

EHA Stockholm

11-14 juni 2026



NEXPOVIO[®]

(selinexor) tabletter

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 viktfförlust, anorexi, förvirringstillstånd, yrsel, hyponatremi, illamående, kräkningar, diarré och debut eller skov av katarakt. Trombocytopenihändelser rapporterades ofta och kan vara allvarliga. 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:** 03/2026. **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

Det bästa från EHA 2026

AML

“Every AML Patient Is a Unique Snowflake”

Detta var mitt första EHA. Redan när jag klev på pendeltåget vid Södra station på väg mot Älvsjö-mässan blev jag häpen över hur många hematologiintresserade människor som kan få plats på ett pendeltåg. Häpnaden fortsatte när jag såg strömmen av människor som fyllde Stockholms största utställningshall. Över 18 000 personer samlades på EHA i år, med föreläsare i världsklass från jordens alla hörn. Här kommer några av mina höjdpunkter från AML-programmet.

Key takeaways

- MRD går från att vara ett prognostiskt till att även bli ett prediktivt verktyg, och nya ELN-DAVID guidelines ger tydligare riktlinjer för hur MRD ska användas i kliniken.
- Ultra high sensitive (UHS)-NGS för *FLT3-ITD* kan understödja beslutet om att avvakta allogen stamcellstransplantation och endast gå vidare med detta vid molekyllär relaps.
- AzaVen och intensiv kemoterapi bör inte längre ses som helt separata behandlingsstrategier. Patienter kan behöva växla mellan behandlingsintensiteter beroende på fitness, biologisk sjukdom och behandlingssvar.
- Orala HMA och trippelbehandlingar är på väg att förändra AML-landskapet och kan dramatiskt minska behandlingsbördan för många patienter.
- Menin-hämmare är ett av de mest spännande nya behandlingsområdena, men resistens och kort duration av respons är fortfarande stora utmaningar.

MRD – från prognostiskt till prediktivt verktyg

Kanske inte det hetaste ämnet, men definitivt ett av de viktigaste, var **Michael Heuser**'s (Halle) genomgång av ELN-DAVID-gruppens nya MRD guidelines. DAVID-gruppen har också tagit fram en app som gör det lättare att få en överblick över rekommendationerna och ha dem nära till hands i den kliniska vardagen (<https://eln-david.org/aml-mrd-guideline-app-2/>).

Vi har redan etablerade MRD-markörer för *FLT3-ITD*, *PML::RARA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11* och *KMT2A*. Prof. Heuser visade även data som talar för att NGS av andra signaleringsgener, såsom *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *KIT*, *CBL*, *CSF3R* och *JAK2*, har ett högt prognostiskt värde för relaps (P6510). Han visade också data från personalized ctDNA-baserad MRD-monitorering, som kunde prediktera relaps men något oklart till vilket pris (Gunaratne et al., medRxiv 2026 preprint). **Peter Valk** (Rotterdam) presenterade ytterligare data som visade en stark association mellan NGS-MRD och relaps vid AML. Detta gäller dock inte de så kallade DAT-mutationerna (*DNMT3A*, *ASXL1* och *TET2*), som är associerade med klonal hematopoes. Dr. Valk diskuterade även *IDH1/2* som potentiella MRD-markörer. *IDH2* verkar vara associerat med relaps, medan detta inte tycks gälla *IDH1*. *IDH2* bör dock enligt resonemanget endast användas som MRD-markör om det inte finns någon annan, mer etablerad markör. De nya guidelines anger nya gränser för MRD-relaps: *NPM1* i blod 0,01 % och benmärg 0,1 %, *CBF* 0,1 %, *PML::RARA* 0,001 %, andra NGS-gener 0,01 % och flödescytometri 0,1 %. För *FLT3* räknas det som relaps så länge mutationen kan detekteras.

FLT3 var ett hett ämne på EHA, och både Heuser, **Mark Levis** (Baltimore) och **Andrew Wei** (Melbourne) lyfte vikten av ultra-high-sensitivity NGS (UHS-NGS) för *FLT3-ITD*. Detta kan vara värdefullt för att upptäcka och agera på tidiga molekyllära relaps, eftersom patienter som upptäcks och behandlas redan vid MRD-relaps har bättre utfall än de som först upptäcks vid morfologisk relaps (Orvain, ASH 2025). Heuser rekommenderar därför att MRD inte enbart följs hos patienter som är aktuella för HSCT, utan även hos patienter som inte är det. MRD-monitorering kan då bidra till att man vågar pausa eller minska frekvensen av behandlingscykler. Det kanske viktigaste budskapet var att MRD håller på att utvecklas från att vara ett prognostiskt verktyg till ett prediktivt verktyg och därmed potentiellt kan bli en central del av framtidens individualiserade AML-behandling.

