under uppföljningen. Jämfört med den allmänna befolkningen var den totala RS efter 10, 15 och 20 år 0,66, 0,57 och 0,48. Detta mönster var konsekvent över kön och MIPI-score. Bland patienter i åldern <50 år vid diagnos (n = 55) sågs emellertid en platå i RS efter 10 år, vilket tyder på statistisk bot i denna undergrupp. Patienter i CR1 fortsatte att ha en liten överdödlighet jämfört med den allmänna befolkningen. 5-års RS för alla patienter i CR1 vid 5, 10 och 15 år var 0,93, 0,96 respektive 0,90. Återfallsfrekvensen minskade över tiden, från 6,55 per 100 patientår vid 5 år till 4,00 vid 10 år och 3,07 vid 15 år. Den kumulativa incidensen av återfall vid 5, 10, 15 och 20 år var 35, 47, 53 % respektive 59 %. I denna utökade uppföljning förblev en av tre MCL-patienter i CR1, vilket tyder på klinisk bot, men överlevnaden förblev sämre jämfört med den allmänna befolkningen. Däremot hade patienter i åldern <50 år vid diagnos en platå i RS efter 10 år, vilket tyder på ingen överdödlighet (statistisk bot). Den ihållande remissionen hos många patienter och det faktum att yngre patienter inte hade någon överlevnadsnackdel längre än 10 år jämfört med den allmänna befolkningen är uppmuntrande,

vilket väcker hopp om att en andel av MCL-patienter kan anses botade.

Mats har också medverkat i två studier av MCL patienter i UK, Frankrike och Sverige. I den första studerades högrisk MCL patienter (Smith, PF890). I de 3 länderna identifierades totalt 2100 patienter som fått förstalinjens behandling (1L), av vilka 1029 hade HR MCL. ORR i 1L var 55,8, 64,9 respektive 71,0 %. Vid en medianuppföljning på 7,4, 1,5 och 2,4 år var median EFS/OS 0,6/1,7 år i Storbritannien, 1,2/2,1 år i Sverige och 2,8 år/ej uppnått i Frankrike. Sämre resultat sågs

i andra linjen, med median EFS $\leq 0,5$ y trots ibrutinib $\pm$ R-användning, vilket tyder på ett behov av mer effektiv terapi hos patienter med HR MCL i 1L.

I den andra studien (Cheminant, PS1882) studerades behandlingsnaiva MCL patienter. Totalt fick 1983 patienter med MCL (UK, n = 474; Sverige, n = 1214; Frankrike, n = 295) 1L behandling. De flesta var i åldern ≥ 65 år och baslinjeegenskaperna var jämförbara mellan kohorter. I 1L behandling fick de flesta patienter kemoimmunoterapi (CIT). Bland högintensiva regimer till patienter i åldern <65 år var den vanligaste i alla länder högdos cytarabin (HD AraC) $\pm$ R. De vanligaste icke-högintensiva regimerna

till patienter i åldern ≥ 65 år var bendamustin (B) $\pm$ R i Sverige och Frankrike; ingen speciell regim av icke-hög intensitet var dominerande i Storbritannien. Totalt bland patienter som fick 1L varierade ORR från 65,0 till 83,6 %, median PFS (mPFS) från 2,5 till 4,5 år och median OS (mOS) från 2,9 år till inte nådd mellan länderna. I 1L var den totala behandlingseffektiviteten bättre bland patienter i åldern <65 år jämfört med de som var ≥ 65 år där effektiviteten varierade beroende på CIT-typ. I 2L var ibrutinib $\pm$ R den vanligaste behandlingen i Storbritannien (47,1%) och Frankrike (55,6%), medan B $\pm$ R var den vanligaste 2L behandlingen i Sverige. Bland patienter som fick 2L behandling varierade ORR från 34,9 % till 55,8 %, mPFS var $\leq 0,8$ år och mOS var $\leq 2,1$ år över länderna. Således tyder även dessa data på att mer effektiv behandling bör ges i 1L.



Ingrid Lundahl (Stockholm, PS2270) har genomfört en retrospektiv, singelcenterstudie i syfte att undersöka risken för återkommande ventrombos inom två år från den första episoden hos patienter med lymfom och dess samband med faktorer som lymfomtyp. Studiekohorten inkluderade vuxna patienter med lymfom och VTE som behandlades vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sverige, 2004 - 2020. Totalt diagnostiserades 208 patienter med lymfom med en VTE-händelse (91 (43,8 %) PE, 106 (51,0 %) DVT och 11 (5,3 %) båda) under studieperioden. Återkommande VTE inom två år inträffade hos 39 (18,8 %) patienter, trots att 22 (56,4 %) behandlades med antikoagulantia vid tidpunkten för återkommande trombos. De flesta patienter med återkommande VTE hade aggressivt B-cellslymfom (n = 26 (66,7 %), medan 7 patienter (17,9 %) hade T/NK-cellslymfom, 2 (5,1 %) Hodgkin-lymfom och 4 (10,3 %) indolenta lymfom. När endast aggressiva lymfom inkluderades i analysen fanns en trend mot ökad risk för återkommande och kortare tid till återkommande VTE. Manligt kön var associerat med lägre risk för återkommande VTE (HR 0,41, p=0,04) och längre tid till återkommande VTE (HR 0,49, p=0,05). Övåntat var ålder över 75 år associerad med minskad risk (OR 0,14 p=0,02) och längre tid till återkommande VTE (HR 0,16, p=0,02), vilket kan förklaras av högre dödlighet. Återkommande VTE inom två år efter en första tromboembolisk händelse är således vanligt hos patienter med lymfom, vilket tyder på behovet av långvarig antikoagulantabehandling utan att minska dosen hos patienter med riskfaktorer såsom särskilda lymfomsyptyper.

Weicheng Ren (Stockholm) studie syftar till att definiera kliniskt relevanta genetiska subtyper av FL med hjälp av helgenom- och transkriptomsek-

venseringsdata i kinesiska FL-prover (n = 131). För att validera dessa subtyper tillämpades samma metod på en oberoende västerländsk FL-kohort (n = 227) med tillgängliga WGS-data. Tre distinkta genetiska subtyper av FL identifierades. C1 som karaktäriserades av frekventa BCL6-translokationer och mutationer i NOTCH-, NF- κ B- och immunundvikande vägar. C1-tumörer var associerade med gynnsam prognos och uppvisade en berikad inflammatorisk tumörmikromiljö. C2 som definierades av en hög frekvens av BCL2-translokationer och mutationer i kromatinmodifierande gener, inklusive

CREBBP, KMT2D och EZH2. Denna subtyp uppvisade egenskaper av germinal center B-cellsliknande DLBCL. C3 som associerades med dålig prognos. C3-tumörer saknade BCL2/BCL6-translokationer men uppvisade en hög belastning av copy number variation-drivna förändringar. Resultaten avslöjar den molekylära heterogeniteten hos FL och etablerar kliniskt relevanta genetiska subtyper med distinkta biologiska och prognostiska egenskaper. Dessa resultat har potentiella implikationer för individualiserad behandling och klinisk prövningsdesign, och kan vägleda behandlingsbeslut baserade på subtypspecifika sårbarheter.

Wen Zhong (Stockholm) har undersökt mekanismerna för Ibrutinib- och Venetoklax-resistens vid MCL, såväl som rollen för ROR1-receptorn och en ROR1-småmolekylhämmare KAN571C i MCL-celler med inducerad Ibru- och Ven-resistens. Var och en av resistensmodellerna visade signifikant lägre cytotoxicitet

vid behandling med varje läkemedels-/läkemedelskombination (Ibru, Ven och Ibru+Ven) jämfört med naiva JEKO-1-celler. Även om KAN571C inducerade cytotoxicitet mot naiva JEKO-1-celler, var dess cytotoxicitet signifikant högre för Ven-resistenta och Ibru+Ven-resistenta JEKO-1-celler jämfört med de naiva cellerna (p<0,0001). Dessutom uppvisade KAN571C signifikant högre cytotoxicitet jämfört med Ven i Ibru-resistenta JEKO-1-celler (p < 0,0001). KAN571C-inducerad celldöd åstadkoms genom klyvning av caspase 3 och PARP. Den inducerade Ven-resistensen var associerad med uppreglerad



ROR1-fosforylering vid TK-domänen. En ökad nivå av p-AKT finns i lbru-, Ven- och lbru+Ven-resistenta cellinjer jämfört med naiva JEKO-1. Behandling med 500 nM KAN571C minskade signifikant p-ROR1 vid TK-domänen i Ven- och lbru+Ven-resistenta JEKO-1-celler ($p < 0,05$). En trend av ROR1-defosforylering finns också i lbru-resistenta celler efter KAN571C-behandling. Dessutom hämmade KAN571C signifikant uttrycket av p-PI3K i både Ven-resistenta och lbru+Ven-resistenta JEKO-1-celler ($p < 0,05$). KAN571C-behandling nedreglerade signifikant AKT, p-AKT, AXIN och β -catenin i lbru-, Ven- respektive lbru+Ven-resistenta cellinjer, jämfört med naiva JEKO-1-celler. Baserat på dessa data dras slutsatsen att ROR1-hämmare bör undersökas vidare vid dubbelrefraktär MCL.

MDS

Ahmed Al-Djaber (Uppsala, PS1604) har troligen för första gången undersökt huruvida somatiska RUNX1-deletioner förekommer vid MDS, och om det finns några signifikanta klinisk-biologiska samband.

Totalt 1299 patienter med MDS diagnostiserad mellan 2005-2022 inkluderades i studien. Trettio (2,3 %) patienter bar på RUNX1-deletioner (RUNX1del) och 121 (10 %) hade RUNX1-mutationer (RUNX1mut). RUNX1del-patienter hade lägre diagnostiskt hemoglobin (median 85 g/L vs. 97 g/L vs. 100 g/L) och trombocyter (median 48 vs. 91 vs. $149 \times 10^9/L$) jämfört med RUNX1mut och RUNX1 vildtyp (RUNX1wt) ($p < 0,005$ för alla jämförelser). Patienter med RUNX1del och RUNX1mut hade en högre prevalens av MDS med överskott av blaster 2 (40 % och 44 % vs. 16 %, p) och en ökad risk för AML-transformation (36 % och 42 % vs. 15 %) jämfört med RUNX1wt ($p < 0,001$). RUNX1del-patienter uppvisade oftare onormal cytogenetik (87 % vs. 47 % och 55 %) jämfört med patienter med RUNX1mut och RUNX1wt ($p < 0,001$). TP53-mutationer var vanligare hos

patienter med RUNX1del än RUNX1mut (52 % vs. 5 %, $p < 0,001$). Jämförande analys av komutationer mellan RUNX1del och RUNX1wt visade att följande gener uppvisade signifikant högre mutationsfrekvenser hos patienter med RUNX1del: BCOR (27 % vs. 3 %, $p = 0,004$), NRAS (21 % vs. 3 %, $p = 0,008$) och TP53 (52,4 % vs. 14,5 %, $p < 0,001$). Intressant nog var SF3B1-mutationer helt frånvarande hos patienter med RUNX1del ($p = 0,01$ vs RUNX1wt). RUNX1del-patienter hade en median OS på 3,7 år jämfört med 1,6 år för patienter med RUNX1mut ($p = 0,14$) och 5,7 år för RUNX1wt ($p = 0,03$). Skillnaderna kvarstod efter att TP53-mutationer exkluderats ($p < 0,001$ RUNX1del vs. RUNX1wt; $p = 0,76$ RUNX1del vs. RUNX1mut). Dessa resultat tyder på att utvärdering av somatiska

RUNX1-deletioner, som inte rutinmässigt undersöks idag, bör inkluderas i den diagnostiska evalueringen av patienter med MDS.

Carolyn Lindholm's (Stockholm, PS1624) studie utvärderar ett protokoll för MRD-detektion i CD34+ celler jämfört med



bulkenbenergsceller för genomförbarhet och känslighet för att identifiera molekyllärt återfall. 38 prover från 14 patienter med återfall analyserades, med en median på 2 provtagningstidpunkter per patient och en median på 2 mutationer per patient (intervall 1-5). Totalt utfördes 73 parade CD34+ och bulk ddPCR-analyser. Medianrenheten efter anrikning var 94 %, med lägre renhet i prover utspädda med perifert blod eller prover med < 5 M livskraftiga frysta celler. Alla prover gav tillräckligt med DNA som behövs för ddPCR-analys. MRD kunde detekteras i 31 CD34+ analyser från 13 patienter, med VAF som översteg den definierade bakgrunden (medelvärde för DNA från 4 friska individer plus 3 standardavvikelser), medan 42 analyser var negativa. VAF i de CD34+-anrikade proverna var i genomsnitt 4,8 gånger högre än i matchad bulk-BM ($p < 0,0001$).

Hos sju patienter fanns biobanksmaterial som möjliggjorde möjligheten att detektera molekyllärt återfall i CD34+ cellfraktionen tidigare jämfört med bulkåterfall. Hos två av dessa patienter föregick detektionen i CD34+ cellfraktionen bulkåterfall med 58 respektive 189 dagar. Denna studie visar att analys på CD34+ immunomagnetiskt berikade celler erbjuder större känslighet för att detektera MRD jämfört med bulkanalys av BM. De högre VAF:erna i CD34+ berikade prover kan innebära en förbättrad förmåga att detektera molekyllärt återfall vid en tidigare tidpunkt. Dessutom är metoden som används i denna studie genomförbar och skulle potentiellt kunna implementeras i ett kliniskt laboratorium.

Joel Wiggh (Stockholm, PS1621) har analyserat sambandet mellan klinisk och molekyllär dynamik före HSCT och utfall efter HSCT. Denna retrospektiva studie inkluderar 326 patienter från 11 nordiska transplantationscenter. Totalt 177 (55 %) patienter fick hypometylerande medel (HMA), 76 (23 %) fick intensiv kemoterapi (ICT) och 73 (22 %) genomgick en direkt transplantation. De vanligaste muterade generna vid diagnos var ASXL1, SRSF2 och TET2. Vid tidpunkten för HSCT var 83 % av patienterna (n = 270) i benmärgsremission. Patienter som genomgått en direkt transplantation hade längre återfallsfri överlevnad (RFS) jämfört med patienter som behandlades med HMA eller ICT (HR = 0,64, p = 0,033).

Viktiga variabler vid diagnos associerade med kortare RFS var benmärgsblastprocent (HR 1,03, p = 0,023), dålig/mycket dålig cytogenetisk riskgrupp (HR 4,1, p < 0,001), TP53-mutation (HR 2,45, p < 0,001). I motsats till detta var RUNX1-mutation (HR 0,59, p = 0,027) och SF3B1-mutation (HR 0,37, p = 0,011) associerade med längre RFS. IPSS-M omkategoriserades i tre riskgrupper: låg (IPSS-M låg/mycket låg), intermediär (IPSS-M måttligt låg och hög) och hög (IPSS-M hög/mycket hög) och observerade signifikant kortare RFS för patienter med intermediär (HR 1,40, p < 0,001) och hög risk (HR 2,14, p < 0,001). Förändring i IPSS-M mellan diagnos och HSCT undersöktes och femtio procent (n = 165) av patienterna förbättrade sin IPSS-M-kategori

medan 23 % (n = 75) uppvisade en försämring och 27 % (n = 86) förblev i samma kategori. Förbättrad IPSS-M-kategori var inte associerad med förlängd RFS hos patienter behandlade med HMA och/eller ICT före HSCT (HR 1,1, p = 0,66). Det noterades inte heller längre RFS hos patienter behandlade med HMA (HR 1,2, p = 0,44) eller ICT (HR 0,89, p = 0,74). Dessutom var försämrad IPSS-M-kategori för patienter som transplanterats i förväg inte associerad med kortare RFS (HR 1,1, p = 0,73). Tjugoen procent (n = 51) av tidigare behandlade patienter uppnådde molekyllär remission (VAF < 3 %) före HSCT, vilket inte var associerat med bättre RFS (HR 1,3, p = 0,271). Således observerades inget samband mellan förändring i IPSS-M-kategori före HSCT och utfall. Vidare fann gruppen inte någon fördel med att uppnå molekyllär remission före HSCT. Författarna konkluderar klokt att med tanke på studiens retrospektiva karaktär och kohortens heterogenitet kan urvalsbias ha påverkat resultaten, varför en noggrann tolkning av uppgifterna måste tillämpas.



Myelom

Ingrid Glimelius (Uppsala) har utvärderat incidensen av sekundära infektioner över tid och infektionsrelaterad dödlighet hos patienter med MM och KLL från svenska patientregister. Totalt 15 766 patienter inkluderades i analysen (MM: 8532; KLL: 7234). Majoriteten var män (MM: 57,4 %; KLL: 62,2 %) med en medianålder på 71 år. Andelen patienter

med ett högt Charlson-komorbiditetsindex var 37,4 % i MM-gruppen och 25,0 % i KLL-gruppen. Patienter med MM och KLL följdes upp under en genomsnittlig uppföljningstid på 3,9 respektive 5,2 år. Totalt sett hade 5618 (66 %) av patienterna med MM och 3618 (50 %) med KLL ≥ 1 infektion vid uppföljning. Det skedde en signifikant ökning av infektioner över tid hos patienter med MM (IR: 0,33–0,44 per år; p < 0,0001 för 2010 jämfört med 2021). IR för KLL förblev stabil och varierade från 0,14 till 0,13 under hela 2010–2021. Majoriteten av infektionerna var bakteriella (MM: 55,7 %; KLL: 56,3 %), med lunginflammation som den vanligaste (MM: 21,1 %; KLL: 21,3 %). Median OS var 4,7 år i MM-gruppen

och 9,7 år i KLL-gruppen. Bakteriella infektioner var en underliggande och/eller bidragande dödsorsak för 12,0 % (578/4822) av patienterna med MM och för 14,7 % (379/2571) med KLL. Från 2014 till 2022 ökade den infektionsrelaterade dödligheten vid både MM (1,7–8,3 %) och KLL (3,4–19,8 %).

Cecilie Hveding Blimark (Göteborg, PS1733) har använt data från Svenska Myelomregistret för nydiagnostiserade MM (NDMM) patienter som har haft tillgång till moderna behandlingar, inklusive immunmodulerande läkemedel (IMiD), proteasomhämmare och CD38-antikroppar vid diagnos, och jämför deras resultat med patienter som diagnostiserats i eran före införandet av kvadrupletterapi och förstahands tillgång till CD38-antikroppar. Totalt rapporterades 4740 NDMM-patienter i åldern 18-70 år och 6356 patienter över 70 år vid diagnos 2008-2024.

Patienter med rapporterad respons var 8165. Median uppföljningstiden var 3 år. Patienter med $\geq$ VGPR på första linjens behandling ökade från 49 % (2008)

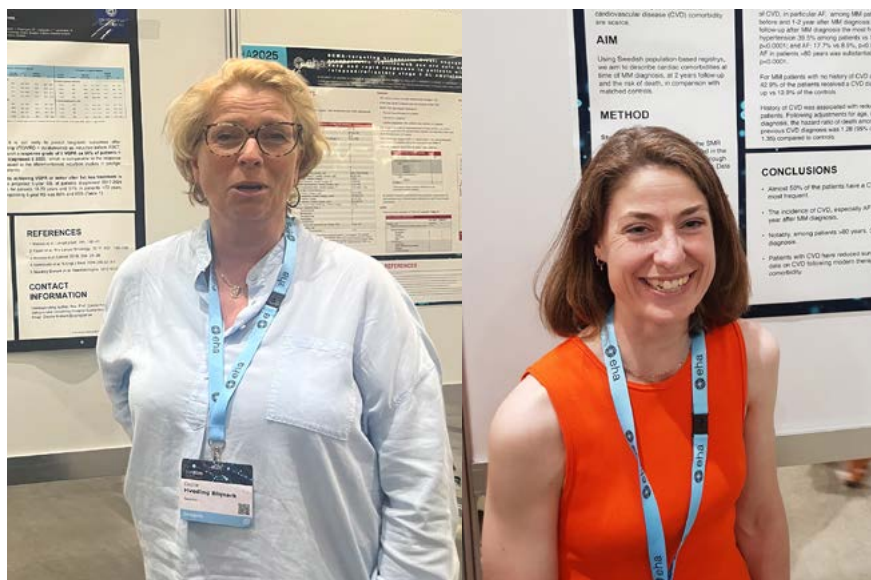
till 86 % (2023) för patienter i åldern 18–70 år, och från 21 % (2008) till 65 % (2023) för patienter > 70 år. Hos patienter $\leq$ 70 år var den relativa 1-, 3-, 5-, 7- och 9-årsöverlevnaden 90 %, 75 %, 61 %, 49 % respektive 40 % för de som diagnostiserades mellan 2008 och 2016, jämfört med 93 %, 87 %, 80 %, 73 % respektive 69 % hos patienter som diagnostiserades senare. Hos patienter > 70 år var de relativa 1-, 3-, 5- och 7-årsöverlevnadsfrekvenserna 75 %, 50 %, 32 % och 21 % för de som diagnostiserades < 2017, och 82 %, 65 %, 50 % och 36 % för de $\geq$ 2017. De observerade överlevnadsfrekvenserna (OS) efter 1, 3 och 5 år för patienter som diagnostiserades 2017 och senare var 93 %, 85 % och 76 % i den yngre kohorten, och 78 %, 56 % och 38 % hos patienter över 70 år vid diagnos. Som jämförelse kan noteras att i ALCYONE- och MAIA-studierna var andelen pa-

tienter som uppnådde $\geq$ VGPR 73 % respektive 81 %. I dessa real-world data, där 24 % av patienterna är > 80 år vid diagnos, observerades en imponerande ökning av andelen patienter som uppnådde en responsgrad på $\geq$ VGPR efter första linjens behandling, upp till 65 % hos patienter som diagnostiserades 2023, med en ökad uppskattad 3-årig OS på 56 %. Även om det fortfarande är tidigt att förutsäga långsiktiga resultat efter implementering av VTD/VRD + daratumumab som induktion före ASCT, rapporteras en responsgrad på $\geq$ VGPR hos nästan 90 % av patienterna som diagnostiserades 2023, vilket är jämförbart med de responsfrekvenser som uppnåddes i de ovan nämnda studierna hos yngre NDMM-patienter.