FLT3 – Quiz, Gilt, Mido, Sora?

FLT3-muterad AML var ett återkommande tema under EHA. Ett viktigt budskap från QUANTUM-

First-studien var att patienter med *NPM1*-mut och *FLT3-ITD*-mut som är MRD-negativa efter två cykler inte tycks ha någon tydlig nytta av transplantation. Flera föreläsare förespråkade därför att man i denna patientgrupp kan avvakta med HSCT och i stället ge *FLT3*-hämmare som underhåll. Bland dem fanns Levis, Wei, **Gail Roboz** (New York) och **Richard Dillon** (London).

Dillon utvecklade resonemanget ytterligare och menade att man, om möjligt, skulle kunna avvakta med transplantation hos *NPM1*-mut/*FLT3*-mut-patienter som är dubbelt MRD-negativa efter AzaVenGilt och i stället fortsätta med tripplettbehandling. En viktig begränsning är att QUANTUM-First använde UHS-NGS för *FLT3-ITD*, vilket vi inte har tillgängligt i Sverige. Detta gör det svårare för svenska kliniker att våga avvakta med HSCT och i stället transplantera först vid MRD-relaps, som dessutom kan vara *FLT3*-negativ. **Ofir Wolach** (Petah Tikva) lyfte samma problem och berättade att de inte har tillgång till UHS-NGS och därför transplanterar patienter i denna intermediate-risk-grupp.

I QUANTUM-First var maintenance-behandlingen tre år, utan tydlig evidens för varför just denna behandlingstid ska gälla, särskilt jämfört med midostaurin, där behandlingen ges i ett år. Levis ser ingen anledning att korta ned maintenance-behandlingen om patienten tolererar den, men understryker samtidigt vikten av regelbunden MRD-monitorering med UHS-NGS. I USA kostar quizartinib cirka \$23 900 per månad som maintenance, vilket motsvarar \$860 400 över tre år (Brewsdorf et al., Leukemia & Lymphoma 2024). Detta, utöver biverkningar och ökad infektionsrisk, är ytterligare en anledning att försöka hitta den optimala längden på maintenance-behandlingen. Flera studier utvärderar nu MRD-styrd HSCT, exempelvis RESOLVE och AML-21. Det ska bli mycket intressant att se resultaten.

Quizartinib eller midostaurin?

Naval Daver (Houston) uppskattar att quizartinib används i cirka 85 % av fallen som tillägg till DA i stället för midostaurin i USA. Quizartinib är en andra generationens *FLT3*-hämmare som Levis bedömer vara betydligt mer potent än midostaurin. Samtidigt är den endast aktuell vid *FLT3-ITD*-mutation och är associerad med fler infektioner, sannolikt sekundärt till längre perioder av cytopeni.

Bas Wouters (Rotterdam) jämförde de båda studierna, och head-to-head-jämförelser mellan

quizartinib och midostaurin planeras. Förutom längre tid till count recovery hade quizartinib bättre effekt hos patienter med $LPK > 40 \times 10^9/L$ och hos patienter med samtidig *NPM1*-mutation, men ingen tydlig effekt hos patienter över 60 års ålder.

Detta skiljde sig från vad **Michelle Lee** (Boston) presenterade från en real-world-jämförelse. Där hade patienter över 60 år bättre utfall med quizartinib, med ett års OS på 93 % jämfört med 69,3 % med midostaurin. Hos patienter under 60 år sågs ingen tydlig skillnad (quizartinib 93,9 % vs. midostaurin 83,8 %). Uppföljningen var dock endast ett år. CRc-rates var 85,2 % med quizartinib och 73,2 % med midostaurin.

Mark Raaijmakers (Rotterdam, LB5005) visade på



late breaking abstract sessionen preliminära data från den stora randomiserade studien HOVON156, där gilteritinib (n=384) jämfördes med midostaurin (n=384) som tillägg till intensiv kemoterapi vid nydiagnosticerad *FLT3*+ AML. Ingen förbättrad överlevnad sågs i gilteritinib-armen, men däremot bättre EFS och RFS. Detta kan delvis förklaras av att flera patienter i midostaurin-armen fick gilteritinib vid relaps (50 %) och att en större andel kunde gå vidare till HSCT efter relaps.