Karin Larsson (Uppsala, PF757) har tidigare rapporterat om förmaksflimmer (FF) vid KLL. Nu har

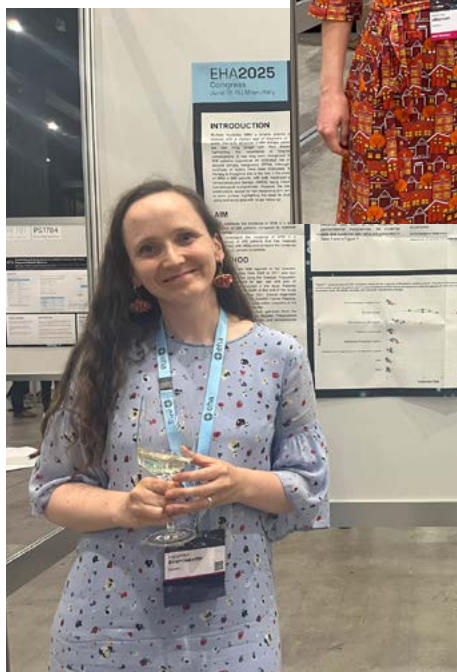
hon undersökt alla symptomatiska MM-patienter i registret diagnostiserade 2008-2021. Medianåldern vid tidpunkten för MM-diagnos var 72 år, 57 % var män. Patienterna delades in efter ålder vid tidpunkten för MM-diagnos; <65

år: n = 2 273, 65–80 år: n = 4 590 och >80 år: n = 1 809. Medianuppföljningstiden för alla patienter var 3,1 år och 5,7 för kontrollgruppen i befolkningen. Med en tidsram på 5 år före MM-diagnos hade 45,8 % av MM-patienterna en historia av hjärt-kärlsjukdom jämfört med 35,7 % av kontrollgruppen ($p < 0,0001$). Den vanligaste hjärt-kärlsjukdomen var hypertoni följt av förmaksflimmer (AF) bland både patienter och kontrollgrupper; hypertoni 32,5 vs 23,3 % ($p < 0,0001$) och förmaksflimmer 11,1 vs 9,1 % ($p < 0,0001$). Den högsta incidensen av hjärt-kärlsjukdom, och i synnerhet förmaksflimmer, bland MM-patienter, observerades 1 år före och 1–2 år efter MM-diagnos. Vid 2 års uppföljning efter MM-diagnos var de vanligaste hjärt-kärlsjukdomarna hypertoni 39,5 % bland patienterna vs 16,8 % bland kontrollgruppen ($p < 0,0001$) och förmaksflim-



mer 17,7 vs 8,5 % ($p < 0,0001$). Förekomsten av förmaksflimmer hos patienter >80 år var betydande, 30,1 %, vs 17,7 % ($p < 0,0001$). För MM-patienter utan tidigare hjärt-kärlsjukdom vid tidpunkten för MM-diagnosen hade 42,9 % av patienterna fått en hjärt-kärlsjukdomsdiagnos vid 2 års uppföljning jämfört med 13,9 % av kontrollgruppen. Hjärt-kärlsjukdomar i anamnesen var associerade med minskad överlevnad bland MM-patienter. Efter justering för ålder, kön och diagnosår var hazard ratio för död bland MM-patienter med en tidigare hjärt-kärlsjukdomsdiagnos 1,28 (95 % konfidensintervall 1,21–1,35).

Ingigerdur Sverrisdottir (Göteborg, PS1739) har bestämt förekomsten av sekundära primära maligniteter (SPM) i en stor kohort av MM-patienter jämfört med matchade kontroller. Dessutom har förekomsten av SPM i en undergrupp av MM-patienter som behandlats med IMiD undersökts. Totalt inkluderades 6031 MM-patienter och 24047 kontroller. 74 % av patienterna var 65 år eller äldre vid diagnos och 57 % var män. Av dessa behandlades 3 961 patienter (66 %) med IMiD. Medianuppföljningstiden var 4 år för MM-patienter och 7 år för kontroller. Den mest frekvent förekommande maligniteten med högst incidens hos både MM-patienter och kontroller var icke-melanom hudcancer. Den högsta förekomsten av icke-melanom hudcancer var i MM-gruppen som hade fått IMiDs i mindre än ett år. Incidensen av AML och MDS var högre i alla patientgrupper jämfört med kontroller. Intressant nog sågs ingen skillnad i förekomsten av gastrointestinala maligniteter. Viktigt var att det inte observerades en ökad förekomst av andra solida tumörer i kohorten, inklusive de med långvarig IMiD-terapi. Dessa fynd tyder på att långvarig användning av IMiD är säker; utökad uppföljning är dock motiverad för att ytterligare utforska långsiktiga associationer och säkerställa omfattande säkerhetsutvärderingar.



Katarina Utterwall (Stockholm, PF742) m.fl svenskar har medverkat i REALiTAL-studien, en retrospektiv observationsstudie av patienter som fick talquetamab i en bredare population som kanske inte var kandidater för kliniska prövningar. Totalt inkluderades 93 patienter som fick talquetamab från 26 platser i 7 olika länder. Majoriteten av patienterna fick talquetamab som en del av ett förhandsgodkännandeprogram. Medianåldern var 65 år i denna kraftigt förbehandlade population, med en median på 5 tidigare behandlingslinjer. De flesta patienterna pentaklassexponerade (86 %) och nästan alla trippelklassexponerade (97,8 %).



52,3 % hade tidigare fått anti-BCMA-behandlingar (CAR-T: 11,8 %, bispecifik antikropp: 23,7 % och antikropps-läkemedelskonjugat 25,8 %). 69,9 respektive 39,8 % av patienterna var refraktära för trippelklass respektive pentaklass. Med en median uppföljningstid på 15 månader var ORR 66,7 %, där 57 % av patienterna uppnådde $\geq$ VGPR. Median PFS var 8,18 månader och median

OS var 25,3 månader. Median DoR var 12,3 månader med en medianbehandlingstid på 7,9 månader. Patienter som uppnådde $\geq$ VGPR hade längre median DoR på 13,4 månader, med median PFS och OS på 18,2 respektive 25,2 månader. De vanligaste biverkningarna var hud-/nageltoxicitet (alla grader: 67,7 %; G3-4: 1,1 %), oral toxicitet (alla grader: 66,7 %; G3-4: 3,3 %, dysgeusi: (39,8 %), CRS (alla grader: 55,9 %; G3-4: 1,1 %) och infektioner (alla grader: 47,3 %;

G3-4: 8,6 %). 6 patienter (6,5 %) hade TEAEs som ledde till avbrott i behandlingen. Inga nya säkerhets-signaler identifierades. REALiTAL-studien visar alltså liknande kliniska resultat som de som observerades i MonumentTAL-1-studien.

Neutropeni

Henric Lindqvist (Stockholm, PS1666) har intresserat sig för vuxna patienter med kronisk isolerad neutropeni (CNP) där de flesta diagnostiseras med autoimmuna eller idiopatiska neutropenier (AINP eller INP). Hos barn med AINP och INP har få skillnader i det kliniska förloppet observerats, vilket tyder på att AINP och INP är samma sjukdom. Den aktuella frågan var om denna slutsats är giltig även för vuxna AINP- och INP-patienter. Studien består av en kohort av 80 vuxna AINP-patienter (medelålder 45,5 år vid diagnos, 89 % kvinnor) och 81 patienter med INP (46 år, 80 % kvinnor), följda i 1–50 år (medelvärde 11 respektive 9 år). AINP- och INP-patienter hade liknande uppföljningstid för CNP (12 respektive 10 år), spontan remission (10 respektive 15 %), svårighetsgrad av NP (svår NP hos 25 respektive 21 %), G-CSF-behandling (23 respektive 17 %). AINP-patienter uppvisade ett positivt HNA-test hos 60% och andra tester positiva för autoimmunitet hos 43%. Uppkomst av AML observerades i 1 fall i varje grupp, MDS/CCUS i 1 och 3 fall, lymfom/myelom i 2 och 0 fall, solida cancerformer i 5 respektive 5 fall i AINP- och INP-grupperna. Den totala incidensen av maligniteter var



12,5 respektive 12,3 %. Antalet sjukhusinläggningar för allvarliga infektioner var likartat i de två grupperna. Ingen AINP-patient hade en definitiv diagnos av SLE, Sjögrens syndrom, systemisk skleros eller autoimmun gastrit, men många hade en historia av tyreoidit eller celiaki. En patient utvecklade en definitiv diagnos av en autoimmun sjukdom.

Analys av 249 plasmaproteiner hos 17 AINP-, 18 INP- och 20 friska donatorer (HD) visade att 25 proteiner var signifikant förändrade i AINP-gruppen jämfört med HD. Motsvarande siffra för INP/HD-jämförelsen var 18 proteiner. Elva proteiner förändrades unikt vid AINP (t.ex. IL-7 och -27, S100A4 och ANXA1) och 4 vid INP (t.ex. TNFSF14, SEZ6L, PDGF-BP1 och CD244). Omfattande immunofenotypning avslöjade en förväntad snedvridning mot minnes-B-cellsundergrupper vid AINP, men inga större skillnader i frekvensen av monocyt-, NK- eller T-cellsundergrupper noterades mellan grupperna.

Det kliniska förloppet skilde sig inte signifikant mellan AINP- och INP-patienter, men resultaten av proteomik och immunofenotypning avslöjade tydliga skillnader som kan tjäna som nya utgångspunkter för forskning om CNP.

Red.

**Glöm inte att boka in EHA 2026
11-14/6 i Stockholm Stockholmsmässan**

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

Reserapport ASCO 2025

Med hjälp av ett stipendium från SFH besökte jag ASCO i maj. När jag var på ASH första gången 1996 var mötet inte större än att jag i lugn och ro kunde se alla postrar och skriva en reserapport om allt efter hemkomst till Huddinge sjukhus. Sedan dess har ju ASH växt enormt med 28000 deltagare, men är fortfarande litet jämfört med ASCO med dess 45000 deltagare. Möjligheten att medverka virtuellt (ca 5000 delegater) och att McCormick Place med sina 234.000 m² är Nordamerikas största kongresscenter gjorde att mötet aldrig kändes trångt. Tyngdpunkten på ASCO är förstås solida tumörer men Ruben Mesa har i många år berättat att ASCO är värt att besöka även för en hematolog. Ett intressant inslag var sessioner med sk "rapid abstracts" där föreläsaren endast hade 6 minuter på sig att presentera sina data, vilket föredömligt tydligt gav de relevanta fynden utan utsvävningar. Alla muntliga presentationer oavsett tidstilldelning inleddes med en bild med "three key messages" för att väcka intresse direkt, ett gammalt pedagogiskt knep som kommit tillbaka. Postersessioner gavs under dagen så mötet slutade vid 17-tiden varje dag, mer mänskligt än de långa dagarna på ASH. Alla abstract finns tillgängliga på <https://meetings.asco.org/meetings/2025-asco-annual-meeting/327/program-guide/scheduled-sessions>

Akuta leukemier och BPDCN

Marlise Luskin (Boston, #6509) redogjorde för en mycket intressant tidig studie av Ph+ ALL. Patienter ≥ 18 år med nydiagnosticerad Ph+ ALL eller blastkris av CML och ingen tidigare behandling med dasatinib (DAS) eller ascitinib (ASC) eller förekomst av ABL1 T315I var lämpliga. Induktion bestod av DAS 140 mg/dag, ASC 80 mg/dag och prednisolon 60 mg/m²/dag (max 120) dag 1-24 (nedtrappning dagligen 25-32). Konsolidering var DAS 140 mg/dag, ASC 80 mg/dag och blinatumomab (28 µg/dag dag 1-28 av en 42-dagarscykel) i 5 cykler. DAS och ASC ges därefter tv. 15 patienter (9 män, 6 kvinnor) med en medianålder av 62 år inkluderades. Mediantiden till blinatumomab var 33 dagar (intervall 28-77). Samtliga svarade med CR. Dosreduktioner av DAS var vanliga (n = 7) för pleurautgjutning (n = 3), transaminiter (n = 1) och annat (n = 3). Dosreduktion av ASC till 40 mg/dag krävdes hos 1 patient (asymptomatisk gr3-lipasökning). En patient (81 år) avbröt protokollet efter 1 blinacykel på grund av allmän hälsoför-

sämring. Fem patienter transplanterades efter 2 (n = 2), 3 (n = 2) eller 4 (n = 1) blinacykler (miss-tänkt KML n = 2; högriskgenetik n = 2; ihållande BCR::ABL1 n = 1). Alla andra (n = 9) har genomfört 4 eller 5 blinacykler, eller så pågår blinacykler. Svaren fördjupades efter den första blinacykeln. Ingen patient har progredierat under median uppföljningstid 238 dagar.



Amer Zeidan (New Haven, #6504) presenterade en helt oral behandling av AML. Patienter fick oralt decitabin (DEC-C) dag 1-5 plus venetoklax (Ven) 400 mg dagligen i 28-dagarscykler efter cykel 1 med Ven-upptrappning. 101 patienter registrerades och hade genomfört en median på 4 (1-15)

cykler. Medianåldern var 78 år. ELN 2017-klassificeringen var gynnsam, intermediär och negativ i 31,7, 33,7 respektive 29,7 %. Medianuppföljningen var 11,2 månader. CR och CR/CR med ofullständig hematologisk återhämtning var 46,5 respektive 63,4 %. Mediantiden till CR var 2,4 månader. Median CR-duration uppnåddes inte. Bland patienter som uppnådde CR förblev 80,0 % i CR vid 6 månader och 75,3 % vid 12 månader. Median OS var 15,5

månader. 30- och 60-dagarsdödligheten var 3,0 % respektive 9,9 %. Den helt orala regimen med DEC-C plus Ven resulterade i jämförbar säkerhet, svar och överlevnadsfrekvens som parenteral AZA plus Ven (14,7 mån i VIALE-A) hos dessa patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpade för intensiv induktionskemoterapi.

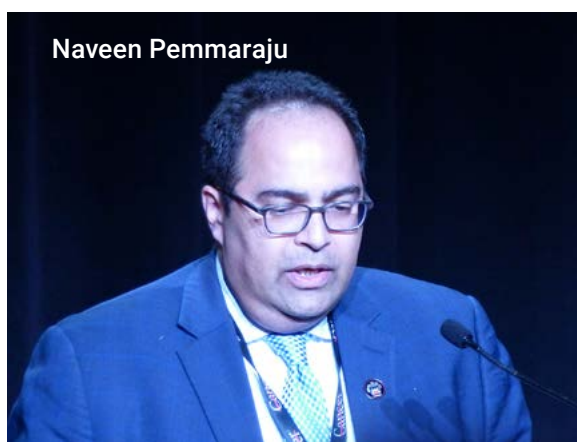
Ett annat "enkla" protokoll med färre öppenvårdsbesök berättade **Mendel Goldfinger** (New York, #6514) om. 40 patienter med histologiskt bekräftad AML eller MDS och en TP53-mutation fick decitabin en gång i veckan 0,2 mg/kg subkutant och en dos Ven 400 mg på dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagarscykel. Medianåldern vid diagnos var 76,5 år, 28 (70 %) hade komplex cytogenetik och 31 (82 %) hade bialleliska TP53-mutationer. Mediantiden för behandling var 5,8 månader, med 10 (25 %) patienter fortfarande under behandling vid tidpunkten för data cut-off. Nio patienter var inte utvärderbara. Av de utvärderbara AML-patienterna uppnådde 7 CR (70%). Hos de utvärderbara MDS-patienterna uppnådde 9 CR (43%) och 3 en mærg-CR (15%). För hela kohorten (n = 40) var median OS 11,3 månader, synes gott resultat med tanke på TP53. Hos patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation (n = 6) var OS 16 månader.

Eunice Wang (Buffalo, #6506) rapporterade data med ziftomenib, en potent mycket selektiv oral meninhæmmare, i en fas 1/2-studie av vuxna med R/R AML. I fas 2 fick patienter med NPM1-muterad R/R AML ziftomenib 600 mg/dag. 112 patienter registrerades med en medianuppföljning på 4,2 månader. Medianåldern var 69 år, 56 % kvinnor, 83 % ECOG PS 0-1, i median 2 tidigare behandlingar (1-7), inklusive 60 % tidigare venetoclax (VEN) och 23 % tidigare transplantation. CR/CRh-frekvensen hos alla patienter var 25 % och den totala svarsfrekvensen var 35 %. 10 av 15 CR pat uppnådde MRD-negativitet. Jämförbara CR/CRh-frekvenser observerades i både VEN-naiva och exponerade patienter. Ziftomenib tolererades väl med 3 % (3/112) som avbröt på grund av behandlingsrelaterade biverkningar (TRAE). 40 % (45/112) av patienterna hade Gr $\geq$ 3 TRAE, inklusive 13 % differentieringssyndrom (alla Gr3), $\leq$ 5 % vardera anemi, febril neutropeni och trombocytopeni och 2 % QTc-förlängning (Gr3).

På educational session framgick att en stor studie myeloMATCH pågår i USA där intermediærrisk AML randomiseras mellan 7+3, 7+3+Ven eller MHA-Ven. Studien har även en högriskdel med 5 olika randomiseringsarmar. Andra 1L fas 3 studier inkluderar 7+3±meninhæmmare och HMA-Ven±meninhæmmare.

Naveen Pemmaraju (Houston, #6502) gav först en bakgrund om blastisk plasmacytoid dendritcell neoplasm (BPDCN), en extremt allvarlig sjukdom med dålig prognos. BPDCN är en sällsynt, kliniskt aggressiv hematologisk malignitet som främst

involverar hud, benmärg och lymfkörtlar. Sjukdomen förekommer som en primär entitet eller i kombination med myeloid malignitet såsom MDS/AML. Den svarar ofta initialt bra på cytostatika eller tagraxofusp,



men svaren är kortvariga och allogen SCT är enda botande behandling. CD123 (IL-3R α) är kraftigt överuttryckt på ytan av alla BPDCN-blastar, vilket gör det till ett idealiskt mål för ny immunkemoterapi. Pivkimab sunirin (PVEK) är ett antikropps-läkemedelskonjugat (första i sin klass) bestående av en CD123-antikropp med hög affinitet, en klyvbar länkare och en indolinobensodiazepinmolekyl. CADENZA studien inkluderade 84 patienter med CD123-positiv BPDCN som fick PVEK med den rekommenderade fas 2-dosen (RP2D) på 0,045 mg/kg var 21:a dag, inklusive 33 patienter med 1L BPDCN (medianålder 73,0 intervall 48-84; $\geq$ 65 år, 91 %; män 82 %) och 51 patienter med recidiverande/refraktär (R/R) BPDCN (medianålder 69,0 intervall, 19-85; $\geq$ 65 år, 59 %; män 82 %). Patienter med R/R BPDCN hade genomgått 1-3 tidigare systemiska behandlingar, och 57 % hade tidigare fått tagraxofusp. Medianuppföljningstiden var 21,5 månader för 1L-patienter och 24,1 månader för R/R-gruppen. Bland patienterna i 1L var CR + CRc 70 % och mediandurationen för CR + CRc var 9,8 månader, ORR var 85 %, median OS 16,6 månader. Bland 13 (39 %) patienter i 1L som behandlades med allo SCT var CR + CRc 92 % och median OS var NR. I R/R-gruppen var CR + CRc 14 % och median-

durationen för CR + CRc var 9,2 månader, ORR var 35 %, median OS 5,8 månader och 12 % av patienterna överbryggades till SCT. Således ett mycket intressant och lovande preparat med relativt få biverkningar. Den vanligaste behandlingsrelaterade biverkan (TEAE) var perifert ödem (alla grader, 54 %; grad ≥ 3 , 12 %). TEAE:er ledde till utsättning hos 9 % respektive 7 % av patienterna med 1L respektive R/R BPDCN. Inga händelser av kapillärläckagesyndrom eller behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades, 2 patienter (2 %) drabbades av veno-okklusiv sjukdom av grad 2 och 3 efter cykel 4 respektive 8, vilka försvann med terapi. En fråga som kom upp under diskussion var hur man skall använda medlet till dem som ej kan transplanteras. Detta vet man ej men man kan tänka sig kombinationer med tagraxofusp och/eller cytostatika eller sekventiell behandling.

Postrar

- MD Anderson visade att venetoklax förbättrar OS vid AML givet både tillsammans med intensiv kemo eller HMA fr.a genom att fler patienter når allogen SCT (#6549)
- Samma klinik rapporterade att TP53 mutation försämrar OS även efter blinatumomabbehandling till vuxna ALL patienter (#6544)

KML och MPN

Få nya Fas 3 studier inom hematologin presenterades på ASCO, men det känns igen från ASH som också domineras av tidiga studier som kan vara svåra att dra slutsatser ifrån. På plenary session berättade dock **Andrew Kuykendall** (Tampa, abstr #3) om resultaten av registreringsstudien av rusfertilid vs placebo (PBO) vid PV. Rusfertilid är en injicerbar peptidmimetik av det huvudsakliga järnregleringshormonet hepcidin, som begränsar tillgängligheten av järn för erytropoes. Fas 2 studien av medlet publicerades i NEJM 2024; 390:723-735. 293 patienter (män 73,0 %; medianålder, 57 år) randomiserades till att få rusfertilid (n = 147) eller PBO (n = 146).

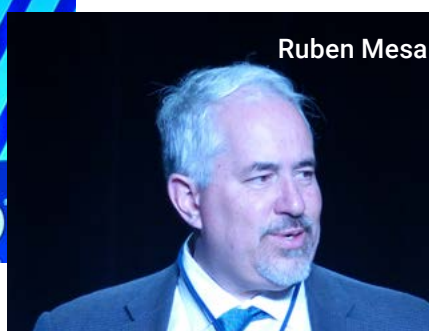


I rusfertilid- och PBO-grupperna fick 56,5 % (n = 83) respektive 55,5 % (n = 81) av patienterna samtidig benmärgshämmande behandling. Under veckorna 20–32 uppnådde signifikant fler patienter i rusfertilid-gruppen (76,9 %) ett kliniskt svar jämfört med PBO (32,9 %; $p < 0,0001$). Medelvärde av antalet flebotomier (vecka 0–32) var 0,5 med rusfertilid jämfört med 1,8 med PBO ($p < 0,0001$). Fler patienter som behandlades med rusfertilid bibehöll Hct $< 0,45$ från vecka 0–32 jämfört med PBO (rusfertilid, 62,6 %; PBO, 14,4 %; $p < 0,0001$). Patienter som behandlades med rusfertilid hade en statistiskt signifikant förbättring av PROMIS Fatigue SF-8a total T-score och MFSAF TSS ($p < 0,03$). De vanligaste behandlingsorsakade biverkningarna (AE) i rusfertilid- respektive PBO-grupperna var reaktioner vid injektionsstället (55,9 % och 32,9 %), anemi (15,9 % och 4,1 %) och trötthet (15,2 % och 15,8 %).

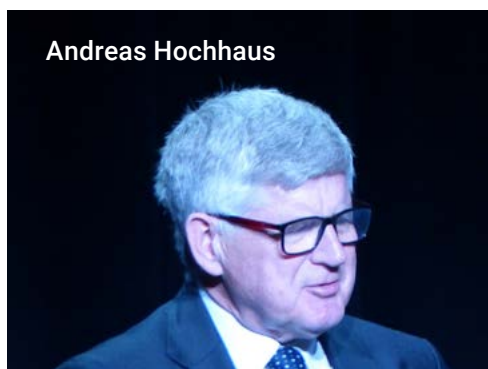
Ruben Mesa (Winston-Salem, #6500) leder SURPASS ET, en öppen, multicenter, fas III-studie som jämför ropeg-IFN med anagrelid under 12 månader hos patienter med ET som var hydroxurearesistenta eller -intoleranta. Dessa data presenterades även av Harry Gill på plenary session under EHA. Det primära effektmåttet var svarsfrekvens vid både månad 9 och 12. 174 patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande, Ropeg administrerades 250 μg vid vecka 0, upptitrerat till 350 μg vid vecka 2 och 500 μg från vecka 4 om tolererat. Det primära effektmåttet uppnåddes hos 42,9 % av patienterna i ropeg-armen jämfört med 6,0 % i anagrelidarman ($p = 0,0001$). Ropeg visade svarsförbättringar av varje primär svarsparameter; TPK $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$ och LPK $< 9,5 \times 10^9/\text{L}$ 56,0 mot 6,0 %; Förbättring eller stabilisering av splenomegali 87,9 mot 54,2 %; Symtomförbättring eller stabilisering 71,4 mot 33,7 %; Frånvaro av hemorragiska/trombotiska händelser:

84,6 mot 51,8 %. Genomsnittlig JAK2V617F-allelbörda minskade från 33,7 % vid inklusion till 25,3 % efter 12 månader (ropeg) jämfört med 39,7 till 37,3 % (ana). Ropeg visade lägre

frekvens av biverkningar, (AE)-relaterade avbrott (5,5 vs. 18,8 %) och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (2,2 vs. 10,0 %).



Andreas Hochhaus (Jena, #6501) presenterade tid till avbrytande av behandling på grund av biverkningar (TTDAE) som är primärt effektmått i fas 3b ASC4START-studien av asciminib 80 mg x 1 (ASC) vs nilotinib 300 mg x 2 (NIL) vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas (KML-CP). 284 patienter i vardera armen varav 10,9 och 17,3 % av patienterna avbröt ASC respektive NIL, oftast på grund av biverkningar (4,9 mot 11,6 %) och otillfredsställande terapeutisk effekt (2,5 mot 2,8 %). Studien uppfyllde sitt primära effektmått och visade statistiskt signifikant skillnad i TTDAE till förmån för ASC med en orsaksspecifik riskkvot på 0,45 ($p=0,004$). De vanligaste biverkningarna av någon grad (≥ 10 %) med ASC vs NIL var trombocytopeni (15,1 vs 13,8 %), huvudvärk (10,2 vs 13,1 %), myalgi (10,2 vs 8,2 %), hudutslag (8,5 vs 16,3 %) och ökat ALAT (3,2 vs 12,4 %). Samtliga tidiga effektparametrar avseende KML sjukdomen uppfylldes av fler patienter behandlade med ASC.



Andreas Hochhaus

KLL

Flera presentationer av SEQUOIA studierna avhölls. **Constantine Tam** (Melbourne; #7011) berättade om arm C där 111 p53 muterade patienter behandlades med enbart zanabrutinib. Vid en median uppföljningstid på 65,8 månader uppnåddes inte median-PFS. Den uppskattade PFS-frekvensen vid 60 månader var 72,2 %. Median-OS uppnåddes inte heller. Den uppskattade OS-frekvensen vid 60 månader var 85,1 %. Zanu-behandling pågick hos 62,2 % av patienterna.

Mazyar Shadman (Seattle, #7009) presenterade arm D där 114 patienter inkluderades. Behandling bestod av zanubrutinib (160 mg två gånger dagligen) + venetoklax (upptrappning till 400 mg en gång dagligen) från cykel 4 till cykel 28, följt av kontinuerlig zanu-monoterapi tills progressiv sjukdom (PD), oacceptabel toxicitet eller uppfyllande av regler för tidig zanu- eller ven-stoppt guidad av odetekterbar MRD. 66 patienter (58 %) med del(17p) och/eller TP53-mutation, 47 (41 %) utan del(17p) och

TP53-mutation, och 1 med saknade TP53-resultat. Medianåldern var 67 år, 64 (56 %) var män, 86 (75 %) hade omuterad IGHV och 47 (41 %) hade komplex karyotyp (≥ 3 avvikelser). Per den 16 september 2024 fortsatte 85 (75 %) behandlingen. De vanligaste orsakerna till tidigt avbrott var att de uppnådde de uMRD-styrda reglerna för tidigt avbrott (zanu: 7 %; ven: 7 %), biverkningar (zanu: 8 %; ven: 6 %) och PD (zanu: 5 %; ven: 4 %). Sex patienter dog (5 på grund av icke-behandlingsrelaterade biverkningar; 1 på grund av PD). *Patienter med eller utan del(17p)/TP53-mutation uppnådde liknande effektsvar och bästa PB uMRD.*

Lymfom och CART

Steven Wang (Amsterdam #7000) fick en ASCO Merit Award för sitt arbete där han redogjorde för en mycket intressant prospektiv validering av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) -MRD med PhasED-Seq vid avslutad terapi hos DLBCL-patienter från en nationell studie. Pa-



Steven Wang

tientspecifikt variabelt DNA (PV) genererades från förbehandlingsbiopsier eller plasma med matchat normalt DNA. Hos 160 av 163 (98 %) patienter kunde

man framgångsrikt identifiera PV. Av de inkluderade patienterna hade 90 % DLBCL, 9 % HGBL och 1 % PBMCL. ctDNA-MRD var prognostisk för utfall i alla undergrupper som beaktades, inklusive källan till baslinjeprover (biopsi kontra plasma), bästa kliniska svar, IPI, kön, LD, stadium eller extranodal sjukdom. I multivariatanalys inklusive ctDNA-MRD, IPI och bästa PET svar var ctDNA-MRD signifikant och oberoende prognostisk för både PFS (HR för ctDNA, $p<0,0001$) och OS (HR för ctDNA, $p=0,00018$). Detta belyser användbarheten av ctDNA-MRD för att bekräfta kvarvarande sjukdom hos patienter utan fullständig respons vid bildutvärdering, såväl som potentialen att identifiera patienter som kan dra nytta av konsolideringsterapi. Av PET+ pat med MRD+ var PFS 4 % jämfört med 64 % om de var MRD-. Pat i PET-negativ CR hade 3 års PFS på 89 % om MRD- vs

36 % om MRD+. Problemet är att detta test ännu ej är kommersiellt tillgängligt men många sådana är under utveckling. Prospektiva randomiserade studier av PET- MRD+ patienter pågår. Man utför även studier där cytostatikabehandling mildras om pat är MRD- efter 2-3 kurer respektive ökas om MRD+.

Philippe Armand (Boston # 7005) är huvudprövare för WaveLINE-003, en Fas 2/3-studie av zilover-tamab vedotin (ZV) plus standardterapi vid R/R DLBCL som inte var kandidater för CAR-T, ASCT eller hade fallerat sådana terapier. 40 patienter behandlades med ZV (1,5, 1,75 eller 2,0 mg/kg) plus R-GemOx var 3:e vecka i ≥ 6 cykler. ORR var 27 % (3 CR, 1 PR; ZV 1,5 mg/kg), 56 % (8 CR, 1 PR; ZV 1,75 mg/kg) och 57 % (3 CR, 1 PR; ZV 2,0 mg/kg), med median-DOR var 14,4 månader, 8,7 respektive ej uppnådd (NR). Medianöverlevnaden var 11,5 månader (ZV 1,5 mg/kg), NR (ZV 1,75 mg/kg) och 7,4 månader (ZV 2,0 mg/kg) med 6-månaders OS-frekvens på 70,0, 78,8 respektive 68,6 %. Studien fortsätter till fas 3-delen som randomiserar patienter till ZV-RGemOx kontra RGemOx, och ett flertal ZV studier i 1L pågår också.

Posttrar

- En mycket uppmärksam-
mad poster visade att
steroidbehandling innan
biopsi resulterade i 57/65
(88 %) positiva biopsier
jämfört med 230/282
(82 %) positiva biopsier
utan behandling. **Studien
ifrågasätter starkt dogmen
att aldrig ge steroider innan
biopsi (#7072)**
- Av 1806 inläggningar pga feber efter CART
orsakades 2,2 % av CMV, frekvensen ökade till
4,2 % under vårdtiden. CMV+ patienter hade
signifikant ökad mortalitet (#7201)
- Axi-cel och andra CART ges i ökad utsträckning
polikliniskt i USA, från 10 % 2021 till 23 % 2023.
Av de som fick behandling polikliniskt blev 50 %
inlagda. Ingen skillnad sågs i AE, PFS eller OS i
öppen- kontra slutenvård (#7023)
- 16 graviditeter under CART har rapporterats, 2
ledde till abort medan 3 saknades data på. Hos
återstående 11 mödrar föddes 12 friska barn (en
tvillinggraviditet, #7029)

- Ånyo rapporterades att CART vid CNS sjukdom
oftast ger dåligt resultat, i denna studie 3 års
PFS 23 % (#7024)
- Två studier visade att risken för MDS och AML
är statistiskt signifikant högre efter CART jmf
konventionell behandling, men de absoluta
talen är låga (#7066. #7080). **OBS** dock att den
största studien från USA (#7080) indikerar att
risken för en sekundär malignitet (icke melanom
hudcancer ej inräknad) är ca 35 % både efter
CART och konventionell terapi för avancerade
lymfopatienter.

MDS

Naval Daver (Houston, # 6513) har studerat
effekten av bexmarilimab, en "first-in-class"
makrofag-kontrollpunktshämmare, som blockerar
vanlig lymfatisk och vaskulär endotelreceptor-1
(Clever-1) för att förbättra makrofagantigenpre-
sentationen och T-cellsaktivering. I MDS-benmärg
finns rikligt Clever-1 uttryck på maligna blaster.
Fas 1/2 studien undersöker säkerhet, tolera-
bilitet och preliminär effekt av bexmarilimab i

kombination med
azacytidin (AZA)
vid HR MDS.
Viktiga inklusions-
kriterier inkluderar
indikation för AZA
behandling med
ett risk score på
>3 baserat på
IPSS-R, och för
r/r MDS misslyck-
ande att uppnå
svar på eller sjuk-
domsprogression
under behandling



med HMA eller HMA-innehållande regim. Säker-
hets- och effektdata från 21 1L HR MDS- och
32 r/r MDS-patienter som jämför dosnivåer av
bexmarilimab rapporterades. TP53+ sågs hos
43 respektive 40 %. ORR var 72 % i 1L och 63 %
vid r/r sjukdom, 100 % hos 5 MDS-patienter i 1L
och 80 % hos 20 r/r MDS-patienter (65 % per
IWG2023). Median OS var 13,4 månader för r/r
MDS-populationen, 10 månader för de som var
TP53+ vilket synes bättre än tidigare terapier
i denna situation som brukar ge OS på 3-4
månader. Ingen dosbegränsande toxicitet har
upptäckts, varför medlet i olika kombinationer kan
bli av värde vid MDS.

Guillermo Garcia-Manero (Houston #6512) presenterade OS och duration av respons för transfusionsoberoende (TI) ESA-naiva patienter med mycket låg-, låg- eller mellanrisk MDS behandlade med luspatercept (LUSPA) kontra epoetin alfa (EA) i COMMANDS studien. Medianuppföljningen (FU) var 30,6 och 28,8 månader för grupperna LUSPA (n = 182) respektive EA (n = 181). OS var signifikant längre med LUSPA (HR 0,33; p=0,02), men skillnaden i faktiska siffror är inte påtagligt stora. 3-åriga OS-frekvenser var 63,8 % respektive 62,2 %, och 5-åriga OS-frekvenser var 54,0 % och 41,8 %. Dödsfall inträffade i båda grupperna under (10,4 vs 9,5 %) och efter behandling (20,9 vs 26,3 %). Progressionen till AML var jämförbar mellan grupperna (3,8 mot 4,4 %). Totalt sett nåddes RBC-TI ≥ 12 veckor (v1 till slutet av behandlingen) av 76,4 % (139/182) av patienterna i LUSPA-gruppen och 55,8 % (101/181) i EA-gruppen. Median kumulativ varaktighet av RBC-TI ≥ 12 veckor var 187,3 veckor för LUSPA vs 94,9 för EA. Vid data cutoff var 24,7 % av LUSPA-patienter och 11,2 % av EA-patienter fortfarande på studiebehandling.

Myelom

Den troligen viktigaste hematologiska studien på ASCO presenterades av **Aurore Perrot** (Toulouse, #7500). I denna fas 3-studie randomiserades transplanteringsberättigade patienter med nydiagnostiserat MM som hade avslutat induktionsbehandling med isatuximab, karfilzomib, lenalidomid och dexametason (Isa-KRd) till att få konsolideringsbehandling enligt deras MRD-status. Patienter som var MRD-negativa vid 10^{-5} -sensitivitet randomiserades att genomgå ASCT och få Isa-KRd i två cykler (ASCT-gruppen, arm B) eller att få Isa-KRd i sex cykler (Isa-KRd-gruppen, arm A). Patienter som var MRD-positiva vid 10^{-5} -sensitivitet randomiserades att genomgå tandem-ASCT (två ASCT inom en kort period; arm D) eller att genomgå en ASCT och få Isa-KRd i två cykler (Arm C). 485 patienter med MRD-negativitet efter induktion randomiserades till arm A (n = 243) eller arm B (n = 242). Andelen MRD-negativa patienter före underhållsbehandling vid 10^{-6} var 84 % i arm A och 86 % i arm B (OR 1,17, p=0,64). Dessutom randomiserades 233 MRD-

positiva patienter (10^{-5}) till arm C (n = 109) eller arm D (n = 124), varav 19 patienter (15 %) inte fick den planerade tandem-ASCT. Negativitetsgraden för MRD före underhållsbehandling vid 10^{-6} var 40 % i arm C och 32 % i arm D (OR 0,73, p=0,31). Under konsolideringsfasen drabbades 5 patienter av sjukdomsprogression (2 i arm A, 0 i arm B, 0 i arm C, 3 i arm D) och 2 patienter dog utan progression i arm A. Ytterligare uppföljning, inklusive ihållande MRD-negativitet och PFS-data, behövs för att utvärdera de långsiktiga resultaten av denna MRD-anpassade strategi. Studien visar alltså att ASCT inte förbättrar MRD 10^{-6} före konsolidering hos MRD- patienter och en andra ASCT hos MRD+ patienter gör det inte heller. Studien publicerades samma dag i N Engl J Med.

Lisa Leypoldt (Hamburg, #7509) rapporterade en akademisk Fas II studie med samma induktion vid namn KONCEPT. Vuxna NDMM-patienter med högrisk (HR)-sjukdom, definierad som ≥ 1 HR cytogenetisk aberration (CA = del(17p), t(4;14), t(14;16), ≥ 3 kopior 1q21) i kombination med ISS stadium II/III inkluderades. Patienter fick Isa-KRd-induktion (6 cykler), intensifiering med HD-MEL+ASCT, följt av 4 cykler Isa-KRd-konsolidering och 2 års Isa-KRd-underhåll. Primär endpoint är MRD negativitet (NGF, 10^{-5}) i slutet av konsolideringen. 219 patienter inkluderades.

Vid data cut-off var 66 patienter fortfarande under behandling. Medianåldern var 60 år (intervall 31-73) med 119 respektive 100 med ISS II och III. Del(17p) och gain1q var de vanligaste HRCA (40,6 % och 46,6 %) och 35,6 % hade ≥ 2



Aurore Perrot

HRCA. Studien uppnådde sitt primära effektmått med en MRD-neg-frekvens efter konsolidering på 73,2 % i MRD-analyspopulationen. Ytterligare analyser bekräftade fördelen mellan olika CA-undergrupper. Totalt nådde 58,4 % MRD-neg $\geq$ CR, 86,8 % nådde MRD-neg när som helst. 64,8 % och 40,6 % uppvisade ≥ 1 -års- och ≥ 2 -års-upprätthållen MRD-neg. Med en medianuppföljning på 42 månader (0-85,5 mån) var mPFS 69,7 månader, medan median OS inte har uppnåtts. Mycket imponerande data i denna högriskgrupp.

Phillipe Moreau (Nantes, #7501) gav uppdaterade mycket positiva resultat från PERSEUS studien som utvärderade Dara + VRd induktion/konsolidering (ind/konsol) + DR underhåll vs VRd + R underhåll i till transplantationsaktuella NDMM. Tidigare har publicerats att DVRd förbättrade signifikant PFS, komplett respons eller bättre svar ($\geq$ CR) och MRD neg-frekvens. Nästan två tredjedelar av patienterna på DR-underhåll kunde avbryta behandlingen efter att ha uppnått ihållande remission, Nu rapporterades effekten

av ihållande MRD neg-status på PFS i PERSEUS.

Totalt 709 patienter randomiserades till DVRd (n = 355) eller VRd (n = 354). Vid medianuppföljning på 47,5 månader var ≥ 12 månader lång MRD-neg-frekvenser högre totalt

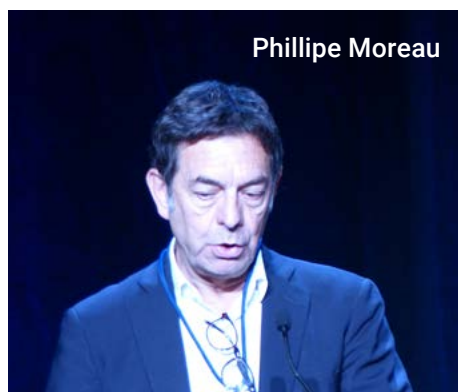
sett med DVRd (64,8 %; n = 230) jämfört med VRd (29,7 %; n = 105), och över kliniskt relevanta undergrupper, inklusive ålder ≥ 65 år och högriskcytogenetik. På liknande sätt var ≥ 24 månader långa MRD neg-frekvenser högre med DVRd (55,8 %; n = 198) jämfört med VRd (22,6 %; n = 80). *Patienter med ≥ 24 månader långvarig MRD negativ CR hade oavsett behandlingsarm en PFS på 98 %!!* DVRd vs VRd reducerade frekvensen av progression < 18 månader (FHR; 3,1 mot 6,8 %), och frekvensen av FHR- eller pre-progressionsdödsfall var lägre med DVRd vs VRd (5,4 vs 11,0 %) under de första 18 månaderna. Detta är de lägsta siffror någonsin rapporterade för FHS.

Saad Usmani (New York, #7516) visade liknande data från CEPHEUS studien där DVRd förbättrade MRD negativitet och PFS jämfört med VRd hos patienter som inte vara kandidater för ASCT (TIE) eller där sådan behandling blev uppskjuten. Bland TIE patienter behandlade med DVRd var $\geq$ CR-frekvensen 80,6 % och den totala MRD-neg-frekvensen (10^{-5}) var 60,4 %, med ~50 % av patienter som upprätthöll MRD neg i ≥ 1 år. Nästan 70 % av patienterna var vid liv och progressionsfria vid 4,5 år.

Robert Orlowski (Houston, #7517) talade om IM-ROZ studien som randomiserade 446 patienter 3:2 til isatuximab (Isa)-VRd (n = 265) i initieringsfasen

följt av underhåll med Isa-Rd vs VRd (n = 181) följt av Rd. Denna subgruppsanalys fokuserade på 1q muterade patienter. Totalt sett hade 35,9 respektive 38,7 % av patienterna 1q21+-status i Isa-VRd- respektive VRd-armarna (23,8 % och 26,0 % med gain(1q21), 12,1 och 12,7 % med amp(1q21); 7.2 and 8.3% hade också ≥ 1 högrisk cytogenetisk avvikelse. Behandling med Isa-VRd förlängde signifikant PFS vs VRd i 1q21+ pts (med eller utan HRCA) och hos patienter med isolerad 1q21+ och ledde till högre

grad av fullständigt svar (CR) och MRD-. En väsentligt större andel av patienter med 1q21+ eller isolerade 1q21+ uppnådde MRD-CR och ihållande MRD- ≥ 12 månader med Isa-VRd än med VRd. Dessa fynd är i linje med liknande analyser som gjorts med Isa-pomalidomid-dexametason och Isa-carfilzomib-dexametason i andra fas 3-studier



Phillipe Moreau



Ola Landgren

Ola Landgren

(Miami, #7503) har designat den prövarinitierade ADVANCE-studien där 306 nydiagnosticerade MM patienter randomiserats till 8 cykler av karfilzomib-lenalidomid-dexametason med

eller utan daratumumab (DKRd vs KRd), oavsett om patienten var en ASCT kandidat eller ej. Inklusion gjordes vid 7 akademiska centra i USA vilket visar att stora viktiga studier kan initieras och genomföras av kliniker i USA. Transplantation erbjöds patienter som var MRD+ efter 8 cykler. Stamcellsinsamling rekommenderades efter 4 cykler för potentiella ASCT patienter. Alla patienter övergick till underhåll med lenalidomid. Primär endpoint var MRD-negativitet 10^{-5} med NGS efter upp till 8 cykler av kombinationsbehandling. Medianålder var 62 år (intervall: 35-76) ISS 2-3 39 %, ECOG PS 2 6 % och högriskcytogenetik 35 %. Det primära effektmåttet MRD-negativitet vid 10^{-5} var signifikant högre i DKRd-armen jämfört med KRd-armen (59 vs 33 %, justerad OR=2,9, p<0,0007). EFS-, PFS- och OS-data är för närvarande omogna, men vid 32,7 månaders medianuppföljning inkluderade PFS-händelser 2 vs 1 dödsfall, PD 4 vs 5 %, och 86 vs 79% var progressionsfria i DKRd vs KRd-armarna. Baserat på dessa resultat bör DKRd vara en ny standard för de flesta NDMM-patienter som får initial KRd-behandling.

Niels van de Donk (Amsterdam, #7505) belyste en intressant vidareutveckling från bispecifika antikroppar. Nya data tyder på att inriktning på två MM-antigener med T-cellsomdirigering kan övervinna tumörheterogenitet och förvärvad resistens för att ytterligare förbättra kliniska resultat. JNJ-5322 är en nästa generations trippelspecifik antikropp (TsAb) som riktar sig mot BCMA och GPRC5D, samt CD3. Den rekommenderade fas 2-dosen (RP2D) bestod av 1 step-up dos på 5 mg innan de fick 100 mg var 4:e vecka, vilket möjliggjorde snabbare full dosstart och dämpning av risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Totalt 126 patienter fick JNJ-5322 i olika dosering (36 vid 100 mg Q4W); medianuppföljning 8,2 mån. Medianålder var 64 år; median 4 tidigare behandlingslinjer; 100 % trippelklasssexponerade (56 % refraktära); 31 % högrisk cytogenetik; 23 % hade tidigare erhållit anti-BCMA/-GPRC5D-terapi. Bland evaluerbara patienter var ORR 86 % (75 % $\geq$ VGPR) vid RP2D (n = 36) och 73 % (66 % $\geq$ VGPR) totalt i alla doskohorter (n = 124). ORR var 100 % (89 % $\geq$ VGPR) vid RP2D bland patienter naiva mot anti-BCMA/-GPRC5D-terapi (n = 27), och alla patienter svarar fortfarande (mFU 8,5 månader). Mediantiden till första svar var 1,2 månader. CRS var mestadels grad 1, ingen patient uppvisade grad $\geq$ 3 CRS.



Likande men mer omogna resultat visades av **Hang Quash** (Melbourne, #7514) avseende ISB 2001, en trispecifik T-cellsengagerande antikropp som omdirigerar cytotoxiska T-celler till BCMA- och/eller CD38-uttryckande myelomceller. Genom att samtidigt rikta in sig på två antigen ökar ISB 2001 aviditeten i bindningen till tumörceller in vitro, och därmed styrkan, medan den distala positioneringen av CD38- kontra CD3-bindarna minimerar CD38-relaterade biverkningar utanför tumören. ORR var 75 % i Fas 1 (n = 24) för alla 8 doser, inklusive stringent CR (sCR) 13 %, CR 13 %, VGPR 38 %, PR 13 %.