FLT3 efter transplantation

HSCT är fortsatt viktigt, men Wei och Naval beskrev ett återkommande problem efter transplantation: transplantationsläkare är för restriktiva med att sätta in *FLT3*-maintenance tidigt. Därför följer de aktivt sina patienter efter transplantation för att säkerställa att maintenance-behandlingen sätts in. GVHD grad I är enligt deras erfarenhet ingen kontraindikation mot att starta *FLT3*-maintenance.

Vid stigande MRD efter HSCT brukar Wei, Levis och Naval ge tidsbegränsade cykler med VenGilt och, vid indikation, även menin-hämmare. Detta kommer sannolikt att orsaka cytopenier. Alla underströk dock vikten av fortsatt MRD-monitorering även efter transplantation.

En annan intressant observation var att trippelmutationen *DNMT3A/NPM1/FLT3*-ITD lyftes fram som en grupp som svarar dåligt på enbart cytostatika, men som i både ADMIRAL- och QUANTUM-First-studierna visade mycket god effekt av *FLT3*-TKI. Levis lyfte även att samtidig *WT1*-mutation vid *FLT3*-muterad AML är associerad med mycket dålig prognos och att dessa patienters överlevnadskurvor ofta liknar dem vid komplex karyotyp och *TP53*-mutation.

AzaVen – a paradigm shift?

Gail Roboz drev en härligt på en industrisponsrad session en provocerande diskussion kring AML-behandling och jämförde våra kliniska beslut med en glassbar där vi har olika ice cream flavors – cytarabin, daunorubicin, CPX-351, fludarabin, azacitidin etc. – som ska kombineras med olika toppings – venetoclax, gilteritinib, enasidenib, revumenib etc. Både Roboz och Amer Fathi (Boston) menade att ett återkommande problem är att patienter inte får tillräckligt med toppings.

Ofir Wolach presenterade data från VIALE-A som visar att det ofta tar flera cykler innan en patient som behandlas med AzaVen når CR. Fyra cykler kan användas som en riktlinje för när patienter bör ha uppnått CR; i VIALE-A hade 97 % av patienterna

gjort det. Dillon underströk att ett liknande mönster sågs för MRD, som utvärderades med flödescytometri och *NPM1*-PCR. Hos patienter som behandlas med AzaVen kan MRD i nuläget inte användas för att avgöra vilka patienter som bör gå vidare till transplantation. Vid kvarstående molekyllär MRD-positivitet kan kliniken överväga att lägga till ytterligare en "topping" eller gå vidare till HSCT om det är möjligt.

Fathi, Wolach, Dillon och Roboz diskuterade också om de vågar pausa AzaVen hos *NPM1*-MRD-negativa patienter. Detta gör de endast om patienten själv insisterar eller om biverkningar motiverar ett behandlingsuppehåll, och då med en tydlig varning om att patienten kan relapsa. Fathi kallar venetoclax för "the closer". Med detta menar han att det ofta är svårt att

få tillbaka patienter i remission efter avslutad AzaVen-behandling om de senare får ett relaps. Om en patient inte är aktuell för HSCT och insisterar på att pausa AzaVen förespråkar både Dillon och Wolach att patienten först ska ha fått minst 8–12 behandlingscykler och därefter följas med molekyllär MRD. Roboz påpekade att flödescytometri i princip är värdelöst om man överväger att pausa AzaVen och att man då "lika gärna kan singla slant".

En annan viktig poäng var att man inte bör se patienter som antingen

"intensive therapy candidates" eller "non-intensive therapy candidates". Patienter kan behöva växla mellan intensiv behandling och AzaVen beroende på sjukdom och behandlingssvar. I framtiden kommer vi sannolikt också att se fler "ultra-intensive regimens", exempelvis FLAG-Ida + venetoclax för vissa patientgrupper, såsom *KMT2A*-muterad AML.



AzaVen inför HSCT – ett möjligt paradigmskifte?

En annan viktig diskussion handlade om valet av AzaVen hos äldre, fit patienter som planeras för HSCT – ett möjligt paradigmskifte med hänvisning till ASH-abstractet från 2025 om PARADIGM-studien, av Fathi. PARADIGM jämförde AML-patienter som fick intensiv kemoterapi (IC) eller AzaVen inför allogen stamcellstransplantation. Majoriteten tillhörde en adverse ELN 2022-riskgrupp. Patienter med APL, *FLT3*-mutation, *CBF*, *BCR::ABL* och *NPM1*-mutation hos patienter <60 år exkluderades.

AzaVen-gruppen hade en median-EFS på 14,6 månader jämfört med 6,15 månader i IC-gruppen. Dessutom kunde 61 % av patienterna i AzaVen-gruppen gå vidare till transplantation jämfört med 40 % i IC-gruppen. **Paresh Vyas** (Oxford) försvarade idén att fit older patients bör behandlas med AzaVen inför transplantation, medan **Christoph Rölling** (Dresden) argumenterade för fortsatt IC-behandling. Vyas huvudbudskap var att den bästa chansen till lång överlevnad för denna patientgrupp är att genomföra en transplantation. Därför måste vi överväga vilken behandlingsstrategi som bäst leder fram till HSCT. *CBF* bör få DA-GO, sAML gynnas sannolikt av AzaVen och *NPM1*-mut/*FLT3*-ITD-wt bör sannolikt få AzaVen, men vi behöver invänta resultaten från VICTOR- och VINCENT-studierna. Patienter som är lämpliga bör om möjligt inkluderas i studier med tripletter.

Det absolut viktigaste är att inte fördröja en transplantation. Efter 3–5 cykler med AzaVen bör denna patientgrupp enligt Vyas transplanteras. Oavsett om patienterna behandlas med AzaVen eller IC kommer många att få relaps utan transplantation, och målet är att uppnå en stark GVL-effekt. Rölling lyfte samtidigt att PARADIGM hade fler patienter med favorable risk profile i AzaVen-armen och fler patienter med *TP53*- och *RUNX1*-mutationer i IC-armen. Dessutom är uppföljningstiden fortfarande kort. I nuläget anser därför båda att resultaten från PARADIGM och SZ-AML02 inte bör betraktas som practice-changing.

Chiara Sartor (Bologna) visade data från behandling med AzaVen vid *NPM1*-mut molekyllärt relaps efter IC inför transplantation. Där förblev 94,1 % av patienterna i CR och majoriteten blev åter MRD-negativa efter 1–2 cykler med AzaVen. Detta kan vara gynnsamt om transplantation behöver fördröjas, men sannolikt skulle många patienter också åter bli

MRD-negativa genom själva transplantationen. De patienter som relapsade var *FLT3*-muterade, och där räckte AzaVen som enda behandling i väntan på transplantation inte.

Tølbøll Sørensen (Köpenhamn) visade data från den nordiska LD-VenEx-studien. Patienterna fick standarddos azacitidin med förkortad duration av venetoclax: 14 dagar tills remission och därefter 7 dagar per cykel. Studien visade liknande median-OS hos patienter med nydiagnostiserad AML som i VIALE-A, RWE och ACERTAIN-V, med liknande 30-dagarsmortalitet. Vid R/R AML/sAML var median-OS 13 månader, vilket var bättre än i VenEx- och DEC/VEN-fas II-studierna. Dr. Tølbøll Sørensen tror att detta kan bero på den låga andelen *TP53*-muterade patienter. Det fanns dock ingen tydlig skillnad i toxicitet mellan de olika studierna.

Mot en oral och mer individualiserad AML-behandling

AzaVen kommer sannolikt med tiden att delvis ersättas av orala HMA, vilket kan förbättra livskvaliteten för många patienter genom att minska behovet av sjukhusbesök. Samtidigt kommer vi sannolikt att se allt fler helt orala trippelbehandlingar. Flera posters visade lovande data för olika kombinationer. Dillon skämtade om att han för några år sedan sa till en kollega att vi snart skulle beställa en NGS-analys och få tillbaka ett svar som talar om vilken kombination av tabletter vi bör ge patienten. Det är kanske inte längre en helt orimlig framtidsvision.

Menin-hämmare – lovande behandling, men resistens är utmaningen

Det finns flera menin-hämmare under utveckling, och många visar lovande responsfrekvenser utan alltför mycket toxicitet. Sylvain Garciaz (Marseille) visade data från flera studier av olika menin-hämmare, där responsfrekvenserna är goda och toxiciteten relativt låg. De allvarligaste biverkningarna är differentieringssyndrom (DS), febril neutropeni, infektioner och cytopenier.