Harsh Parmar (Hackensack, #7511) lämnade några varningsord på vägen rörande G-proteinkopplad receptor klass C grupp 5 medlem D (GPRC5D), som är ett protein som kan induceras av all-transretinolsyra med expressionsnivåer som varierar beroende på

cellulär differentiering. Denna proteinreceptor är målet för flera terapeutiska modaliteter, inklusive CAR-T, T-cell-engagerare (TCE) och antikroppsläkemedelskonjugat. I denna studie visades att till skillnad från BCMA finns det en signifikant heterogenitet mellan patient och patient i GPRC5D-uttryck. Förhållandet mellan GPRC5D: BCMA varierade från 0 till 39. GPRC5D-uttrycksnivåer visar en stor variation och cirka 3 % av patienterna visar frånvaro av GPRC5D-uttryck. Kliniska prövningar som utforskar anti-GPRC5D-terapi bör således mäta GPRC5D-uttrycksnivåer, och potentiellt utforska andra terapier som kan inducera dess ökade uttryck med tanke på dessa resultat.

Under educational session om MM framgick tydligt den stora mängden av studier avseende tri- och quadrupler mot dubletter vid högrisk smouldering MM, och även studier av både bispecifika ak och CART i denna situation. Inga data finns ännu.

Posttrar

- En viktig studie påvisade att endast 4/97 MM patienter som skördat celler för två transplantationer genomgick en andra ASCT, ledande till påtagliga onödiga kostnader. I dessa tider av kloka kliniska val kan man med ledning av detta samt Perrot's studie ifrågasätta om skörd för

mer än en ASCT skall göras, något som flera svenska centra redan anammat (#7072).

- Uppkomst av venös trombos under behandling med bispecifika ak medför påtagligt sämre OS, ännu oklart varför (#7521)
- I motsats till studier vid lymfom visade en MM studie ingen ökad risk för AML eller MDS efter CART behandling av MM (#91)
- ECOG-ACRIN studien randomiserade icke transplantationskandidatar till carfilzomib eller bortezomib + RD i båda armarna. Ingen skillnad i PFS eller OS noterades (#7540)

Transplantation

Nihar Desai (från Jonas Mattsson center i Toronto #6511) har inlett en pilot för att utvärdera reducerad

(35 mg/kg på D+3 & +4) PTCy-dosering (PTCy70). Patienter med AML som fick 10/10 matchade orelaterade perifera stamcellstransplantationer inkluderades. Alla patienter fick fludarabin- och busulfanbehandling. GvHD-profylax inkluderade antitymocytglobulin (ATG 2 mg/kg), en kalcineurin-hämmare och PTCy70. Resultaten jämfördes med en samtida kohort som fick PTCy 100. 30 patienter fick PTCy70. Medianuppföljningen var 497 dagar (316 – 733) och 80 dagar (56 – 119) för PTCy100 respektive PTCy70. Ingen graft failure inträffade i PTCy70-gruppen jämfört med en i PTCy100-gruppen. Mediantiden till neutrofilåterkomst var jämförbar, 20 dagar. Mediantiden till trombocyttake var kortare i PTCy70-gruppen (14 jämfört med 16 dagar, $p=0,01$). Vid D+30 var incidensen av trombocyttake signifikant högre i PTCy70-gruppen (87 % vs. 81 %, $p=0,01$). D+30-incidensen av bakteremi (BSI) var mycket lägre i PTCy70-gruppen (30 % vs. 59 %, $p=0,005$). De flesta BSI i båda grupperna orsakades av grampositiva organismer (71 % mot 77 %, $p=0,7$). CMV vid D+100 var 7,2 % i PTCy70 och 18,7 % i PTCy100-gruppen ($p=0,14$). Ingen av patienterna som fick PTCy70 utvecklade hemorragisk cystit mot 11 i PTCy100-gruppen. Det fanns ingen skillnad i mediantiden för inläggning (31 dagar, $p=0,9$). Sex patienter som fick PTCy70 utvecklade grad II-IV aGvHD. Fyra hade grad II hud GvHD och svarade på topikala steroider. Vid D+100 fanns ingen signifikant skillnad i grad II-IV (18,7 % vs. 29 %, $p=0,29$), grad III-IV akut GvHD (4,8 % vs. 3,3 %, $p=0,80$) och NRM (5,3 % vs 1,8 %, $p=0,62$).

Postrar

- Cellfritt DNA mätt som detektion av känd mutation med NGS 10^{-5} VAF > 0,01 % mycket starkt korrelerat till risk för relaps upp till dag 150 efter alloge SC T (#6555)
- MD Anderson rapporterade bra resultat av allo SCT vid MDS, 339 MAC och 234 RIC. 5-årsöverlevnad var 58 % om pat var wildtype för TP53, vid biallelisk P53 mutation var motsvarande siffra endast 5 %. Detta ifrågasätter förstås ånyo om SCT verkligen skall utföras i denna situation (#6567)
- Dana Farber transplanterar patienter över 75 år. Signifikanta riskfaktorer för OD var ≥ 77 år samt ≥ 15 mediciner, vilket inte påminner om urval av patienter på andra centra (#6513). En mycket bra översiktsartikel om allo SCT till patienter > 70 år har nyligen publicerats (Walter RB et al. Blood 2025; 145: 2847–2856) där

författarna konstaterar att "även om alloge HCT potentiellt kan bota AML, representerar icke-återfallsmortalitet och återfall de främsta orsakerna till behandlingsmisslyckande, vilket belyser vikten av att förfinas både patienturval och transplantationsstrategier. Samtidigt kräver ständigt utvecklade icke-transplantationsterapier och transplantationstekniker prospektiva studier som undersöker allo-HCT:s roll och dess optimala administrering".

Mikrobiota

På plenary session ASH 2024 rapporterades försämrade resultat av CAR-T behandling av DLBCL vid störd mikrobiota, och planerade studier för att återställa densamma inför och under CAR-T behandling. Ett symposium på ASCO handlade om mikrobiota och behandling med checkpoint hämmare (ICI). Sammanfattningsvis konstaterades att baslinjesammansättningen av tarmmikrobiota representerar en lovande biomarkör för att förutsäga utfall av ICI behandling hos patienter med solida tumörer. Antibiotika (AB) leder till den relativa överrepresentationen av immunsuppressiva tarmbakterier och utarmning av kommensala bakterier som kulminerar i resistens mot ICI. Flera retrospektiva och prospektiva studier visade att AB, särskilt bredspektrum AB-exponering före och under ICI-behandling, är associerad med signifikant minskad total överlevnad. Mycket noggrant övervägande av AB användning under peri-ICI-perioden rekommenderas för att lindra AB-relaterad dysbios. Flera osäkerheter återstår såsom bästa sätt att konstatera dysbios. Flera metoder finns såsom pcr av 21 bakterier i faeces och en ELISA för Mad-CAM-1, om nivåer i blod är lägre än normalt talar det för dysbios. Vilken är mest lovande behandlingen? Flera strategier såsom transplantation av fekal mikrobiota, diet, levande bioterapeutika och prebiotika, undersöks för närvarande för att korrigera och förbättra mikrobiotasammansättningen i kliniska prövningar.

Multicancer early detektion testing

Ett mycket allmänbildande symposium ägnades sk MCED:s. Det skall direkt påpekas att det saknas data från prospektiva studier som visar att denna typ av test har betydelse för tunga endpoints dvs färre patienter som diagnosticeras i stadium III/IV respektive förbättrad cancerspecifik mortalitet. Den största studien drivs i UK (NHS-Gallery) som

randomiserat 140.000 individer till observation eller ett MCED. Studien är färdiginkluderad och data förväntas 2026.

MCED baseras på cfDNA där avvikande metyle-ringsmönster som noterats vid olika cancertyper är kända. Testen kan omfatta allt från 4 till 50 cancer-typer. Tidiga studier har visat att testen har negativt prediktivt värde på 99 % vid tillfället för testet. Trots att inget test är FDA godkänt har ett enda företag hittills gjort 290.000 test. Många frågor återstår; Hur ofta bör test göras om de visar sig vara viktiga? Hur följer man idag upp ett positivt test (kräver extremt omfattande cancerutredning). Det betonades att dessa tester absolut inte får ersätta nationella screeningprogram av vanliga cancrar som bröst, gyn, lung m.fl. Dessa screeningprogram är gratis men det stora problemet i USA är att vidare utredning efter att screening givit tumörmisstanke inte är det. Av detta följer också tragiskt att människor utan

försäkring i mycket mindre utsträckning deltagar i screeningprogram. Så framtiden för MCED är tv oklar eller som Yogi Berra (känd amerikansk base-bollspelare) yttrat; "It is hard to make predictions, especially about the future".

Kan jag då till sist rekommendera en svensk hematolog att deltaga vid kommande ASCO möten? Kongressen håller högt kvalitet och har mer humana tider än ASH. Samtidigt upptäckte jag sista dagen av en ren händelse att de allra flesta av de tunga presentationerna repriserades av samma person på EHA i Milano. Så även om Chicago är en trevlig stad är EHA ett mer realistiskt alternativ.

Stort tack till SFH för stipendiet Årets utbildare 2023 som möjliggjorde mitt deltagande vid årets ASCO.

Jan Samuelsson

Agneta Wikman

Riddare av

Nordstjärneorden

Agneta Wikman, överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset och adjungerad professor i transfusionsmedicin på Karolinska institutet har utnämnts till riddare av första klassen av Nordstjärneorden efter en ordensförläningsceremoni på kungliga slottet den 28 maj. I motiveringen står bland annat "För betydelsefulla insatser som transfusionsspecialist inom militär sjukvård". Agneta Wikman jobbar sedan snart tio år för Försvarsmakten, initialt med blodförsörjning till våra utlandsstyrkor framför allt i Mali. Man behövde beredskap för skador, men färskt blod var en utmaning. Ett ordentligt program för beredskap lades upp, så att soldaterna kunde ha med sig färskt helblod när de gav sig ut på riskuppdrag. Agneta är svensk representant i Nato Blood Panel som verkar för ett gemensamt regelverk för blodförsörjning. Hon har även forskat kring bland annat frystorkat blod. Det behövs produkter som håller längre, som torkad plasma och frysta trombocyter som man kan förvara i många år. SFH gratulerar.



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

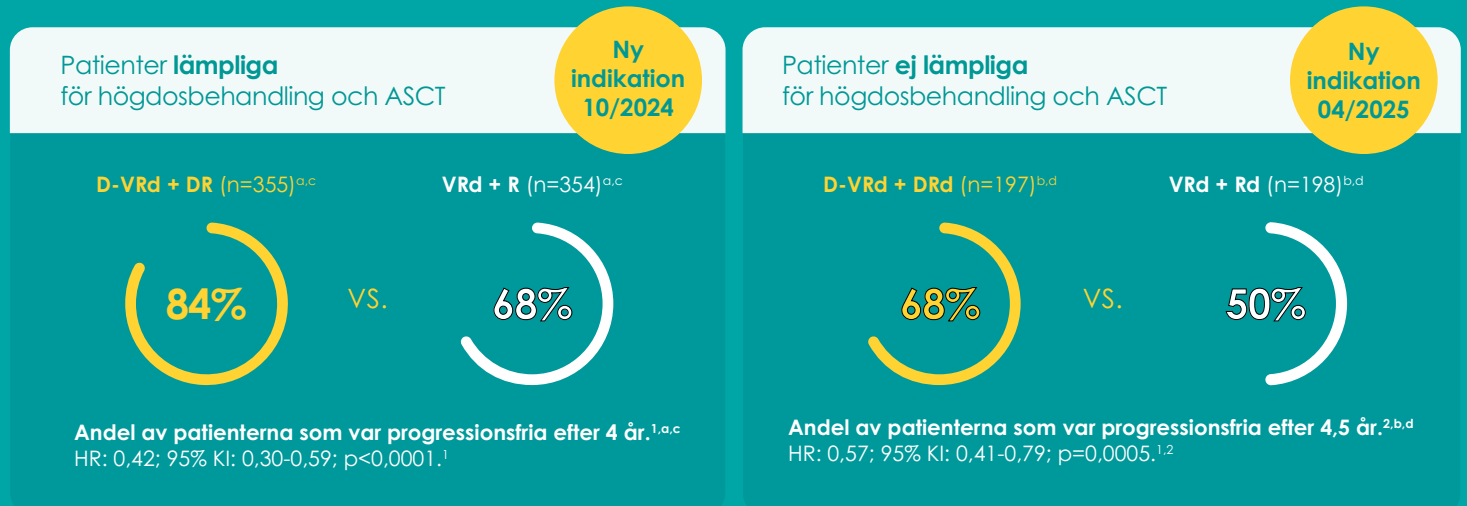
a. Efter en medianuppföljning på 89,3 månader var den finala mediana överlevnaden (OS) för DARZALEX[®] plus Rd: 90,3 månader (7,5 år) jämfört med 64,1 månader (5,3 år) med enbart Rd (HR: 0,67; 95% KI: 0,55–0,82; p<0,0001); Efter en medianuppföljning på 64 månader var den progressionsfria överlevnaden (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 05/2025, 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 (DCVa) 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:** 05/2025. **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 var 48,7% med D-VRd vs. 26,3% med VRd (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 05/2025, 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 i kombination 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 (DVd), 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 recidiverande 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 (DCVa) för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amyloidosis. **Varningar och försiktighet:** DARZALEX kan ge infusionrelaterade 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:** 05/2025. **Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige.** www.innovativemedicine.jnj.com/sweden. CP-515608

Reserapport från ICML i Lugano

ICML, International Conference on Malignant Lymphoma, äger rum vartannat år i den vackra staden Lugano, Schweiz, och brukar locka drygt 4000 deltagare. I år gick den av stapeln 17-21/6 och vi var tre glada stipendiater som tack vare SFHEM hade möjlighet att få åka på detta. Två av oss anlände till Lugano dagen innan konferensen började och kunde därför spendera en heldag med att upptäcka staden med dess fantastiska miljö innan de intensiva konferensdagarna drog igång. Vi rekommenderar varmt ett besök upp på det ikoniska berget San Salvatore, där man har 360 graders utsikt över de berg som omger Lugano samt den magiskt vackra Luganosjön. Här nedan kommer ett axplock av nya kunskaper och annat matnyttigt som vi fått med oss från konferensen.

KLL

Vid "meet the professor" med ämnet KLL så höll **Matthew S. Davids** (Boston), en välbesökt och kliniskt inriktad session. Han presenterade fem olika kliniska fall och lyckades få åhörarna engagerade och interaktiva genom att delta med röstning kring vilka behandlingsval de skulle ha föredragit. Han gav oss åhörare några "Key Take-Aways";

- andra generationens cBTKi (acala och zanu) är säkrare än ibrutinib samt möjligen mer effektiv (zanu)
- patienter med progress på cBTKi eller kontinuerlig venetoklax behandlas bäst med motsatt regim
- patienter med progress under behandling med en kovalent BTKi skall EJ behandlas med en annan kovalent BTKi
- vid tidsbestämd venetoklax +/- CD20-antikropp och remissionstiden varit minst ett år (helst längre än två år) kan man överväga att upprepa behandlingen. Sammanfattningsvis stämmer hans rekommendationer väl överens med vårt fina svenska vårdprogram.

Dr. Davids talade även vidare om den utmanande situationen med progress efter både cBTKi samt venetoklax där en icke-kovalent BTKi (pirtro) kan vara ett alternativ. Han beskriver att det finns data som visat upp till 20 månader PFS i denna refraktära grupp, vilket såklart är bra men fortfarande inte tillräckligt långvarig effekt. Han ser därför de icke kovalenta BTKi som en brygga till annan behandling såsom CAR-T eller allo tx (som kvarstår som ett alternativ för yngre patienter och då framför allt de med genetisk hög-risk). CAR-T har man redan

tillgång till i USA och har sett en del goda responser med liso-cel med gott långtidsresultat för en mindre andel av patienterna. Han uppgav dock att behandlingen behöver undersökas och optimeras ytterligare. Ytterligare framtida intressanta behandlingsar innefattar BTK-degraders som visat lovande resultat och även mycket god tolerans hos de äldre. Bispecifika antikroppar riktade mot CD3 och CD20 har också visat fina data även om det fortfarande är mycket tidigt men verkar lovande för framtiden.

I situation med Richtertransformation har det länge bara funnits kemoterapi som alternativ och prognosen har varit urusel med mindre än ett års förväntad överlevnad. Under fredagens KLL session så presenterade åter igen Dr. Davids en multicenter fas 2 kohortstudie där man undersöker venetoklax i kombination med R-CHOP (VR-CHOP) hos patienter med Richter syndrom. I denna studie har man lyckats visa nära 50 % CR i gruppen som behandlats med VR-CHOP (hos venetoklax naiva) vilket är tydligt bättre än i historiska data, dock på bekostnad av myelosuppression och en hög andel infektioner. Fortfarande ser man tyvärr ändå dålig OS även om man hos en liten andel av patienterna ser en varaktig PFS och OS oavsett om de gått vidare till allo tx eller om de endast stått kvar på venetoklaxunderhåll.

DLBCL

Bevakningen av diffusa storcelliga B-cellslymfom (DLBCL) började med en grundläggande och tydlig genomgång av professor **Grzegorz Nowakowski** (Rochester) i punkten "meet the professor". Nowakowski började med att definiera vilka unmet clinical needs vi står inför i nuläget – nämligen förbättrad

första- respektive andralinjens behandling och bridging, minskad relaps efter CAR-T samt tydligare riktlinjer för behandlingssekvens efter CAR-T.

Primärbehandling

Nowakowski gjorde en gedigen genomgång av tidigare och pågående studier på förstalinjens behandling vid DLBCL. Han började med att presentera POLARIX-studien där polatuzumab-vedotin + R-CHP jämfördes med R-CHOP som primärbehandling vid DLBCL. Vid fem år ses en skillnad i PFS med fördel för experimentarmen men ingen OS-skillnad. Skillnaden i PFS uppträder ganska sent, så behandlingen verkar inte ha effekt på primärt refraktära. Särskild effekt har setts vid lymfom av ABC-subtyp, även om studien inte var power-beräknad för subgruppsanalys. Vidare berättade Nowakowski att de flesta pågående studier på förstalinjens behandling vid DLBCL är agnostiska för subtyp. Det är bara två som bygger på subgruppering; ESCALADE där yngre non-GC patienter randomiseras till att få R-CHOP med eller utan akalabrutinib, samt GUIDANCE-02 där patienterna utifrån molekyllär subtyp får lenalidomid, decitabine eller orelabrutinib i tillägg till R-CHOP.

En bra vidareutveckling på Nowakowskis session var focus on sessionen, där tre olika studier med tillägg av bispecifika antikroppar i första respektive senare linjer presenterades. Den första var en fas 2 studie där tillägg av glofitamab till polatuzumab-vedotin + R-CHP hos obehandlade patienter med de novo DLBCL studerades. Av de 40 inkluderade patienterna hade majoriteten GCB-subtyp och sex patienter double/triple hit. Trots en medianuppföljningstid på endast 8,7 månader är resultaten lovande, med 34 av patienterna i CR vid behandlingsavslut, både utifrån PET och MRD. Ytterligare 2 patienter var i PR motsvarande ORR på 95 %. Resultaten har mynnat ut i den pågående randomiserade studien SKYGLO som jämför glofitamab + polatuzumab-vedotin + R-CHP med polatuzumab-vedotin + R-CHP.

R/R DLBCL

Två studier vid primärt refraktära/recidiverande DLBCL presenterades i fortsättningen på focus on sessionen. Den ena var den randomiserade fas 3 studien STARGLO inkluderande patienter som inte bedömts vara transplantationskandidater. Patienterna randomiserades mellan glofitamab-GEMOX och R-GEMOX, där glofitamab-armen resulterade i 54 % OS jämfört med 34 % i kontrollarmen vid 2 års medianuppföljningstid (mOS ej uppnått i behandlingsarmen, HR = 0,6, p-värde = 0,003). Denna studie är en av tre randomiserade fas 3 studier med en experimentarm som visats bättre resultat än R-GEMOX i recidivsituationen. POLARGO-studien är en av de andra och presenterades på plenary session, i vilken tillägget av polatuzumab-vedotin till R-GEMOX gav i median 7 månaders ökad OS vid 2 års medianuppföljningstid (mOS 19,5 vs 12,5, HR = 0,6, p-värde = 0,002). Slutligen presenterades SUNMO-studien i late-breaking abstract sessionen där mosenutuzumab + polatuzumab-vedotin jämfördes mot R-GEMOX med en ORR på 70 % i behandlingsarmen jämfört med 40 % i kontrollarmen (OS-data ej klara ännu), och tre gånger så lång PFS i median. Så, med tre studier som är bättre i recidivsituation än R-GEMOX hos patienter som inte är transplantationskandidater – hur väljer vi? Inga head-to-head jämförelser finns så **Martin Dreyling** (München) menar att det sannolikt kommer bero av vad som givits i tidigare linjer (exempelvis om polatuzumab-vedotin smyger in i primärbehandlingen). Lite skillnader mellan studierna finns; Endast i POLARGO var transformerade DLBCL inkluderade och endast i SUNMO var höggradiga B-cellslymfom



inkluderade, och SUNMO presenterar även en helt cytostatikafri regim.

Vidare i focus on sessionen presenterades den enarmade fas 1 LOTIS-7-studien där loncastuximab tesirin + glofitamab gavs i recidivsituation till 30 patienter med DLBCL (inkluderande patienter som tidigare genomgått autolog SCT och CAR-T), med en ORR på 93 %. En EBMT-rapport presenterades med data på CAR-T jämfört med autolog SCT vid storcelliga B-cellslymfom i CR efter salvage-behandling, utan signifikant skillnad avseende PFS eller OS vid ett års uppföljningstid. En annan EBMT-rapport visade på bättre utfall vid autolog jämfört med allogen stamcellstransplantation hos recidiverande Burkittlymfom. I sessionen presenterades även registerdata från Kanada på hur introduktionen av R-DA-EPOCH har ökat överlevnaden vid double-hit lymfom jämfört med historiskt givet R-CHOP (HR för OS 0,38, p-värde 0,002).

Äldre patienter

På late-breaking abstract sessionen presenterades studien PEARL där zanubrutinib + lenalidomid jämfördes med R-mini-CHOP hos sköra patienter över 70 år, resulterande i samma andel i CR men inga överlevnadsdata klara. Vidare var en hel session tillägnad DLBCL hos äldre – där fokus att minska cytostatika-belastning var tydligt;

- PET-styrd deskalerad behandling hos äldre i OPTIMAL>60 studien, där tidsbegränsad epcoritamab som monoterapi hos patienter över 75 år med nydiagnostiserat storcelligt B-cellslymfom ej i skick för antracykliner gav en ORR på 78 %
- R-polatuzumab-vedotin + glofitamab som förstalinjens behandling hos patienter över 60 år ej i skick för full cytostatikabehandling resulterade i ORR på 90%
- R-tafasitamab-lenalidomid i första linjen hos äldre patienter över 80 år med en overall metabolic response rate på 72%)
- Slutligen presenterades retrospektiva real-world data på epcoritamab respektive glofitamab till äldre patienter (medianålder 76 år) med recidiverande DLBCL, där både OS och toxicitet (CRS/ICANS) sågs vara samstämmig med det som tidigare rapporterats i kliniska studier på yngre patienter.