Det största problemet med menin-hämmare är den korta durationen av respons, vilket framför allt orsakas av resistens. Mekanismen bakom resistens diskuterades av Scott Armstrong (Boston). Hans laboratorium har visat att somatiska mutationer i *MEN1* orsakar aminosyraförändringar som förändrar molekylen struktur tillräckligt mycket för att den ska förlora sin affinitet för menin-hämmaren.

Därmed förhindras den läkemedelsinducerade frisättningen av menin-KMT2A-komplexet från kromatinet. Armstrongs grupp har i prekliniska data visat att detta kan motverkas genom att öka dosen av menin-hämmaren och genom att co-targeta andra kromatinkomplex som stödjer menin-KMT2A-komplexet. KAT6A/7, ett histonacetyltransferaskomplex, har en sådan stödjande effekt på menin-KMT2A-komplexet. Co-targeting kan därför komma att bli viktigt för att förhindra resistens mot menin-hämmare.

Även **Michael Kühn** (Mainz) lyfte detta, och prekliniska studier har visat lovande effekt av kombinationer av menin-hämmare med *FLT3*-hämmare och venetoclax. Det finns pågående kliniska studier som visar höga ORR- och CRc-rates i kombination med AzaVen eller IC, och ytterligare kombinationsstudier är på gång. Armstrong och Kühn lyfte även menin-hämmarnas immunologiska effekter och tror att de i framtiden kan komma att kombineras med cellulära terapier, exempelvis CAR-T.

EHA 2026 gav avslutningsvis en tydlig bild av en AML-värld som snabbt rör sig mot mer individualiserad behandling. MRD får en allt större roll i våra kliniska beslut. *FLT3-ITD* kan följas med allt känsligare metoder, och menin-hämmare öppnar nya möjligheter för genetiskt definierade AML-subgrupper. Samtidigt utmanas den traditionella uppdelningen mellan intensiv och icke-intensiv behandling, medan orala HMA och trippelbehandlingar kan göra framtidens AML-behandling både mer individualiserad och mer patientvänlig. "Every AML patient is a unique snowflake" – Mark Levis. Kanske är det just där framtidens AML-behandling börjar: inte med att hitta en behandling som passar alla, utan med att hitta rätt behandling för varje enskild patient.

Matilda Arvidsson Kvissberg,
Karolinska Universitetssjukhuset

Benign hematologi

Sickle cell anemi

Biree Andemariam (Connecticut, S102) fick äran att presentera RISE UP studien under plenary session. Forskarna studerade mitapivat mot placebo hos 207 SCD-patienter med anemi och mellan 2-10 kriser det senaste året. Mitapivat är en pyruvatkinas-aktivator, som sedan tidigare är godkänd vid pyruvatkinasbrist. Att denna studie togs upp på plenary säger nog mer om bristen på relevanta



behandlingsalternativ för denna grupp patienter än det säger om studiens styrka. Man påvisade visserligen en signifikant ökning av Hb (förändringen från baseline var i genomsnitt 7,4 g/l bättre än placebo), men ingen signifikant skillnad i antalet kriser (2,6 mot 3,1 per år), och då får ju smärtekriser sägas vara ett betydligt större problem än anemi hos dessa patienter. Hon slapp i alla fall göra som **Modupe Idowu** (Houston, S291) som fick inleda presentationen av fas 1b-studien av pociredir med att företaget lagt ner utvecklingen på grund av befarad utveckling av sekundära maligniteter.

ITP

Vid late-breaking session presenterade **Jinhui Shu** (Wuhan, LB5003) data på fyra patienter som



behandlats med BCMA-riktade autologa CAR-T celler mot refraktär ITP. Alla uppnådde komplett respons utan allvarliga biverkningar, men en återföll efter nio månader. Lovande resultat, men med tanke på dagens prisbild lär det nog inte bli kliniskt

användbart den närmsta tiden. Då presenterades mer realistiska data på efgartigimod (FC-receptor hämmare), rilzabrutinib (BTK-hämmare) och ivalumab (antikropp mot BAFF-receptorn), där alla visade meningsfulla responsnivåer. En del fokus ägnades också åt risken för tromboembolism hos ITP-patienter. Detta har tidigare kanske förbisetts då det är kontraintuitivt att en sjukdom med brist på trombocyter orsakar proppar, men flera talare betonade behovet av riskbedömning vad gäller tromboembolisk sjukdom hos ITP.