Subgrupper

Ett återkommande tema under konferensen var heterogeniteten inom DLBCL och vikten av att få

en gemensam syn på subgrupper. I en av memorial lectures av **David Scott** (British Columbia) gjordes en robust genomgång av den nuvarande klassifikationen av storcelliga B-cellslymfom. Han beskrev utvecklingen från ett klassifikationssystem endast baserat på morfologi och cell-of-origin, till dagens molekylära subklassificering. En entitet som belystes extra är de så kallade dark zone lymphomas – en grupp där cellerna liknar follikelcenterdervierade celler men med morfologi antingen som Burkittlymfom eller DLBCL. Molekylärt är ca 40 % av dessa double-hit. Prognosen i denna grupp är betydligt sämre än övriga lymfom. Vidare gick Scott igenom de två genetiskt baserade klassifikationssystemen, LymphGen och DLBClass.

På plenary session presenterades Lymphoma microenvironment Archetype profiles (LymphoMAP), en studie utifrån singelcellsekvensering med fokus på tumörmikromiljön i storcelliga B-cellslymfom. Sekvenseringen har mynnat ut i tre olika tumörgruppen: FMAC med stor andel endotelceller och fibroblaster, LN med karaktäristika liknande normala lymfkörtlar och TEX med ansamling av utmattade T-celler. FMAC visade sig ha sämre utfall i förstalinjens behandling än övriga grupper, medan TEX var den enda gruppen som inte hade effekt av CAR-T vid recidiv.

I anslutning till konferensen arrangerades en stängd workshop på temat genetik vid DLBCL. I den allmänna rapporten från workshopen betonades just heterogeniteten inom DLBCL avseende genetik, prognos och känslighet för olika behandlingar. Det finns både överlapp och skillnader mellan aktuella klassifikationssystem, att klassificera alla fall till perfektion kommer vara omöjligt. Många frågor är fortsatt obesvarade – såsom effekten av etnicitet, icke-kodande genom respektive icke-kodande RNA för att nämna några. Slutligen betonades vikten av att offentliggöra genetiska data från studier, i syfte att öka förståelsen för denna komplexa sjukdom.

Den stora finalen på bevakningen av aggressiva B-cellslymfom blev såklart The Big Debate där **Sonali Smith** (Chicago) och **Grzegorz Nowakowski** (Rochester) livligt diskuterade om polatuzumab-vedotin borde ges till alla i förstalinjens behandling. Retoriken var hård från båda håll men publiken ändå tydligt i sitt utfall – endast 20 % ansåg att argumenten för att inkludera polatuzumab-vedotin primärt till alla höll hela vägen.

T-Cellslymfom

Professor **Won Seog Kim** (Seoul) höll en "Meet The Professor"-session om perifera T-cellslymfom. Här nämndes en mängd olika studier med olika nya eller äldre läkemedel som provats som tillägg till CHOP men utan någon nämnvärd ökning i PFS, varför CHOP kvarstår som grundstenen i behandling av många T-cellslymfom. Professor Kim redovisade också olika studier med blandade resultat avseende etoposid-tillägg till CHOP som rekommenderas vid vissa situationer. Några potentiellt lovande behandlingsregimer som diskuterades i slutet var azacitidin vid recidivsituationer, CAR-T mot T-cellsreceptorn samt romidepsin+lenalidomid i primärbehandling som en helt cytostatikafri regim. Under sessionen "Biology and Therapy of T-cell lymphomas" nämndes även andra läkemedel som i studier påvisat vissa lovande resultat, exempelvis kombinationen av amdisolisib (PI3K-hämmare) + tazemetostat (EZH2-hämmare) vid R/R PTCL, valemetostat (EZH-hämmare) vid R/R PTCL och linperlizib (PI3K-hämmare) i tillägg till CHOP som primärbehandling av PTCL.

Castlemans sjukdom

Professor **Stefan Dirnhofer** (Basel) och professor **Angela Dispenzirei** (Rochester) höll en "meet the professor"-session om icke-klonala lymfoproliferativa sjukdomar, med fokus på Castlemans sjukdom. Castlemans sjukdom är en sällsynt grupp icke-maligna sjukdomar som påverkar lymfsystemet, med olika etiologi, klinisk bild och prognos. De flesta experter menar att det rör sig om reaktiva sjukdomar även om viss evidens även finns för att det kan finnas en klonal komponent. Unicentrisk Castlemans sjukdom är vanligen asymtomatisk och upptäcks pga. en enstaka förstörd lymfkörtel, behandlingen är kirurgiskt avlägsnande och prognosen utmärkt. Multicentrisk Castlemans sjukdom däremot, som definitionsmässigt innefattar förstörade lymfkörtlar engagerande minst två lymfkörtelstationer, har betydligt sämre långtidsprognos (5-årsöverlevnad på ca 50 %) och innefattar ofta en hel del systemiska symptom. Multicentrisk CD delas i sin tur ofta in i underkategorierna POEMS-associerad MCD, idiopatisk MCD samt HHV-8-associerad MCD. Idiopatisk MCD behandlas vanligen med steroider med plus rituximab, siltuximab eller tocilizumab, där man vid dåligt behandlingssvar kan behöva trappa upp till en cytostatikabaserad behandlingsregim.

Follikulärt lymfom

Även inom denna diagnosgrupp presenterades flertalet nya studier med potentiella framtida implikationer. En sådan var PERSPECTIVE-studien, en fas 2-studie där man jämfört ibrutinib + rituximab med placebo + rituximab hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom. I+R påvisade en signifikant förbättrad PFS och ORR jämfört med placebo+R men någon signifikant skillnad i OR kunde inte påvisas i studien. Kombinationen skulle kunna vara ett attraktivt alternativ hos äldre patienter med follikulärt lymfom som inte är aktuella för mer intensiv cytostatikabehandling. En annan intressant studie som presenterades var MITHIC-FL1-studien, även denna en fas 2-studie, där mosunetuzumab gavs som 1:a linjens behandling hos patienter med stadie III/IV. Studien påvisade en ORR på 95 % och CR på 82 % samtidigt som biverkningarna var generellt få och milda. Ytterligare en studie värt att nämna som presenterades var inMIND-studien, en fas 3-studie där tillägg av tafasitamab till lenalidomid + rituximab påvisade en signifikant ökning av PFS i form av en 57 %-ig reduktion av risk för progression, relaps eller död. Andra studier som presenterades inkluderade studier med olika EZH-hämmare, antingen som monoterapi eller i tillägg till R-CHOP.

Primära CNS lymfom

Konferensens sista dag hölls en session om CNS-lymfom, en entitet med generellt dålig prognos där över hälften av patienterna drabbas av recidiv eller har en refraktär sjukdom. Ett flertal studier presenterades med delvis lovande resultat och potentiella framtida implikationer: Bland annat PriZM+-studien med zanbrutinib som monoterapi vid R/R PCNSL, PROSPECT-studien med tirabrutinib som monoterapi vid R/R PCNSL samt en studie med zamto-cel (tandem-CAR-T riktad mot CD20 och CD19) vid R/R PCNSL eller SCNSL.

Kvällen innan hölls även "The Big Debate" där ett av de debatterade ämnena var huruvida CNS-profylax bör ges vid högrisk enligt CNS-IPI. Det blev en livlig och engagerande debatt där 70 % av deltagarna utifrån debattörernas argument röstade emot att ge CNS-profylax. Dock ska tilläggas att debattören som hade fått i uppdrag att vara motståndare till CNS-profylax i slutet av debatten menade att hon ändå själv fortsatt skulle rekommendera CNS-profylax till de patienter med högst CNS-IPI-poäng.

Nya cellulära terapier

Denna session inleddes med en presentation av resultaten från kohortstudien ATLANTA-1 där man har undersökt effektivitet och säkerhet för en färsk CD19-CAR-T cellprodukt med en 7-dagars ventill-ven-tid hos patienter med relapserat/refraktärt indolent lymfom (follikulärt och marginalzonslymfom). CR och MRD-negativitet var mycket hög i denna tidigare tungt behandlade patientgrupp med en överkomlig biverkningsprofil avseende CRS och ICANS, och den korta leveranstiden gjorde det möjligt att avstå från "bridging".

Efterföljande presentationer innefattade ett flertal olika studier av CAR-T cellterapi med bispecifika targets mot både CD19 samt CD20 vid behandling av R/R aggressiva B-cellslymfom. Data från dessa studier visade tydligt förbättrade siffror (jmf med historiska data) avseende CR som hittills i hög grad varit varaktig, det blir spännande att följa långtidsdata från dessa.

Den sista presentationen beskrev en studie med acimtamig (en tetravalent bispecifik CD30/CD16A "innate cell engager" (ICE) i kombination med en allogena NK-cellprodukt (off-the-shelf) som är tänkt att inducera antikropps-buren cellulär toxicitet mot CD30+ lymfom hos patienter med R/R Hodgkins lymfom. Man har sett fina data för ORR samt CR med hanterbar biverkningsprofil. Även här ser vi fram emot långtidsdata.

Take Home Messages

Professor **Martin Dreyling** (München) fick äran att se tillbaka och sammanfatta dessa intensiva och fantastiska dagar. Han började med att se tillbaka historiskt för att betona betydelsen av dessa möten och vikten av att vi alla, både forskare och

kliniker, talar samma *lingua franca of lymphoma*.

Att komma överens om exempelvis stadiindelning, diagnosklassificering etc. är helt avgörande. Nu ser han fram emot att vi åter igen skall få **en gemensam** diagnosklassificering som planeras komma 2026. Han blickade sedan framåt och ser att det snabbt närmar sig ett behov av att skapa ny klassificering av aggressiva B-cellslymfom som har ett mycket heterogent sjukdomsspektrum. Vi vet att cellursprung (COO) spelar roll för prognosen men vi behöver även molekylär subklassificering för att i ett senare skede även kunna skräddarsy behandlingsvalen. Han tog också upp att vi nu även börjar förstå hur mikromiljön spelar roll och även detta kan hjälpa oss att förutspå vem som kommer att svara bäst på ex CAR-T. Han uttryckte att vi redan kommit långt med CAR-T-terapi, **men** att hälften av dessa patienter fortfarande dör, och han förutspådde att vi redan kan börja se en tydlig riktning mot de bispecifika CAR-T-terapierna för att förbättra våra resultat vid dessa typer av behandlingar.

Sammanfattningsvis har vi tagit till oss mycket spännande data kring nya, gamla och ny-gamla terapier samt kring ytterligare utvecklad diagnostik/klassificering. Vår reflektion blir att det alltid är bättre att ha fler alternativ att välja mellan, men det återstår att se hur vi i framtiden kan skapa nya riktlinjer som kan hjälpa kliniker att navigera för att skräddarsy behandlingar och dessutom ha ekonomiska resurser att kunna erbjuda dessa. Vi tackar Svensk Förening för Hematologi för möjligheten att få delta och skulle varmt rekommendera alla lymfomintresserade hematologer (och onkologer) att besöka denna välorganiserade konferens.

Deborah Boström, Sundsvall, **Emelie Andersson**, Sundsvall, och **Elina Thörn**, Umeå





ST utskottets vårinternat

För andra året i rad arrangerades ST utskottets vårinternat, som i år organiserades i Svenska Läkaresällskapets lokaler av kommande ordförande **Matilda Arvidsson Kvissberg** från Karolinska universitetssjukhuset. Från Sahlgrenska universitetssjukhuset kom **Ingigerdur Sverrisdottir**, från Kungälvssjukhus **Emil Jaddini** och från Akademiska universitetssjukhuset **Daniel Moreno Berggren**. Ny i gruppen är **Sophia Maassarani** från Linköpings universitetssjukhus.

Sophia är ursprungligen från Stockholm och har studerat vid Karolinska Institutet. Hon är doktorand i Johanna Ungerstedts grupp med fokus på KMML och påbörjade en ST på US innan hon gick på mammaledighet. Sophia ser fram emot att komma tillbaka till jobbet i början av sommaren. Mycket av fritiden äts upp av familjelivet och forskning, men utöver det så gillar hon att läsa och baka. Varmt välkommen till vårt ST-utskott!

I fokus på agendan var vår ST arbetsmiljöenkät som skickades ut tidigare i vår. Vi sammanställde den preliminära data som gav insyn i ST läkarnas

nuvarande arbetssituation. Det var glädjande att se att ST läkarna ofta trivs bra på sina kliniker trots en hög arbetsbelastning. Vi uppdaterade hemsidan för att öka användarvänligheten. Vi gick igenom utvärderingarna från de senaste ST kurserna, MDS/AML och aggressiva lymfom. Det framkom att sammanslagningen av MDS och AML kurserna var en succé! Lymfomkursens pedagogiska upplägg med förberedande frågor och falldiskussion i blandade grupper var uppskattat! Vi diskuterade hur införandet av BT kommer påverka specialistutbildningen i hematologi. Tentagruppens arbete med specialistexamen och progresstest reviderades, där vi önskar fler medlemmar i form av erfarna specialister. Om du är intresserad av att vara med i tentagruppen kontakta gärna Henric Lindqvist (henric.lindqvist@regionstockholm.se).

Vi hann även med en trevlig kvällsboule i en solig Rålambshovspark, där Daniel kom ut segrande! Har du synpunkter, tips eller förbättringsförslag på ST utskottets arbete hör gärna av dig till st@sfhem.se.

Matilda Arvidsson Kvissberg

UPPTÄCK DJUPA OCH LÅNGVARIGA BEHANDLINGSSVAR¹

Djupa svar definierat som $\geq$ CR, långvarigt behandlingssvar definierat som svarsduration (DoR)²

Primärt effektmått objektiv svarsfrekvens (ORR)¹

I studien MagnetisMM-3 var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) **61%**, $n=75/123$ (95% KI 54,4;76,7). Medianuppföljningen **27,9 månader** (intervall: 3,6-36,8).¹

37,4%, $n=46/123$ (95% KI 28,8;46,6) uppnådde komplett remission (CR) + stringent komplett remission (sCR)¹

ORR uppnåddes i 75 av 123 patienter, utav dessa var svarsdurationen (DoR) **66,9%**: (95% KI 54,4; 76,7) vid 24 månaders uppföljning.¹

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET³

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

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 symtom 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: 05/2025. För ytterligare information, se www.fass.se

Pfizer AB, www.pfizer.se

Referenser: 1. Produktresumé ELREXFIO, Pfizer AB, www.fass.se 2. 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 3. 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>



Referat från ST-kurs

– Aggressiva lymfom, 7-9/5 2025

I början av maj samlades en entusiastisk grupp ST-läkare på konferensanläggningen i Sigtuna för en kurs om aggressiva lymfom. Flera av deltagarna hade även varit med på kursen om AML/MDS tidigare i år, som hölls på samma plats. Denna gång välkomnade Sigtuna oss med grönskande vårväder, till skillnad från det grå och regniga väder som präglade det förra tillfället.

Hodgkins lymfom och strålbehandling

Första dagens sessioner fokuserade på Hodgkins lymfom. Vi fick en genomgång av den historiska utvecklingen – från omfattande strålbehandling med stora mantelfält till dagens behandlingsstrategier, med syftet att minska användningen av de mest toxiska läkemedlen, såsom bleomycin och prokarbazin. Kunskapen om långtidsbiverkningar baseras till stor del på behandlingar som gavs för 25–30 år sedan, och det kommer sannolikt dröja

lika länge innan vi kan utvärdera sena effekter av dagens terapier. För yngre patienter ligger fokus på att undvika överbehandling, i syfte att minska risken för bland annat lungsjukdom, neuropati samt infertilitet. Vi inväntar den hälsoekonomiska bedömningen av BrECADD-regimen med intresse.

Vidare diskuterades PD1-hämmarnas roll vid behandling av Hodgkins lymfom, särskilt vid recidiv. Frågan om behandlingstidens längd väckte diskus-

sion, och vissa förespråkade utsättning efter två år vid bibehållen komplett remission. Vi fick även en genomgång av hur LYRIC-kriterierna ska användas vid utvärdering med PET-CT, då det inte är ovanligt med pseudoprogression eller inflammatoriska behandlingsreaktioner under pågående immunterapi.

Dagen avslutades med en översikt av strålbehandling vid hematologiska sjukdomar – ett område som många hematologer har begränsad utbildning i. Vi diskuterade det viktiga samarbetet med våra onkologkollegor vid planering och genomförande av strålbehandling. En återkommande synpunkt var att remisser till strålbehandling ibland saknar tydliga indikationer, särskilt vid myelom, och att kommunikationen mellan hematologer och strål-onkologer kan förbättras.

Aggressiva B-cellslymfom

Torsdagen innehöll två omfattande sessioner om aggressiva B-cellslymfom. Dagen inleddes med en genomgång av terminologi och stadiindelning, vilket visade sig vara mer komplext än förväntat – särskilt vid extranodal sjukdom. Det framgick att Musshoff-klassifikationen inte används enhetligt över landet, och att kombinationen av Ann Arbor- och Musshoff-systemen kan orsaka förvirring.

Vi gick igenom aktuella definitioner enligt det nationella vårdprogrammet, där höggradiga B-cellslymfom numera definieras av förekomst av både MYC- och BCL2-rearrangemang. Detta sedan WHO-klassifikationen från 2022 utesluter BCL6-rearrangemang från denna entitet, då dessa inte visat entydig association med sämre prognos.

Diskussionerna hölls kring behandlingsstrategier vid avancerad sjukdom och vid mer aggressiva sjukdomsförlopp. Vikten av att tidigt utreda för eventuellt CNS-engagemang betonades, eftersom CNS-penetrerande behandling – med högdos metotrexat och cytarabin – ofta ges sent i behandlingsförloppet. Flera föreläsare förespråkade användning av hyper-CVAD-protokoll, särskilt för yngre patienter med spridd bulkig sjukdom, eller vid sjukdomslokaler med hög risk för CNS-engagemang och recidiv.

Dagen avslutades med en föreläsning om behandling vid recidiv och användningen av nya terapier vid aggressiva B-cellslymfom, samt svårigheterna kring vad man ska välja och när. Bland annat diskuterades CAR-T-cellsbehandling, och hur dess effekt kan förstärkas med läkemedel som lenalidomid och

nivolumab. Med ökad kunskap om de molekylära mekanismerna bakom denna heterogena sjukdomsgrupp kan vi också lära oss hur detta kan användas i diagnostik, prognostik och för att individanpassa behandling.

Genetik, patologi och komplexa fall

Fredagens inledande session utgjordes av en fördjupning i genetik och patologi. Diskussionen kring *loss of heterozygosity* (LoH) väckte särskilt intresse, inte minst i de fall där LoH är *copy-neutral* – en förändring som kan vara svår att upptäcka med traditionella metoder. Detta förekommer till exempel vid medfödd eller förvärvad uniparental disomi, där tumörceller förlorar en allel och duplicerar den andra, något som exempelvis kan leda till biallelisk TP53-mutation. Eftersom detta inte syns vid kopietalsanalys, krävs andra tekniker för detektion, vilket i nuläget är särskilt relevant vid riskklassificering av MDS och AML. Inom genetiken sker snabb utveckling, och det är sannolikt att metoder som kromosomanalys och FISH i framtiden kommer att ersättas av bland annat helgenomsekvensering och transkriptomsekvensering.

Kursen avslutades med genomgång av kliniska fall som krävde fördjupad analys och klinisk kreativitet. Vi diskuterade bland annat hur olika molekylära subtyper uppvisar varierande benägenhet att ge CNS-manifestation, exempelvis subtypen MCD/C5 enligt LymphGen och GenClass, som visat mer tydlig CNS-tropism än andra subtyper.

Ett fall illustrerade klonal evolution genom att CHIP-associerade mutationer påvisades både i tumörvävnad och benmärg vid NGS-analys av ett T-cellslymfom. Detta indikerar att de genetiska förändringarna sannolikt uppstått på stamcells nivå, och att sjukdomens utveckling påverkas av på vilken nivå nya mutationer tillkommer.

Avslutning

Stort tack till kursledarna Kristina Sonnevi och Tove Wästerlid samt till alla föreläsare för en mycket givande och inspirerande kurs – även för oss som vanligtvis inte arbetar med aggressiva lymfom. Ett varmt tack också till alla ST-kollegor från hela landet för engagerade diskussioner och trevliga samtal vid sidan av kursprogrammet.

Rebecca Skagerström, ST-läkare
Norrlands Universitetssjukhus



Randomiserade studier

Nedan listade artiklar utgör mitt subjektiva urval av artiklar publicerade maj-juli 2025 i kronologisk ordning.

Molecular monitoring versus standard clinical care in younger adults with acute myeloid leukaemia: results from the UK NCRI AML17 and AML19 randomised, controlled, phase 3 trials. Potter N et al. *Lancet Hematol* 2025;12: e346-e356

I de brittiska NCRI AML17 och AML19 randomiserade fas 3-studierna, utförda i Storbritannien, Danmark och Nya Zeeland, screenades patienter i åldern 16–60 år med nydiagnostiserad AML för molekyllära markörer lämpliga för sjukdomsövervakning, inklusive NPM1-mutationer och fusionsgener. Patienter med en markör tilldelades slumpmässigt (2:1) till antingen sekventiell molekyllär MRD-övervakning under behandlingen och i 3 år efter, eller endast vanlig klinisk vård utan molekyllär övervakning. Sekventiell molekyllär MRD-övervakning, i kombination med MRD-vägledad behandling, förbättrade inte den totala överlevnaden i hela studiepopulationen. I undergruppen av patienter med NPM1- och FLT3 ITD-mutationer vid diagnos observerades en överlevnadsfördel för MRD-övervakning.

Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. Dimopoulos MA et al. *N Engl J Med* 2025; 392:1777-1788

I denna fas 3-studie randomiserades 390 patienter med högrisk smoldering MM till antingen daratumumab sc monoterapi eller aktiv övervakning. Behandlingen fortsatte under 39 cykler, i 36 månader, eller tills bekräftelse av sjukdomsprogression, beroende på vilket som inträffade först. Med en medianuppföljning på 65,2 månader var risken för sjukdomsprogression eller död 51 % lägre med daratumumab än med aktiv övervakning (hazard ratio, 0,49; $p < 0,001$). Progressionsfri överlevnad efter 5 år var 63,1 % med daratumumab och 40,8 % med aktiv övervakning. Totalt avled 15 patienter (7,7 %) i daratumumab-gruppen och 26 patienter (13,3 %) i gruppen för aktiv övervakning (hazard ratio, 0,52). Den totala

överlevnaden efter 5 år var 93,0 % med daratumumab och 86,9 % med aktiv övervakning. I en kommentar av Maura och Bergsagel konstateras att tolkningen av total överlevnad kompliceras av kunskapen att förstahandsbehandling med daratumumab förlänger den totala överlevnaden bland patienter med nydiagnostiserat aktivt MM, och sådan behandling fick alla patienter i daratumumabgruppen men endast en tredjedel av de i kontrollgruppen. Vidare påpekas att studien inleddes före publiceringen av 2020 IMWG-kriterierna för högrisk smoldering MM, och mer än 50 % av patienterna i studien skulle inte klassificeras som att ha högrisksjukdom idag.

Venetoclax and decitabine vs intensive chemotherapy as induction for young patients with newly diagnosed AML. Lu J et al. *Blood* 2025;145: 2645–2655.

188 patienter i åldern 18 till 59 år som var kandidater för intensiv kemoterapi randomiserades 1:1 till att få venetoclax+decitabin (VEN-DEC) eller IA-12 (idarubicin och cytarabin). Alla patienter som uppnådde sammansatt fullständig remission (CRc) genomgick *högdoskonsolidering av cytarabin*. I ITT-populationen var CRc 89 % (84/94) i VEN-DEC-gruppen jämfört med 79 % (74/94) i IA-12-gruppen (noninferiority $p = 0,0021$), med mätbar MRD- på 80 % (67/84) respektive 76 % (56/74). VEN-DEC visade överlägsen CRc hos patienter i åldern ≥ 40 år (91 % vs 75 %) och de med negativ risk (91 % vs 42 %) eller epigenetiska mutationer (91 % vs 67 %), men lägre CRc i fall av RUNX1::RUNX1T1-fusion (44 % vs 88 %) än IA-12. Patienter i VEN-DEC-gruppen uppvisade färre infektioner av grad ≥ 3 (32 % vs 67 %) och kortare duration av svår trombocytopeni (median, 13 vs 19 dagar; $P < 0,001$). *Observera att samtliga patienter efter CR fick Ara-C konsolidering varför studien inte bevarar frågan om IC i sin helhet kan ersättas av mindre intensiv behandling.*

Measurable Residual Disease–Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma. Perrot A et al. N Engl J Med 2025 Jun 3 online ahead of print.

I denna fas 3-studie randomiserades transplantationsberättigade patienter med nydiagnostiserat MM som hade avslutat induktionsbehandling med isatuximab, karfilzomib, lenalidomid och dexametason (Isa-KRd) till att få konsolideringsbehandling enligt deras MRD-status. Patienter som var MRD-negativa vid 10^{-5} -sensitivitet randomiserades att genomgå ASCT och få Isa-KRd i två cykler (ASCT-gruppen) eller att få Isa-KRd i sex cykler (Isa-KRd-gruppen). Patienter som var MRD-positiva vid 10^{-5} -sensitivitet randomiserades att genomgå tandem-ASCT (två ASCT inom en kort period; tandem-ASCT-grupp) eller att genomgå ASCT och få Isa-KRd i två cykler (enkel ASCT-grupp). Resultaten är tydliga, ASCT förbättrar ej MRD 10^{-6} före konsolidering hos MRD- patienter och en andra ASCT hos MRD+ patienter gör det inte heller.

Pelabresib plus ruxolitinb for JAK inhibitor-naive myelofibrosis: a randomized phase 3 trial. Rampal R et al. Nat Med 2025;31:1531-1538

Studien randomiserade 430 patienter med MF som inte tidigare fått JAK-hämmare till att få ruxolitinib med antingen placebo (n = 216) eller pelabresib (n = 214) 125 mg en gång dagligen under en doseringscykel på 14 dagar med 7 dagars behandlingsstopp. Vid den primära analysstidpunkten uppnåddes SVR35 av 65,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling jämfört med 35,2 % som fick monoterapi (p<0,001). Median förändringen från baslinjen i symptombörda (TSS-poäng) vid vecka 24 var inte statistiskt signifikant mellan kombinations- och monoterapiarmen (-15,99 vs. -14,05; p=0,0545), fler patienter i kombinationsarmen rapporterade förbättrad TSS50 än i monoterapiarmen (52,3 % vs. 46,3 %).

Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. Kuter DJ et al. Blood 2025;145: 2914–2926.

Fas 3-studie (LUNA3) som utvärderar effekten och säkerheten för rilzabrutinib, en selektiv och reversibel Bruton-tyrosinkinashämmare, jämfört med placebo för behandling av patienter med ihållande/kronisk ITP. Rilzabrutinibbehandling ökar trombocyntalet, minskar blödningar och förbättrar trötthet hos denna kraftigt förbehandlade patientpopulation,

samtidigt som den visar en acceptabel säkerhetsprofil med få biverkningar.

Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Cyclophosphamide and Cyclosporin. Curtis DJ et al. N Engl J Med 2025 Jun 13 Online ahead of print.

Randomiserad studie med 134 patienter. Kombinationen av cyklofosfamid efter transplantation och CyA ledde till längre GVHD-fri och återfallsfri överlevnad jämfört med standardprofylax (Cya+Mtx) efter transplantation från en matchad besläktad donator med antingen reducerad intensitet eller myeloablativ konditionering hos patienter med blodmalignitet.

Measurable Residual Disease–Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Munir T et al. N Engl J Med 2025 Jun 15 Online ahead of print.

172 av 260 patienter (66,2 %) i ibrutinib-venetoklax-gruppen hade odetekterbar MRD i benmärg inom 2 år (primär endpoint), jämfört med ingen av de 263 patienter som enbart fick ibrutinib (p < 0,001) och 127 av de 263 deltagarna (48,3 %) i FCR-gruppen. Med en median uppföljningstid på 62,2 månader inträffade sjukdomsprogression eller död hos 18 deltagare (6,9 %) i ibrutinib-venetoklax-gruppen, jämfört med 59 (22,4 %) i gruppen som endast fick ibrutinib (riskkvot, 0,29, p < 0,001) och 112 (42,6 %) i FCR-gruppen (riskkvot, 0,13, p < 0,001).

Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): final overall survival results from a randomised, phase 3 study. Kumar S et al. Lancet Hematol 2025 Jun 27 Online ahead of print

Fas 3-studien BELLINI inkluderade patienter 18 år eller äldre med recidiverande eller refraktärt MM. Slutlig analys av total överlevnad (OS) i BELLINI-studien visade att OS var till fördel för placebo framför venetoklax och PFS var till fördel för venetoklax framför placebo. Detta indikerar att venetoklax bör undvikas i den allmänna populationen av R/R MM.

Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Thaer AT et al. Lancet 2025;406:33-42

Studien utvärderade effekten och säkerheten för mitapivat, en oral aktivator av pyruvatkinas, hos vuxna

med NTD α -thalassemi eller NTD β -thalassemi. 55 (42 %) av 130 patienter i mitapivatgruppen hade ett hemoglobinsvar ≥ 10 g/L v 12-24 jämfört med en (2 %) av 64 i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Övriga kliniskt användbara artiklar

Final analysis of the phase 1b Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT). Chua CC et al. Blood Adv 2025; 9: 1827–1835.

85 patienter (medianålder, 71 år) följdes upp under en median av 41,8 månader. CAVEAT-induktionen kombinerade cytarabin och idarubicin med 5 doser av venetoclax (50-600 mg) i upp till 14 dagar. Två ytterligare kohorter undersökte venetoclax med justerad dos (50 mg och 100 mg) med posakonazol. CAVEAT-induktion tolererades väl, med låg dödlighet (4 %) och begränsad höggradig gastrointestinal toxicitet (4 %). ORR var 75 %, med en median OS på 19,3 månader. Bland de novo AML var ORR 88 % och median OS var 33,1 månader. Nästan en tredjedel har inte fått återfall, många gynnas av förlängd behandlingsfri remission (median, 17,9 månader).

Acquired mutations in patients with relapsed/refractory CLL who progressed in the ALPINE study. Brown JR et al. Blood Adv 2025, 9: 1918–1926.

Artikeln rapporterar genmutationsdata från 52 patienter (zanubrutinib, $n = 24$; ibrutinib, $n = 28$) som, vid en tidig medianuppföljning på 25,7 månader, utvecklade PD under behandling med zanubrutinib eller ibrutinib i ALPINE. Den totala frekvensen av BTK-mutationer var låg hos dessa patienter

Tumor-Infiltrating Clonal Hematopoiesis. Pich O et al. N Engl J Med 2025;392:1594-1608

CHIP-mutationer med höga VAF kan detekteras i tumörer, ett fenomen som kallas tumörinfiltrerande klonal hematopoiesis (TI-CH). TI-CH ökade risken för återfall av sjukdomen eller dödsfall bland patienter med NSCLC och risken för död oavsett orsak bland patienter med solida tumörer. TI-CH ombildade tumörens immunmikromiljö och accelererade tumörorganoidtillväxt, fynd som stöder en roll för en åldrande relaterad hematologisk klonal proliferation i cancerutveckling.

Updated recommendations for the management of hepatitis B, C, and E virus infections in patients with haematological malignancies and those undergoing haematopoietic cell transplantation:

recommendations from the 9th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-9). Mikulsa M et al. Lancet Hematol 2025;12: e389-e399 (Per Ljungman medförfattare)

Viktig artikel med uppdaterade ECIL-9-riktlinjer som ger evidensbaserade rekommendationer om förebyggande, screening, behandling och långtidsövervakning av viral hepatit hos patienter med hematologiska maligniteter och mottagare av hematopoetiska celltransplantation.

Management of iron deficiency in children, adults, and pregnant individuals: evidence-based and expert consensus recommendations. Benson AE et al. Lancet Hematol 2025;12: e376-e388

Internationell panel med 26 experter inom hematologi, primärvård, pediatrik, obstetrik, gastroenterologi, cancer och patientföreträdare. Denna review ger evidensbaserade rekommendationer och expertkonsensus om diagnos, behandling och hantering av järnbrist, och beskriver bästa praxis för oralt och intravenöst järntillskott i olika patientpopulationer.

Clonal hematopoiesis landscape in frequent blood donors. Karpova D et al. Blood 2025 145: 2411–2423.

Screening av 217 äldre manliga frivilliga donatorer med en historia av omfattande bloddonationer (>100 livstidsdonationer) för att undersöka klonal hematopoies (CH). Ingen signifikant skillnad i den totala incidensen av CH hittades hos frekventa donatorer (FDs) jämfört med sporadiska donatorer (<10 livstidsdonationer; 212 donatorer). Vid djupare analys av mutationer i DNMT3A, den vanligast påverkade genen i CH, observerades distinkta mutationsmönster mellan FD och ålders-/könsmatchade kontrolldonatorkohorter.

TP53-mutant variant allele frequency and cytogenetics determine prognostic groups in MDS/AML for transplantation. Lontos K et al. Blood Adv 2025;9: 2845–2854.

Patienter med TP53mut VAF ≥ 50 % hade en 2-årig PFS på 3 %, och patienter med TP53mut VAF < 50 % och komplexa/5q/7q cytogenetiska avvikelser hade en 2-årig PFS på 22 %. Patienter med TP53mut VAF < 50 % och utan komplex/5q/7q cytogenetik hade en 2-årig PFS på 60 %.

Sustained Clinical Benefit of AAV Gene Therapy in Severe Hemophilia B. Reiss UM et al. N Engl J Med 2025;392:2226-2234.

En engångsadministrering av scAAV2/8-LP1-hFIXco genterapi resulterade i varaktigt faktor IX-uttryck, bibehållen klinisk nytta och inga säkerhetsproblem med sen debut under en period av 13 år. Dessa data stöder den långsiktiga effekten och säkerheten av AAV-genterapi för svår hemofili B.

Comparative efficacy of Bruton tyrosine kinase inhibitors in high-risk relapsed/refractory CLL: a network meta-analysis. Shadman M et al. Blood Adv 2025;9: 2863–2870.

Med tanke på bristen på jämförande studier som jämför nästa generations BTK-antikroppar som används för att behandla högrisk-R/R KLL-sjukdom, utfördes en nätverksmetaanalys (NMA) för att uppskatta deras relativa effekt. ALPINE-studierna (n = 150), ASCEND-studierna (n = 86), och ELEVATE-RR-studien (n = 533) användes. Zanubrutinib uppvisade minskad risk för progression/död jämfört med ibrutinib, acalabrutinib och bendamustin eller idelalisib+rituximab.

Use of machine learning techniques to predict poor survival after hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. Hernández-Boluda JC et al. Blood 2025;145:3139-3152 (Kristina Carlson medförfattare).

Baserat på data från 5183 patienter med MF som genomgick sin första allo-HCT mellan 2005 och 2020 vid center som tillhör EBMT undersöktes olika maskininlärningsmodeller (ML) för att förutsäga total överlevnad efter HCT. Den bästa ML gav bättre kurvseparation, vilket effektivt identifierade en högriskgrupp med > 50 % överlevnad vid ett år som omfattade 25 % av patienterna. En webbapplikation (<https://gemfin.click/ebmt>) baserad på RSF-modellen finns.

Venesection and resolution of erythrocytosis are not associated with reduced thrombotic risk in secondary and idiopathic polycythaemia: Results from a dual centre, 5-year retrospective study.

Maybury BD et al. Br J Haematol 30 Jun Online ahead of print

Retrospektiv granskning av diagnos och behandling, inklusive 5-åriga resultatdata, av 206 patienter med sekundär polycytemi från två stora sjukhus. Majoriteten av patienterna genomgick inte venesektio, de som behandlades hade högre EVF och 80 % var män. Trombosfrekvens och mortalitet påverkades inte av venesektio eller ihållande polycytemi. Användningen av venesektio i denna population är potentiellt skadlig och har tids- och kostnadskonsekvenser för hälso- och sjukvården och patienter.

Early daratumumab therapy improves renal outcomes in newly diagnosed patients with myeloma admitted with kidney injury. Bridget Kim E et al. Blood Adv 2025;9: 3129–3135.

Beskriver effekterna av daratumumab-baserad behandling hos 20 patienter som inlagts med nydiagnostiserat MM och akut njursvikt med ett median kreatininvärde på 650. De initiala behandlingarna var med dara-VCd hos 11 patienter (55 %) och dexametason dara-Vd hos 9 patienter (45 %). Alla patienter uppnådde en reduktion av sFLC ≥ 50 % inom den första cykeln, med en median tid till sFLC-reduktion på ≥ 50 % på 3 dagar. Det totala njursvaret vid 3 månader var 85 % (n = 17), med fullständigt, partiellt och mindre svar hos 50 % (n = 10), 10 % (n = 2) respektive 25 % (n = 5). Av de 9 patienter som behövde dialys vid diagnos var 4 av 7 (57,1 %) och 6 av 7 (85,7 %) dialysoberoende vid 3 respektive 12 månader.

Statin use and survival in CLL/SLL treated with ibrutinib: pooled analysis of 4 randomized controlled trials. Abuhelwa AY et al. Blood Adv 2025;9: 3566–3575.

Denna studie undersöker sambandet mellan statinanvändning och överlevnad och biverkningsutfall hos patienter med KLL/SLL i fyra randomiserade studier – RESONATE, RESONATE-2, iLLUMINATE och HELIOS. Statinanvändning var signifikant associerad med total, cancerspecifik och progressionsfri överlevnad hos KLL/SLL-patienter som behandlas med moderna behandlingar. Ingen signifikant ökning av allvarliga biverkningar observerades vid statinanvändning i studiekohorten.

New Definition of Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. Einarson Long T et al. JAMA Oncol 2025; 11:753-761.

I denna kohortstudie med 75 422 individer från Island ledde standardreferensintervall till överdiagnostik av monoklonala gammopatier. Reviderade åldersstratifierade referensintervall för FLC beräknades och en ny definition av LC-MGUS föreslogs; den nya definitionen minskade prevalensen av LC-MGUS med 82 %. Ingen av de 1006 personer som uppfyllde LC-MGUS-kriterierna baserat på standardintervall men inte baserat på reviderade intervall progredierade till en lymfoproliferativ sjukdom under en median uppföljningstid på 4,6 år.

Red.

Avhandlingar



Bengt Rasmussen (Örebro) har disputerat på avhandlingen "Clinical and genetic studies of high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with chromosome 5q deletion". Patienter med högrisk MDS med en kromosom 5q deletion (del(5q)) har en dålig prognos och är ofta associerade med en komplex karyotyp och TP53 mutationer, faktorer som försämrar prognosen. Syftet med denna avhandling var kliniska och genetiska studier på patienter med högrisk MDS och AML med 20-30% mörkblaster med en karyotyp inklusive del(5q).

Delarbete I var en prospektiv, multicenter, öppen, randomiserad fas II-studie, som undersökte om AZA + LEN var överlägsen AZA enbart vid högrisk MDS och AML med 20-30 % mörkblaster med del(5q). 72 patienter inkluderades mellan 2012 och 2017. Den totala svarsfrekvensen i den behandlade kohorten var 39 % för AZA och 44 % för AZA + LEN ($p=0,63$). Tillägget av LEN till AZA förbättrade således inte resultatet.

Delarbete II har utvärderat om cytogenetik är användbar för att förutsäga resultat och svar hos patienter med del(5q) under azacytidin (AZA) ± lenalidomid (LEN) terapi. Sjuttio två 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) skilde 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.

Syftet med delarbete III var att optimera diagnostiska procedurer och uppföljningsbedömning med cytomorfologi, benmärgsbiopsi och immunhistokemi (IHC) hos patienter med högrisk MDS och AML med 20-30 % blaster med en karyotyp inklusive del(5q). Hos 18 patienter (25 %) upptäcktes en högre benmärgsblastprocent av IHC jämfört med cytomorfologi, vilket flyttade diagnosen till antingen en MDS-undergrupp med högre risk eller AML och är användbar för korrekt underklassificering i del(5q) högrisk myeloid sjukdom och för svarsbedömning.

Sammanfattningsvis visar resultaten i denna avhandling att högrisk MDS med del(5q) är en myeloid sjukdom med en dyster prognos. Det verkar finnas ett fönster av molekylärt svar på AZA efter 3 månaders behandling. Framtida studier bör fokusera på det terapeutiska fönstret som en möjlighet för allogen stamcellstransplantation.



Fatemah Rezayee (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Whole genome sequencing in pediatric acute lymphoblastic leukemia - a tool to understand chromosomal aberrations and to improve diagnostic procedures". Hel-genomsekvensering tillhandahåller oöverträffad basparupplösning vilket möjliggör exakt identifiering av sjukdomsorsakande genetiska avvikelser. Medan cytogenetiska och molekylära metoder är väletablerade i klinisk praxis, förblir tillämpningen av WGS i cancerdiagnostik på utvecklingsstadiet. Dessutom kräver detektering av komplexa genomiska händelser för närvarande ett multimodalt tillvägagångssätt, eftersom varje metod är riktad och har begränsad upplösning. I denna avhandling bedöms värdet av WGS som en fristående metod inom klinisk diagnostik. Syftet är inte bara att upptäcka de genetiska avvikelser som beskrivs i nuvarande behandlingsprotokoll, utan också att identifiera framväxande genetiska undergrupper och nya genfusioner som har diagnostisk betydelse eller kan användas för riktad terapi.

I delarbete I applicerades WGS på en pediatrik B-cell ALL (B-ALL) kohort. Två sekvenseringsdjup (30x mot 90x täckning) och två analysmetoder (endast leukemi vs leukemi/normal) testades, och resultaten jämfördes med resultat från standard-

behandlingsmetoder (SoC). Sekvensering av leukemiprover med 30x täckning var tillräcklig för att upptäcka alla obligatoriska avvikelser. Dessutom kunde nästan alla patienter utan stratifierande genetiska markörer allokeras till en av de framväxande undergrupperna.

I delarbete II tillämpades WGS för att genetiskt karakterisera ett fall av pediatrik T-ALL som inte svarade på standardterapi. WGS upptäckte en ny JAK2:CCDC88C-genfusion, vilket resulterade i ett chimärt transkript. Detta nya transkript, innehållande tyrosinkinasdomänen av JAK2, producerar ett chimärt protein som förväntas svara på en JAK2-hämmare.

I delarbete III presenteras en proof-of-concept-studie som beskriver användningen av patientspecifika genetiska markörer detekterade av WGS för att övervaka sjukdom. Detta utfördes genom att designa känsliga kvantitativa analyser riktade mot dessa genetiska markörer. WGS applicerades för att upptäcka strukturella varianter (SV) och andra relevanta leukemiska genetiska förändringar som resulterade i unika sekvenser i sex pediatrika ALL-fall. Dessa data identifierade patientspecifika mål och designade droplet digital PCR (ddPCR) analyser för att möjliggöra absolut kvantifieringen av dessa. Därefter utvärderades den tekniska genomförbarheten av dessa patientspecifika mål för övervakning av MRD i genomiskt DNA och cellfritt tumör-DNA. Resultaten visade att sekvenserna som tillhandahålls av WGS kunde användas för känslig och specifik detektion av leukemiceller.

Delarbete IV utforskar komplexiteten hos en specifik ALL-undertyp. WGS och hel transkriptom-sekvensering (WTS) tillämpades för att utföra en detaljerad karakterisering av de genomiska och transkriptomiska profilerna för Ph+ALL. Resultaten från SoC-diagnostik och MRD-information integrerades för att heltäckande undersöka egenskaperna hos Ph+ALL och potentialen för att förfinas diagnostik för dessa patienter.

Sammanfattningsvis har dessa studier belyst potentialen hos WGS i klinisk diagnostik och har ökat förståelsen för genetiska avvikelser bakom pediatrik ALL.

Red.

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi

Efe Aydin (Lund) har i sitt arbete fokuserat på det icke-kodande genomet, som utgör 98 % av mänskligt DNA, och fortfarande är i stort sett outforskat men har potential att identifiera nya biomarkörer och terapeutiska mål vid ALL. I denna studie genomfördes en systematisk analys av återkommande somatiska icke-kodande enskilda nukleotidvarianter (SNV) i pediatrik B-cellsprekursor (BCP) ALL. Helgenomsekvenseringsdata (WGS) från 345 pediatrika BCP ALL-fall utnyttjades, som representerade alla större genetiska subtyper, och identifierade 346 mutationshotspots

som innehöll somatiska SNV i minst tre fall. Genom integration av parat RNA-sekvensering tillsammans med publicerade ChIP-seq- och ATAC-seq-data fann gruppen 128 icke-kodande hotspots associerade med differentiellt uttryckta gener i närheten, vilka var berikade med cis-regulatoriska element, vilket demonstrerar effektiviteten av multi-omics-integration för att skilja patogena mutationer från passagerarmutationer. Vidare identifierades en mutationshotspot som var associerad med ökat uttryck av den leukemiassocierade genen NRAS i tre primära ALL. Mikro-C-analys i

leukemicellinjen visade interaktioner mellan hotspot-regionen och NRAS-reglerande element. Dubbla luciferasanalyser indikerade att mutationerna störde reglerande interaktioner och CRISPR-medierad deletion av regionen uppreglerade NRAS signifikant, vilket bekräftar den hypotetiskt reglerande länken. Sammantaget ger arbetet nya insikter i de funktionella rollerna hos icke-kodande mutationer i leukemi (Discovery of Cis-Regulatory Mechanisms via Non-Coding Mutations in Acute Lymphoblastic Leukemia, Genes Chromosomes Cancer 2025;64:e70045).