AIHA

Den största studien som presenterades av **Bing Han** (Beijing, S301) gällde sovleplenib (en ny SYK-hämmare), som nu genomgått en placebokontrollerad fas 3-prövning på steroidrefraktära patienter med responsnivåer på cirka 70 %. Detta verkar bättre än tidigare resultat på den redan godkända SYK-hämmaren fostamatinib, som ju inte blivit TLV-godkänd i Sverige. Data presenterades också på enstaka patienter som fått gamgertamig (en bispecifik BCMA/CD3-ak), och från en större studie kring nipocalimab (FC-receptorhämmare), men inga tydliga resultat kunde dras av dessa studier ännu. Undertecknad, tillsammans med bland andra **Christian Kjellander** och **Magnus Björkholm**, presenterade en poster (PS2396) med svenska real-world behandlingsdata. Det var verkligen anskrämliga resultat för steroider som förstältningsbehandling. På primär AIHA var resultatet bättre om steroider redan initialt kombineras med rituximab. Å andra sidan presenterade **Mattia D'Antiga** (Padua) data på att den minoritet som faktiskt går i komplett remission på tre veckors steroider verkar ha bättre långtidsprognos och lägre risk för återfall. Det var dock bara tre patienter i denna grupp som följts mer än två år.

PNH

Yawen Zhang (Nanjing, S181) presenterade data från en fas 3 studie på HSK39297, en ny kinesisk oral faktor B-hämmare som jämförts med eculizumab hos behandlingsnaiva patienter. Under det första halvårets behandling kunde man påvisa snabba och bättre effekt på Hb-värdet och symtomscore med det nya preparatet, men längre studier och endpoints som inkluderar död eller allvarliga händelser kommer sannolikt att krävas innan det kan bli aktuellt för svensk marknadsintroduktion. Samtidigt är det hoppfullt att den konkurrensen vässas så att fler patienter kan få effektiv behandling i denna lilla men allvarligt sjuka grupp.



Gunnar Larfors,

Akademiska universitetssjukhuset

Blandat om KML- och lite om ALL

Tim Hughes (Adeleide, S120) presenterade 3-årsdata för studien ASC4FIRST där asciminib (STAMP-inhibitor) används i första linjen vid KML i kronisk fas och jämförs i två armar dels mot imatinib och dels mot andra generationens TKI enligt "Doctors choice". Studien har inkluderat ca 400 patienter vid 113 sites varav flera svenska. Det visas att fler patienter kvarstår på asciminib (81 %) jämfört mot imatinib (50 %) efter 3 år, även mot 2a gen TKI är det en fördel för asciminib (76 mot 62 %). Det visades också att fler patienter efter 3 år hade nått såväl MMR 79 vs 47 % mot imatinib och 75 vs 60 % mot 2a gen TKI, som MR4,5 44 vs 20% för imatinib och 41vs 29 % för 2a gen TKI. Data för jämförelsen mot 2:a gen TKI inte verkade helt statistiskt säkerställda och som **Delphine Rea** (Paris) påpekade under educational finns ännu inga data som visar hur de olika riskgrupperna enligt ELTS/Sokal svarar. och i studien ASC4FIRST finns väldigt få patienter med prognostisk högrisk. Vad gäller overall survival fanns ingen skillnad mellan någon TKI eller asciminib. Vid tidigare presentationer har tillkommande mutationer mot asciminib under behandling oroat. Nu kunde visas att under första året hade 8 av 201 patienter fått mutationer, under andra året 2 patienter men under tredje året tillstötte inga nya mutationer.

Jay Young (Detroit, S163) redovisade ALERT-studien som undersöker tillägg av lågdos TKI till asciminib för de patienter som inte uppnådde tillräckliga svar enligt ELN eller hade nått MR4,5 vid 2 år. Doktorn fick välja mellan att lägga till dasatinib 50 mg, nilotinib 300 mg eller imatinib 300 mg dagligen. Hittills hade alla patienter fått tillägg av dasatinib 50 mg, men data var alltför omogna för att slutsatser riktigt kunde dras, men tolerabiliteten verkade god.