Sofie Degerman (Umeå) m.fl svenska forskare har genomfört en studie syftande till att validera den prognostiska relevansen av riskstratifiering av DNA-metylering med CpG-ö-metylatorfenotyp (CIMP) i två pediatrika T-ALL-patientkohorter; Nordic Society of Paediatric Hematology (NOPHO) ALL2008 T-ALL-studiekohorten (n = 192) och Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) ALL-10/ALL-11 valideringskohorten (n = 156). Båda kohorterna visade att kombinationen av CIMP-klassificering vid diagnos med MRD vid

behandlingsdag 29 (D29) eller 33 (D33) signifikant förbättrade utfallsprediktionen. Undergruppen med dålig prognos, kännetecknad av låg CIMP/D29 eller D33 MRD $\geq$ 0,1%, hade en kumulativ incidens av återfall (pCIR5år) på 29% respektive 23% och total överlevnad (pOS5år) på 59,7% respektive 65,4% i NOPHO respektive DCOG. Omvänt identifierades även en undergrupp med god prognos, vilken representerade CIMP hög/D29 eller D33 MRD < 0,1 % med pCIR5år på 0 % och 3,4 % och pOS5år på 98,2 % respektive

94,8 % i NOPHO respektive DCOG. För NOPHO utvärderades MRD även på D15, och noggrannheten i återfallsprediktionen för CIMP/D29 MRD (0,79) och CIMP/D15 MRD (0,75) klassificering var jämförbar, vilket indikerar potential för tidigare stratifiering. Utvärderingen av biologin bakom CIMP-subgrupperna avslöjade samband med transkriptomprofiler, genomiska avvikelser och mitotisk anamnes, vilket tyder på distinkta vägar för leukemiutveckling. Sammanfattningsvis har integrationen av MRD-bedömning med den nya CIMP-biomarkören

potential att förbättra riskstratifieringen vid pediatrik T-ALL och vägleda framtida behandlingsbe-

slut (Schäfer Hackenhaar F et al. CpG island methylator phenotype classification improves risk as-

essment in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia, Blood 2025;145:2161-2178).

Sofia Johansson Alm (Göteborg) arbetar vidare med olika analysmetoder för att bedöma MRD vid AML. Vid AML med NPM1-mutation rekommenderas analys av MRD med RT-qPCR för responsbedömning och övervakning efter behandling. För sällsynta mutationer i NPM1 är detta inte lättillgängligt. Därför utvärderades det prognostiska värdet av djupsekvensering som täckte alla NPM1 exon 11-varianter, med

hjälp av retrospektivt analyserade benmärgsprover från 97 patienter i remission under behandling. MRD-positivitet definierades som NPM1-mutation vid $\geq 0,05$ % VAF baserat på en tidigare jämförelse med RT-qPCR. Djupsekvensering av MRD-positivitet när som helst under konsolideringen förutspådde RFS vid 3 år $23,1 \pm 11,7$ % vs. $70,8 \pm 6,1$ % ($p < 0,001$) och OS vid 3 år $30,8 \pm 12,8$ % vs. $63,8 \pm 6,6$ % ($p = 0,014$). I multivariatana-

lys var MRD-status under konsolidering den enda prediktorn för återfall. Sammanfattningsvis har djupsekvensering av NPM1 högt prognostiskt värde och utökar MRD-övervakningen till patienter med sällsynta mutationer i NPM1 (Prognostic significance of deep sequencing for analysis of measurable residual disease in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation, Leuk Lymphoma 2025 Mar 31 Online ahead of print).

Gunnar Juliusson (Lund) har i ett europeiskt samarbete analyserat bördan av CD34+CD38- leukemistamceller (LSC) som har prognostiskt värde vid AML diagnos och efter induktionskemoterapi. Eftersom olika metoder för LSC-kvantifiering har föreslagits, fastställdes i denna studie det prognostiska värdet på OS och återfallsincidensen av dessa metoder över ELN2017-riskgrupper, med hjälp av data från HOVON-SAKK132-studien.

Dessutom utvärderades det optimala antalet vita blodkroppar för korrekt LSC-detektion och det prognostiska värdet av individuella LSC-markörer. Resultaten visar att det är avgörande att förvärva 1 miljon vita blodkroppar för korrekt bedömning av LSC-negativitet. Bland olika LSC-markörer var CD44-överuttryck på CD34+CD38-celler den enda obetydliga markören i panelen. Testning av effekten av flera publicerade variationer på

analysen för LSC-bedömningar på prognostiskt värde för OS och kumulativ återfallsincidens visade marginella skillnader, vilket demonstrerar det robusta prognostiska värdet av LSC-bördan. För vidare klinisk implementering kan den optimala LSC-bedömningen skilja sig mellan ELN-riskgrupper (Ngai LL et al. Different features of acute myeloid leukemia stem cell quantification in intensively treated patients, Haematologica 2025 Apr 30 Online ahead of print).

Sören Lehmann (Uppsala) har i ett annat europeiskt nätverk studerat riktade terapier i kombination med konventionell intensiv kemoterapi som sedan 2017 har börjat förbättra resultaten för patienter med AML. Men även före dessa innovationer hade resultaten med intensiv kemoterapi förbättrats, vilket ännu inte

har studerats ingående. Därför användes en stor paneuropeisk multicenterdatauppsättning från HARMONY Alliance för att utvärdera behandlingstidsberoende resultat över två decennier. Hos 5359 AML-patienter jämfördes effekten av intensiv induktionsbehandling på resultatet under fyra på varandra följande 5-åriga

kalenderperioder från 1997 till 2016. Under den tiden förbättrades 5-årsöverlevnaden för AML-patienter avsevärt, även för olika genetiska riskgrupper. I synnerhet sjönk 60-dagarsmortaliteten från 13,0 % till 4,7 % över tid. Den oberoende effekten av kalenderperioder på resultatet bekräftades i multivariatmodeller. Förbätt-

ringar dokumenterades både för patienter <60 och ≥60 år, och hos de som behandlades med och utan konsoliderande alloHSCT. Medan överlevnaden för äldre patienter med AML är fortfarande dålig, har patienter ≥60 år totalt sett en överlevnadsfördel på 20

% efter 5 år om de behandlas med alloHCT. Troligen kommer ytterligare resultatförbättringar hos intensivt behandlade AML-patienter sannolikt att drivas av riktade behandlingsmetoder, och då kan denna paneuropeiska HARMONY-datauppsättning

fungera som en multicenter-jämförelse för framtida studier (Sobas MA et al. Outcomes with intensive treatment for acute myeloid leukemia: an analysis of two decades of data from the HARMONY Alliance, Haematologica 2025; 110: 1126-1140).

CAR-T behandling

Mats Jerkeman (Lund) rapporterar att under perioden december 2019 till januari 2024 genomgick 101 patienter med aggressiva BCL leukaferes för produktion av axi-cel, på grund av återfall eller progression efter 2 eller fler tidigare behandlingslinjer vid 5 centra i Sverige. Totalt 93 patienter har genomgått behandling. Åtta patienter exkluderades från behandling på grund av snabb sjukdomsprogression (n = 7) eller bristande följsamhet (n = 1). Sammanfattningsvis verkar de svenska data gynnsamma i en internationell jämförelse. De uppmuntrande resultaten är sannolikt ett resultat av nationella tvärvetenskapliga

konferenser och samarbete mellan centra utöver ett strikt urval av patienter. 87 av 93 patienter kunde utvärderas för respons vid 30 dagar. CR uppnåddes hos 57 (66 %) patienter, 11 PR (13 %), 6 SD (7 %) och 13 PD (15 %). För patienter som fick infusion var uppskattad PFS efter 12 månader 53 %. Bland patienter över 70 år observerades en tendens till bättre PFS jämfört med yngre patienter. Patienter med sekundärt CNS-engagemang uppvisade sämre resultat. Vidare observerades också ett samband mellan högre grad av ICANS och förbättrad PFS. Det noterades ingen skillnad i PFS mellan patienter med sent

återfall kontra patienter som var refraktära mot tidigare behandlingslinjer. Sambandet mellan högre grad av ICANS och förbättrat resultat kan förtjäna ytterligare studier. Möjligen är den maximala CAR-T-cellnivån relaterad både till respons och risk för ICANS enligt andra studier. Resultatet för äldre patienter (>70 år) var gynnsamt, möjligen på grund av ett striktare urval av patienter inom denna åldersgrupp (Implementation of standard of care CAR-T-cell treatment for patients with aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in Sweden, Leukemia 2025;39:1256-1259).

Covid-19

Per Ljungman (Stockholm) har medverkat i att ta fram aktuella rekommendationer om handhavande av Covid-19. Aktiv immunisering är nyckeln till förebyggande åtgärder och kan kräva årlig matchning mot cirkulerande varianter. Passiv immunisering med SARS-CoV-2-neutraliserande antikroppar förlorade sin indikation på grund av uppkomsten av immunförsvarsvarianter. Konvalescent-plasma har föreslagits för passiv

immunisering men är inte lättillgängligt på de flesta centra. För symtomatiska patienter kan tidig antiviral behandling med nirmatrelvir/ritonavir eller remdesivir minska risken för progression till svår-kritisk COVID-19. Långvarig administrering, upprepade kurer och en kombination av antivirala läkemedel bör övervägas för patienter med klinisk eller virologisk svikt på antiviral monoterapi. Vid svår-kritisk COVID-19 rekommenderas dexametason eller

läkemedel som nedreglerar de inflammatoriska cytokinsvaren (anti-IL-6/anti-IL-2-medel, Januskinashämmare), tillsammans med bästa möjliga stödande och intensivvård, men försiktighet bör iakttas hos immunsupprimerade patienter. Uppskjutande av intensiv kemoterapi, HCT-konditionering, T-cellsbaserad immunterapi eller T-cellspåverkande antikroppar övervägs för patienter med COVID-19, medan beslut om uppskjutande fattas

från fall till fall för asymptomatiska patienter med bekräftad SARS-CoV-2-infektion (Cesaro S et al. Post-pandemic recom-

mendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or undergoing cellular therapy, from

the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10), Leukemia 2025 Jun 2 Online ahead of print).

Genetisk predisposition

Bianca Tesi (Stockholm) har i en multicenter prospektiv kohortstudie utvärderat det diagnostiska utbytet av de nordiska riktlinjerna för germline undersökning vid myeloida neoplasmer (MN) och kartlade spektrumet av ärftliga och somatiska varianter. Åttiofem patienter (AML n = 38; MDS n = 26; trombocytopeni n = 14, annat n = 7) som uppfyllde de nordiska kriterierna för germline undersökning, dvs (1) sjukdomshistoria (MH) eller familjehistoria (FH) som tyder på ett germlinetillstånd och (2) relevanta fynd från den somatiska diagnostiska undersökningen (CytoMol) rekryterades. Den genetiska analysen inkluderade förbättrad hel-

exomsekvensering (WES, n = 69) eller sekvensering av specifika varianter av intresse (n = 16). Patogena eller sannolikt patogena (P/LP) germlinevarianter identifierades hos 35 % av patienterna (30/85). Det diagnostiska utbytet varierade från 6 % (1/16) i FH-gruppen till 52 % (17/33) i CytoMol-gruppen. Germline DDX41 P/LP-varianter var det vanligaste fyndet (13/30, 43 % av alla positiva fall), nästan uteslutande inom CytoMol-gruppen (12/13). Sju varianter av okänd betydelse (VUS) detekterades också (TERT n = 2; DDX41, RTEL1, ETV6, PARN och SAMD9: n = 1). Fem patienter bar på en P/LP-variant i gener associerade med ett annat

ärftligt cancersyndrom (BRCA1 n = 3; PALB2 n = 1; CHEK2; n = 1). Överlevnadsanalys visade en trend för längre överlevnad bland patienter med AML och bekräftad eller misstänkt germlinepredisposition som genomgick allo-HSCT. Implementeringen av de nordiska riktlinjerna i en prospektiv svensk kohort resulterar i ett högt totalt diagnostiskt utbyte (35 %), vilket bevisar genomförbarheten och nyttan av dessa eller liknande riktlinjer i en klinisk miljö (Validation of guidelines for genetic investigation of myeloid neoplasms with germline predisposition: results from a prospective cohort study, Clin Cancer Res 2025 May 19 Online ahead of print).

Infektioner

Ola Blennow (Stockholm) har medverkat att ta fram ECIL rekommendationer om svampprofylax. Beträffande patienter med AML och MDS som genomgår remissionsinduktionskemoterapi har en B-II-gradering tilldelats isavukonazol, micafungin och caspofungin, baserat på icke-randomiserade studier som har visat effekt vid förebyggande av invasiva svampsjukdomar (IFD). Beträffande högriskpatienter med MDS som behandlas med azacytidin stöds profylax med posakonazol under de första fyra behandlingscyklerna i litteraturen. Profylax är

inte indicerat för patienter som behandlas för MPN, ALL och HL. För patienter med KLL och NHL är profylax generellt inte indicerat. För patienter med MM är profylax inte indicerat och de begränsade epidemiologiska data som finns tillgängliga stöder inte användningen av profylax hos personer som behandlas med bispecifika antikroppar. För patienter som genomgår allogena HSCT gjordes inga väsentliga förändringar, förutom tillägg av isavukonazol med gradering B-II i perioden efter engraftment. För patienter som genomgår auto-HSCT är svamp-

profylax inte indicerad. Tidigare ECIL-riktlinjer inkluderade inte CAR-T behandling. Expertpanelen föreslår att man rekommenderar användning av mögelsvampprofylax hos högriskpatienter före och efter infusion, medan profylax mot jästsvamp kan rekommenderas (B-II) hos lågriskpatienter. För pediatrika hematologiska patienter, baserat på nyligen publicerade data, fick caspofungin graderingen B-I som mögelsvampprofylax. Dessutom anses patienter med ALL med otillräckligt behandlings-svar under induktionsbehandling och barn äldre än 12 år nu ha hög

risk för IFD och rekommenderas att få svampprofylax (Pagano L et al. Primary antifungal prophylaxis

in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference

on Infections in Leukemia (ECIL), Leukemia 2025 Apr 9 Online ahead of print).

Koagulation

Erik Berntorp (Malmö) har i ett europeiskt expertsamarbete ifrågasatt definitionen att en enstaka blödningshändelse av grad 4 före diagnos enligt ISTH-BAT-skalan eller en jämförbar händelse efter diagnos anses tillräcklig för att klassificera en patient som drabbad av en allvarlig blödningsstörning (SBD). I detta arbete tillämpades dessa kriterier på mild och måttlig hemofili A och B för att fastställa andelen fall som skulle omklassificeras som SBD med

hänsyn till blödningsfenotyp, och därmed förbättra den nuvarande klassificeringen som uteslutande baseras på basal faktor VIII- eller IX-nivå. Publikationer av oselekterade fall med blödningshistorik tillgänglig från födseln till publiceringstillfället beaktades för att uppskatta incidensen av en första allvarlig blödningshändelse. Mer än 20 % av fallen med mild eller måttlig hemofili uppfyllde kriterierna för SBD genom att uppleva allvarliga blödningar i eller utanför leden. Dessutom

utvecklade en betydande andel patienter en hämmare mot faktor VIII eller IX. Dessa resultat stöder kritiken mot den nuvarande klassificeringen av hemofili och argumenterar för antagandet av en ny klassificering som tar hänsyn till blödningsfenotyp utöver basal koagulationsaktivitet (Rodeghiero F et al. Mild or moderate hemophilia is not always a mild or moderate bleeding disorder: Back to the clinical phenotype, *Hemasphere* 2025;9:e70111).

Margareta Holmström (Linköping) har i ett europeiskt samarbete utforskat Trombos- och trombocytopenisyndrom (TTS) som innebär immunmedierade trombotiska biverkningar efter vaccination mot covid-19. Vaccininducerad immun trombotisk trombocytopeni (VITT) är en välkänd undergrupp till TTS, orsakad av adenovirusvektorbaserade vacciner. VITT medieras av IgG-antikroppar mot trombocytfaktor 4 (PF4), som aktiverar trombocyter via Fc-gamma IIa-receptorer (FcγRIIa). Denna studie beskriver kliniska och serologiska egenskaper hos 18 patienter med anti-PF4/heparin ELISA-negativ TTS i tidsmässigt samband med mRNA-baserad covid-19-vaccination. Symtomen började i median 7 (intervall 1-61)

dagar efter vaccination. Patienterna uppvisade trombocytopeni ($59 \times 10^9/L$, 0-127); petekier (n = 7), venös tromboembolism (n = 11), arteriell trombos (n = 6), DIC (n = 1) och kombinerade arteriella och venösa tromboser (n = 1). Tolv sera inducerade FcγRIIa-beroende och kaspasoberoende prokoagulantaktivering av trombocyter indikerat av fosfatidylserinexponering och CD62P-uttryck. Gruppen fann histoner utfällda med IgG-fraktioner av TTS-sera och antikroppar som binder till histoner hittades i 8/12 trombocytaktiverande sera. Ex vivo-genererade histon/anti-histon IgG-komplex aktiverade kraftigt trombocyter via FcγRIIa, medan anti-histon-IgG ensamt inte gjorde det. Trombocyt-autoantikroppar detekterades i

7/12 sera riktade mot GPIIb/IIIa (n = 5); GPIb/IX (n = 5) och GPIa/IIa (n = 3). Sera innehållande trombocyt-anti-GPIIb/IIIa-autoantikroppar aktiverade dock även trombocyter från en Glanzmann-patient, vilket gör det osannolikt att dessa autoantikroppar är orsaken till trombocytaktivering. Slutligen utvecklade 2/114 friska vaccinerade anti-histon-antikroppar efter mRNA-baserad Covid-19-vaccination. Dessa data indikerar en ny subentitet av TTS associerad med trombocytaktiverande histon/anti-histon IgG-komplex (Esefeld M et al. Platelet activating histone/anti-histone IgG complexes in anti-PF4 negative thrombosis and thrombocytopenia syndrome, *Blood Adv* 2025 Apr 3 Online ahead of print).

Katarina Steen Carlsson (Lund) har analyserat prevalensen av samsjuklighet och dödlighet hos personer med hemofili (PwH) från nationella register i tre nordiska länder (Danmark, Finland och Sverige) jämfört med matchade kontroller i subgrupper (faktorkonsumtion och kön). Data för 2716 PwH (24921 personår) analyserades. PwH hade ökad prevalens av enstaka och multipla samsjukligheter ($p < 0,001$) och ökad dödlighet ($p < 0,001$). Artropati var mer förekommande

i alla manliga PwH-subgrupper i Norden, och bland kvinnor inklusive bärare i Sverige (oddskvoter: $\sim 2 \rightarrow 12$). Artropati var en samtidig samsjuklighet tillsammans med depression, hypertoni, hjärt-kärlsjukdomar, diabetes, hepatit och HIV. Hypertoni var mer förekommande för PwH än kontroller i de flesta subgrupper. Hepatit och HIV hade de högsta oddskvoterna bland PwH i Danmark och Sverige. Artropati förekommer således i kombination med ett komplex av samsjukligheter.

Den potentiella gemensamma patofysiologiska nämnaren bör ytterligare utforskas. Högre prevalens av samsjuklighet och dödlighet hos män och kvinnor med hemofili kräver en helhetssyn med mer ambitiösa behandlingsmål för personer med hemofili oavsett svårighetsgrad och kön (Comorbidity and Mortality in Men and Women With Haemophilia in Three Nordic Countries-Comparisons to Matched Controls, Haemophilia 2025 Mar 18 Online ahead of print).

KLL

Mattias Mattsson (Uppsala) är medförfattare till en rapport om patienter med R/R KLL behandlade med Bcl-2-hämmare med fast duration + CD20 monoklonala antikroppar eller kontinuerliga BTK-hämmare. Medan kontinuerlig behandling kan leda till kumulativ toxicitet eller resistens, kan behandling med fast duration leda till underbehandling och tidigt återfall. Effekt och säkerhet av MRD-ledda behandlingsavbrott med ibrutinib+venetoklax (I+V) med återinsatt I+V vid MRD-konvertering utvärderades i den randomiserade fas II-studien VISION/HO41. Patienter fick ibrutinib i två (28-dagars) cykler följt av 13 cykler av I+V. Patienter

som uppnådde odetekterbar (u) MRD4 ($<10^{-4}$, flödescytometri) i blod och benmärg vid cykel 15 (C15) randomiserades 2:1 mellan behandlingsavbrott med återinsatt I+V vid detekterbar (d) MRD2 ($\geq 10^{-2}$) och ibrutinib-underhållsbehandling. MRD4-positiva patienter vid C15 fortsatte på ibrutinib (dMRD4-armen). Med en medianuppföljning på 51,7 månader var den uppskattade 4-åriga OS 88 %, PFS var 81 %; 14 % av patienterna krävde nästa linjens behandling (NT). För patienter randomiserade till behandlingsavbrott hade 40 % återinsatt behandling enligt protokollet på grund av dMRD2. Ingen skillnad mellan behandlingsavbrott,

ibrutinib-underhållsbehandling eller fortsatt ibrutinib i dMRD4-armen sågs för OS, PFS eller NT i Landmark-analys från C15-tillfället för randomisering. Lägre toxicitet visades för behandlingsavbrottsarmen. MRD-guidad avbrytning och återinsättning av I+V för RR KLL är alltså genomförbar, minskar toxiciteten jämfört med obestämd BTK-hämmare samtidigt som den ger jämförbara progressionsfria överlevnadsfrekvenser (Utoft Nieman C et al. Long term follow-up of MRD guided treatment of Ibrutinib plus Venetoclax for Relapsed CLL: phase 2 VISION/HO141 trial, Blood Adv 2025 Apr 18 Online ahead of print).

Birna Thorvaldsdottir (Stockholm) har intresserat sig för det faktum att trots den väletablerade negativa effekten av del(11q) vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den prognostiska betydelsen av somatiska ATM-mutationer

fortfarande osäker. Arbetet utvärderade effekterna av ATM-avvikelse (del(11q) och/eller ATM-mutationer) på tid till första behandling (TTFT) hos 3631 obehandlade patienter med KLL, i samband med

IGHV-genmutationsstatus och mutationer i nio KLL-relaterade gener. ATM-mutationer förekom hos 246 fall (6,8 %), ofta samtidigt som del(11q) (112/246 fall, 45,5 %). ATM-muterade patienter uppvisade ett annat spektrum

av genetiska avvikelser vid jämförelse av IGHV-muterade (M-KLL) och icke-muterade (U-KLL) fall. M-KLL var berikat för SF3B1- och NFKBIE-mutationer, medan U-KLL visade ömsesidig exklusivitet med trisomi 12- och TP53-mutationer. Isolerade ATM-mutationer var sällsynta och drabbade 1,2 % av Binet A-patienter och <1 % av M-KLL-fallen. Medan univariabel

analys visade kortare TTFT för Binet A-patienter med någon ATM-avvikelse jämfört med ATM-vildtyp, identifierade multivariatanalys endast del(11q), trisomi 12, SF3B1 och EGR2-mutationer som oberoende prognostika för kortare TTFT bland Binet A-patienter och inom M-KLL- och U-KLL-subgrupper. Dessa fynd belyser del(11q), och inte ATM-mutationer, som en

viktig biomarkör för ökad risk för tidig progression och behov av behandling, särskilt vid annars indolent M-KLL, vilket ger nya insikter i riskstratifiering och terapeutiskt beslutsfattande (ATM aberrations in chronic lymphocytic leukemia: del(11q) rather than ATM mutations is an adverse-prognostic biomarker, Leukemia 2025 Apr 24 Online ahead of print).

Lymfom

Sulaf Abd Own (Stockholm) har undersökt om uttryck av Toll-like receptor 9 (TLR9) kan fungera som en prognostisk markör vid DLBCL. TLR9-genuttryck var högre i ABC DLBCL jämfört med GCB DLBCL i externa kohorter, och liknande resultat erhöles för proteinuttryck i cellinjer. I

patientprover korrelerade högt TLR9-proteinuttryck med icke-GCB-typ ($p = 0,003$) och dåligt resultat ($p = 0,0016$). Högt TLR9-uttryck förblev associerat med dåligt resultat i multivariatanalys efter justering för COO och andra kliniska egenskaper ($OR = 3,36$). I explorativa analy-

ser antydde en minskning av celltillväxten i ABC-cellinjer efter hämning av TLR9-aktivitet med ODN4084-F (Toll-like receptor 9 (TLR9) expression correlates with cell of origin and predicts clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma, BMC Cancer 2025;25:959).

Ingrid Glimelius (Uppsala) och **Mats Jerkeman** (Lund) har i ett nordiskt samarbete undersökt den translationella potentialen hos cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) vid R/R MCL. Gruppen designade och tillämpade panelbaserad dubbelsekvensering av ctDNA för att studera molekyllära determinanter för respons och utfall hos 58 R/R MCL-patienter behandlade med venetoklax, lenalidomid och rituximab. Genetisk analys avslöjade molekyllära prediktorer för respons som var oberoende av kliniska prognostiska faktorer, där

SMARCA4-muterade R/R MCL svarade på behandling, medan TP53-mutationer gav resistens. ctDNA före behandling fångade heterogenitet, och dess koncentration var associerad med flera klinisk-patologiska sjukdomsdrag och överlevnad, oberoende av molekyllära prediktorer. Dynamisk ctDNA-bedömning för MRD kompletterade klinisk responsutvärdering och avslöjade refraktäritet hos patienter med molekyllär remission enligt modern realtids kvantitativ PCR-analys. Drag av klonal hematopoes (CH) vid

studien var associerade med hematologisk toxicitet under behandling och dåliga resultat vid uppföljning. Positivt selektion av TP53-relaterad CH under behandling äventyrade inte specificiteten hos ctDNA-svarsanalysen, och fragmenteringssignaturer möjliggjorde skillnad mellan MCL-ctDNA och CH-bärande cfDNA (Meiranta L et al. Circulating Tumor DNA Determinants of Response and Outcome in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Blood Adv 2025 May 22 Online ahead of print).

Per Wikman (Uppsala) m.fl svenska kollegor har i ett annat

nordiskt samarbete utvecklat ett förenklat skörhetsscore för

äldre cHD patienter. En norsk populationsbaserad kohort av

äldre (≥ 60 år) patienter med cHL diagnostiserad 2000-2015 inkluderade 279 patienter (medianålder 69 år, intervall 60-90) behandlade med kurativ avsikt, definierade som vilken typisk cHL-regim som helst med ≥ 50 % standarddoxorubicindos i den första cykeln. Behandlingsrelaterad mortalitet var 8 %, median PFS 7,1 år och OS var 8,7 år. Multivariatanalys identifierade patientderiverade prognostiska faktorer som

verkade oberoende av stadium, histologi och IPSS. Gruppen härledde ett skörhetsindex från 0-3 med en poäng vardera för ålder ≥ 70 år, ECOG status ≥ 2 och en Cumulative illness rating scale in geriatrics-score ≥ 8 . Patienterna kategoriserades som fit (poäng 0, 34 % av patienterna), unfit (poäng 1-2, 60 %) och frail (poäng 3, 7 %), med 5-års PFS på 74, 49 respektive 11 %, och 5-års OS på 86, 52 respektive 22 %.

Detta föreslagna skörhetsscore validerades i en extern kohort av 792 på liknande sätt utvalda patienter från Svenska lymfomregistret, där samsjuklighet poängsattes baserat på Charlsons samsjuklighetsindex (0-2 kontra 3 eller högre; Lia K et al. A simplified frailty score predicts outcome in curatively treated older patients with classical Hodgkin lymphoma, Haematologica 2025 Apr 24 Online ahead of print).

MDS

Eva Hellström-Lindberg

(Stockholm) har medverkat i ett EUMDS arbete som syftade till att undersöka prevalensen och riskfaktorerna för infektioner och infektionsrelaterad död hos patienter med LR-MDS. Studien inkluderade 2552 patienter prospektivt inkluderade från 17 länder. Riskfaktorer för infektioner och infektionsrelaterad död som inträffar inom ett år från diagnos analyserades. Prevalen-

sen av infektioner var 7,6 % och 24,6 % av alla dödsfall berodde på infektioner. I multivariatanalys fann man ett oberoende samband med ökad risk för infektioner för Hb < 80 g/l, TPK $< 50 \times 10^9$ /l, absolut neutrofilantal $< 0,8 \times 10^9$ /l, cytogenetik intermediär/dålig/mycket dålig och efter att ha fått transfusioner av röda blodkroppar vid studiestart. Ett oberoende samband med ökad risk för infektionsre-

laterad död fann man för högre ålder vid diagnos, Hb < 80 g/l, TPK $< 50 \times 10^9$ /l. Patienter med ökad risk för infektioner kan dra nytta av noggrann övervakning, särskilt under de första månaderna efter diagnos (Houtman B et al. Infections in lower-risk myelodysplastic syndromes - prevalence and risk factors: a report from the European MDS Registry, Haematologica 2025 Apr 10 Online ahead of print).

MPN

Nurgul Batyrbekova (Stockholm) har publicerat en landsomfattande matchad kohortstudie som använde svenska register för att bedöma om uppnådd ålder eller tid sedan diagnos är viktigare för tromboserisken vid MPN. Registren identifierade 17830 MPN-patienter som diagnostiserades mellan 2001 och 2021, var och en matchades med 10 populationskontroller efter kön, ålder och diagnosår. Trombos-

frekvensen var signifikant högre hos MPN-patienter i alla åldrar, särskilt under de första 2 åren efter diagnos, varefter andelen förblev högre än hos åldersmatchade kontroller. Vid 5 år var HR för alla tromboser jämfört med kontroller 1,8 vid 65 års ålder, 1,6 vid 70 års ålder och 1,5 vid 75 års ålder och äldre. Uppnådd ålder var viktigare än tid sedan diagnos, särskilt hos patienter utan tidigare trombos. Trombosfrekvensen var högst

under de första två åren efter diagnos och berodde sedan mer på uppnådd ålder än på tid sedan diagnos. Dessa fynd betonar vikten av ålder och tidig behandling hos MPN-patienter för att optimera klinisk vård (Impact of age and time since diagnosis on thrombosis risk in myeloproliferative neoplasm patients: A nationwide register-based matched cohort study, Br J Haematol 2025 Jun 2 Online ahead of print).

Myelom och MGUS

Ola Landgren (Miami) presenterar den slutliga analysen av fas 2-studien CENTAURUS. Totalt randomiserades 123 patienter med intermediär/högrisk SMM till intravenös daratumumab 16 mg/kg efter ett långintensivt (n = 41), intermediärt (n = 41) eller kortintensivt (n = 41) doseringsschema. Vid en kombinerad median uppföljningstid på 85,2 månader var komplett respons eller bättre 4,9 %, 9,8 % och 0 % i armarna med långintensiv, intermediär och kortintensiv behandling;

den totala responsfrekvensen var 58,5 %, 53,7 % och 37,5 %; progressiv sjukdom/dödlighet var 0,096, 0,102 och 0,109. Median PFS uppnåddes inte, 84,4 respektive 74,1 månader. Median OS uppnåddes inte i någon arm. Trettiosex patienter i de långintensiva eller mellanintensiva armarna fortsatte med daratumumab i en valfri förlängningsfas efter att ha avslutat 20 cykler av behandling per protokoll. Medianbehandlingstiden var 44,0, 35,2 respektive 1,6 månader i de

långintensiva, mellanintensiva respektive kortintensiva armarna. Inga nya säkerhetssignaler observerades. Med förlängd uppföljning (median 7 år) belyser dessa data tolerabiliteten av daratumumab och stöder pågående studier som undersöker daratumumab som en tidig intervention för SMM (Efficacy and safety of daratumumab in intermediate/high-risk smoldering multiple myeloma: final analysis of CENTAURUS, Blood 2025;145:1658-1669).

Ola och **Malin Hultcrantz** (New York) deltar i flera projekt inom iStopMM som utgår från Island. Nu undersöktes risken för trombos kopplad till MGUS i en kohort av 75422 individer över 40 år som screenades för MGUS på Island. Vidare utvärderades sambandet mellan M-proteinkoncentration och trombosrisk. Totalt 3668 människor visade sig ha en MGUS. Efter

en median uppföljningstid på 3,7 år observerades 124 venösa och 252 arteriella trombotiska händelser (10,3 respektive 21,0 per 1000 personår) i MGUS-gruppen, jämfört med 1509 och 3471 i gruppen utan MGUS (6,0 respektive 13,8 per 1000 personår). Efter justering för flera faktorer var MGUS associerat med en ökad risk för venös trombos (HR= 1,43) men inte

arteriell trombos (HR = 0,96). M-proteinkoncentrationen var inte associerad med venös (p = 0,72) eller arteriell (p = 0,95) trombos (Rögnvaldsson S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and the risk of thrombotic events: Results from iStopMM, a prospective population-based screening study, Br J Haematol 2025;206:899-906).

Neutropeni

Jan Palmblad (Stockholm) har bidragit till konsensusrekommendationer som utarbetades och röstades fram av en expertpanel från Cooperation in Science and Technology European Network for the Innovative Diagnosis and Treatment of Chronic Neutropenias (<https://eunet-innochron.eu/>) och Specialized Working Group on

Granulocytes and Constitutional Bone Marrow Failure Syndromes of the European Hematology Association. Konsensusbaserade rekommendationer är relaterade till indikationer och administreringsschema för G-CSF, indikationer för hematopoetisk stamcellstransplantation, stödjande behandlingar och åtgärder samt nya behand-

lingar som har utvecklats under de senaste åren. Dessa riktlinjer, snarare än en numerisk korrigering av det absoluta neutrofilantalet, föreslår en patientcentrerad strategi som syftar till att optimera hanteringen av patienter med kronisk neutropeni och erbjuder värdefull och praktisk vägledning till hematologer i deras dagliga

kliniska praktik (Fioredda F et al. European guidelines on treatment and supportive measures in ch-

ronic neutropenias: A consensus between the European Hematology Association and the EuNet-

INNOCHRON COST Action based on a systematic evidence review, Hemasphere 2025;9:e70113).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) har författat slutsatser från det tionde ECIL-mötet 2024 som behandlade nya utvecklingar inom behandling av CMV efter allogen HCT, och rekommendationer presenteras i denna översikt. Behandlingsrekommendationerna inkluderar diagnostik, immunövervakning, antiviral profylax med letermovir,

behandling av resistenta och refraktära CMV-infektioner samt pediatrika aspekter av CMV-behandling. Dessutom introducerade det tionde ECIL-mötet rekommendationer för två nya kategorier: patienter som behandlas med chimära antigenreceptor-T-celler eller behandlas med bispecifika T-

cells-engagerande antikroppar (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 Online ahead of print).

Per har också inom EBMT studerat Humant herpesvirus-6 (HHV-6) som är den främsta orsaken till viral encefalit hos patienter som genomgår allo-HCT. Från januari 2005 till december 2014 rapporterades 97 patienter med HHV-6-encefalit i EBMT-registret. Incidensen var totalt 0,45 % efter den första allo-HCT och varierade med typ av donator och stamcellskälla. HHV-6-encefalit inträffade vid en mediantid på 31 dagar efter allo-HCT. Med en median

uppföljningstid på 5,28 år var 5-års-OS 24,7 %. Dödsorsakerna var: sjukdomsåterfall/progression 11, infektion 23, icke-infektiös orsak 33, ej specificerad 5. Fyrtiofyra dödsfall (61,1 %) inträffade inom 90 dagar efter diagnos av HHV-6-encefalit och i 24 fall ansågs HHV-6-encefalit vara en bidragande orsak. Åttasju patienter fick behandling huvudsakligen med foscarnet eller ganciklovir. I multivariatanalys var benmärgs-/perifera blodstamceller och

icke-myeloablative konditioneringsregim signifikanta faktorer för lägre överlevnad. Sammanfattningsvis var incidensen av HHV-6-encefalit låg men associerad med hög dödlighet oavsett antiviral behandling (Perruccio K et al. Clinical characteristic and outcome of HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A study of Infectious Disease Working Party of EBMT, Bone Marrow Transplant 2025 Jun 3 Online ahead of print).

Jonas Mattsson's team på Princess Margaret (Toronto) har, ofta med hjälp av **Mats Remberger** (Stockholm), publicerat en rad artiklar som refereras nedan. En studie utvärderar effekten av RIC kontra MAC hos AML-patienter under 65 år som får GVHD-profylax med ATG, cyklofosfamid och ciklosporin efter transplantation. 322 AML-patienter som genomgick allogen HCT med enhetlig

GVHD-profylax analyserades retrospektivt. I den propensity score matchade kohorten skilde sig inte den 2-åriga OS signifikant mellan RIC- och MAC-mottagare (64,4 % vs. 66,9 %, $p = 0,56$). RFS efter 2 år var 65,0 % för MAC och 52,7 % för RIC ($p = 0,20$). Tvåårig NRM var 19,4 % för MAC och 19,1 % för RIC ($p = 0,84$). Förbättrad RFS var associerad med icke-högrisk sjukdomsindex (HR: 0,39,

$p = 0,008$), medan konditioneringsintensitet inte hade någon signifikant effekt (HR: 0,98, $p = 0,97$). NRM var högre bland patienter med KPS < 90 (HR: 3,63, $p = 0,01$), utan någon signifikant effekt observerad från konditioneringsintensitet (HR: 1,44, $p = 0,43$; Alnugmush et al. Impact of Conditioning Intensity on Survival in Adult Patients (< 65 Years) With Acute Myeloid Leukemia

Receiving Antithymocyte Globulin and Post-Transplantation

En retrospektiv analys utfördes på 373 patienter som genomgick allogen HCT mellan januari 2019 och juli 2021. Dalvärden för CsA mättes rutinmässigt och arean under kurvan för de första 90 dagarna efter transplantation (AUC90) beräknades. I en kohort som huvudsakligen fick samtidig GVHD-profylax med PTCy-baserade behandlingar var högre CsA

Gruppen har även evaluerat effekten av förlängd vårdtid (LOS) efter transplantation i en retrospektiv kohortstudie av 977 patienter som genomgick allo-HCT mellan 2017 och 2022 för att identifiera prediktorer för förlängd LOS och deras inverkan på OS och NRM. Median LOS under det första året var 37 dagar (intervall: 15–340). Prediktorer för förlängd LOS före transplantation inkluderade HLA-mismatchade donatorer (HR = 1,11, $p < 0,001$), Karnofsky Performance Scale (KPS) < 90 (HR = 1,09, $p = 0,007$),

Vidare har resultaten för 75 patienter som genomgick allogen HSCT för MDS/MPN sjukdom analyserats. Profylax mot GvHD inkluderade PTCy hos 71 % av patienterna, varav 44 (59 %) fick en kombination av ATG och PTCy. Medianuppföljningstiden var 44,4 månader. Primärt graft failure inträffade hos tre patienter (4 %). Incidensen av akut GvHD grad III-IV vid dag 100 var 13 %. Vid 2

Slutligen en intressant studie som syftade till att undersöka effekten av opioidanvändning på de

Cyclophosphamide Based GVHD Prophylaxis, Eur J Haematol

AUC90 signifikant associerad med en minskad risk för graft failure (GF, $p < 0,001$) och lägre grader av aGVHD ($p < 0,001$). Univariatanalys bekräftade att högre CsA-exponering var kopplad till en lägre risk för GF (HR 0,22, $p < 0,001$). CsA AUC90 var emellertid inte associerat med återfallsrisk ($p=0,56$) eller cGVHD-svårighetsgrad ($p=0,38$). Ökad CsA-exponering var

ålder >65 (HR = 1,15, $p < 0,001$), komorbiditetsindex för hematopoietisk celltransplantation ≥ 3 (HR = 1,07, $p = 0,04$) och högt sjukdomsriskindex (DRI) (HR = 1,09, $p < 0,01$). Patienter utan dessa riskfaktorer hade en 1-års OS på 82,9 %, jämfört med 41,9 % hos de med fyra eller fem faktorer. Posttransplantationskomplikationer associerade med förlängd LOS inkluderade akut graft-versus-host-sjukdom grad III-IV (HR = 1,40, $p < 0,001$), graft failure (HR = 1,20, $p < 0,001$), hemorragisk cystit (HR = 1,18,

år var incidensen av måttlig till svår kronisk GvHD 31,7 %, icke-återfallsmortalitet (NRM) 37,9 %, återfall 17,4 %, GvHD-fri/återfallsfri överlevnad (GRFS) 24,8 % och total överlevnad (OS) 51,6 %. PTCy-baserad GvHD-profylax verkade vara associerad med förbättrad OS (HR: 0,5, $p = 0,03$), NRM (HR: 0,4, $p = 0,03$) och GRFS (HR: 0,5, $p = 0,009$). Vid multivariatanalys verkade användningen av PTCy-

kliniska resultaten hos patienter som genomgick alloHCT. Patienter som påbörjade opioidanvänd-

2025 May 28 Online ahead of print).

associerad med en högre risk för CMV-reakivering ($p=0,03$), även om denna risk minskade hos patienter som fick letermovirprofylax ($p=0,44$; Alnugmush et al. Association of Cyclosporine Exposure Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Graft Failure and Relapse Risk in Hematological Malignancies, Transplant Cell Ther 2025 Jun 11 Online ahead of print).

$p < 0,001$), bakteremi (HR = 1,19, $p < 0,001$) och cytomegalovirusreakivering (HR = 1,10, $p < 0,001$). Trots framsteg inom transplantationsprotokoll är således ålder >65 , mismatchade donatorer, KPS < 90 , HCT-CI ≥ 3 och hög DRI fortfarande associerade med förlängd LOS och sämre OS (Sayed A et al. Prolonged length of stay in high-risk patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: a call to action for addressing healthcare challenges, Bone Marrow Transplant 2025 Jun 3 Online ahead of print).

innehållande behandling vara associerad med förbättrad NRM (HR: 0,41; 95 % KI: 0,2–0,8; $p = 0,03$), GRFS (HR: 0,47; 95 % KI: 0,3–0,8; $p = 0,009$) och OS (HR: 0,49; 95 % KI: 0,2–0,9; $p = 0,03$) utan ökad risk för återfall (Nihar D et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic/Myeloproliferative Overlap Neoplasms, Eur J Haematol 2025 May 7 Online ahead of print).

ning inom ett år efter alloHCT och hade opioidrecept i mer än 30 dagar kategoriserades som

intensiva opioidanvändare (IOU). Dessutom klassificerades patienter som påbörjade opioider före eller inom ett år efter alloHCT och hade opioidrecept i mindre än 30 dagar men dog medan de tog opioider också som IOU. Bland 681 patienter identifierades 51 som IOU. Tvåårig OS var signifikant lägre i IOU-gruppen, med 29,4 % överlevnad jämfört med 53 % i icke-IOU (HR 1,77, $p = 0,0008$). Multivariatanalys indikerade att IOU-status var associerad med en 2,3 gånger

högre dödsfrekvens jämfört med icke-IOU (HR 2,32, $p = 0,002$). Mediantiden för återfall var 147 dagar i IOU-gruppen och 209 dagar för icke-IOU ($p = 0,0082$). Dessutom var återfallsfrekvensen vid två år betydligt högre i IOU-gruppen (31,4 % vs. 16,4 %, $p = 0,0049$). Analysen av faktorer som var oberoende associerade med återfallsfri överlevnad (LFS) visade att IOU-status, ålder, donatortyp och cytogenetisk risk var signifikanta prediktorer. Vid två år var återfallsfri överlevnad

29,4 % i IOU-gruppen jämfört med 52,5 % i icke-IOU-gruppen ($p < 0,001$). Studien påvisar således ett samband mellan intensiv opioidanvändning hos alloHCT-patienter och sämre OS, särskilt vad gäller högre återfallsfrekvens. Dessa resultat belyser behovet av ytterligare forskning (Alfaro Moya T et al. Exploring the impact of opioid use on outcomes in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, PLoS One 2025;20:e0321073).

Red.



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

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2025		
12-15/9	iwCLL	Krakow
18-19/9	2nd Nordic meeting on red cells	Köpenhamn
17-20/9	International myeloma society	Toronto
1-3/10	Hematologidagar	Örebro
5-8/12	ASH	Orlando
2026		
12-14/2	EBMT-EHA CAR-T meeting	Palma Mallorca
22-25/3	EBMT	Madrid
17-22/4	AACR	San Diego
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	Stockholm
11-15/7	ISTH	Paris
5-8/12	ASH	tba

Diagnosgruppsmöten

2025		
17/9	Svenska lymfomgruppen	Zoom
6/11	Svensk Norska BMT gruppen	Arlanda
13-14/11	Nordiska MDS gruppen	Sigtuna
20-21/11	Svenska MPN gruppen	Lund
20/11	Svenska KLL gruppen	tba
2/12	Svenska KML gruppen	TEAMS
2026		
15/1	Svenska AML-gruppen	Stockholm
21/1	Svenska lymfomgruppen	Zoom
23-24/4	Nordiska KML gruppen symposium och CML school	Trondheim
21-22/5	Svenska lymfomgruppen internat	tba

Nationell föreläsningsserie

16/10	Myelom	Zoom
anslås senare på hemsidan		

SK-kurser

2025		
29/9-1/10	Plasmacellssjukdomar. Kursen är fullbokad	Örebro
2026		
v 4	Antitumorala läkemedel. Kursen kommer att gå att söka 8-14/9	Lund
v 17	Benign hematologi	tba

På hemsidan listas även möten från ESH av hög kvalitet som berör i stort sett alla maligna diagnoser, se <http://www.sfhem.se/kalender>. **OBSERVERA att du som SFH medlem har 20 % rabatt på kursavgiften för ESH möten. För intyg om medlemskap i SFH maila maria@profilera.se** 3 ESH möten arrangeras 2026 i Sverige, KLL och myelom i Stockholm och KML i Göteborg.



Glöm inte att följa oss på instagram sfhematologi



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 T-cellsimmunoterapi, som bispecifika antikroppar, 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.



”Den här utbildningen är ett utmärkt tillfälle att skaffa sig grundläggande och praktiska kunskaper inom området T-cellsterapi”

Ulf-Henrik Mellqvist, föreläsare och handledare
Docent och överläkare, Södra Älvsborgs sjukhus



Läs mer om utbildningen här och anmäl dig på www.pfi.sr/impact eller scanna 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