Susan Saussele (Mannheim, S162) presenterade NAUT-studien som undersökte möjligheten att lyckas vid andra eller tredje försök till behandlingsstopp. Det var fina resultat med 58 % kvar i TFR efter 12 månader men det var bara 1 av ca 60 patienter som gjorde sitt tredje försök till behandlingsavslut, så vi fick inget riktigt svar på möjligheten för tredje behandlingsstopp. I studien gavs nilotinib i 2 år innan det nya försöket till TFR, ca 40 % drabbades av hypertension och ca 20 % av grad 3-4 vaskulär/kardiell händelse under de två åren nilotinib pågick.

Ett nytt preparat, ELVN-001, en liten molekyl som inhiberar BCR-ABL genom att vika in p-loopen, presenterade i en fas 1-studie. ELVN-001 ska enligt presentationen av **Dennis Kim** (Toronto, S164) inte ha några "off-target" effekter och heller inga interaktioner. Den är verksamt mot T315I-mutationen och alla nya "asciminib"-mutationer. Cirka 50 patienter fick dosen 80 mg dagligen, bara 5 % hade grad 3/4-toxicitet i form av trombocytopeni och lipasstegring. Patienterna som inkluderades i studien hade svikt eller intolerans mot tidigare preparat, inklusive asciminib och ponatinib. Resultaten var lovande där 70 % uppnådde MR2 och 30 % DMR. Förhoppningsvis kommer centra i Sverige delta i kommande studier – vissa av våra patienter är i dagsläget väldigt drabbade av biverkningar på TKI och då är det bra att kunna erbjuda något med bättre biverkningsprofil – om det nu stämmer i verkligheten.

Study Working Group CML sessionen var först inriktad mot blastkris KML och dess riskfaktorer utifrån data som presenterades av **Kendra Sweet** (Tampa) från tre olika stora registerstudier; ELN, MD Anderson och en amerikansk samarbetsgrupp. Ganska okontroversiellt visades att det går bättre för patienter som är yngre, har de novo blastkris, lymfoid blastkris och att transplantation gör den stora skillnaden för patienternas överlevnad. Vilken behandling inför allo som är bäst gick det inte att

dra slutsatser om (TKI med eller utan kemoterapi) och framför allt påminde **Adam Laznicka** (Prag) alla om att överlevnaden fortsatt är riktigt usel för patienter i blastkris. Därefter diskuterades genetiken vid KML i kronisk fas av **Thomas Ernst** (Jena). Vid diagnos har ca 7-10 % mutation i ASXL1, denna liksom komplex karyotyp och vissa ACA som 3q26, 11q23, -7/del7q, i17g påverkar ej overall survival men ger ökad risk för progression till blastkris, ökad risk för att utveckla BCR-ABL-mutation samt lägre chans att uppnå MMR. Det rekommenderas fortsatt att ta cytogenetik vid diagnos men inte att ta NGS vid diagnos.

En spansk grupp (PF634) hade tittat på AYA-patienter med KML i kronisk fas och jämfört mot äldre patienter (> 40 år). Yngre och äldre patienter behövde byta TKI i lika stor utsträckning, men hos yngre patienter var anledningen till bytet mycket oftare resistens, även för de patienter som startade behandlingen med 2a generationens TKI. Man drar slutsatsen att yngre patienter kan ha en mer aggressiv form av KML-sjukdomen och att detta bör undersökas vidare. Jag funderar på om de kanske kan ha en annan metabolism av läkemedel och kanske skulle behöva andra doser eller om yngre patienter haft sämre compliance och därför bedömdes vara resistent – men det var bara min egen tanke. En kinesisk poster (PS1736) hade också jämfört AYA med KML i kronisk fas mot äldre och funnit att AYA hade högre LPK vid diagnos medan de äldre hade mer splenomegali och benmärgsfibros. Denna studie visade ingen skillnad i responsgrad eller overall survival men hade inte undersökt behovet att byta preparat.

Flera posters rapporterade om användandet av lägre doser dasatinib såväl 50 mg som 20 mg med varierande, men goda resultat.

En viktig sak som jag fick med från educational är att alla TKI ger tillväxthämning prepubertalt. Det verkar dock som att asciminib (den enda hittills godkända STAMP-inhibitorn) inte har denna effekt. Bra att veta när barnläkarna ringer. Fler nya STAMP-inhibitorer är också på väg enligt posters.

Martin Schrappe (Kiel, S103) presenterade under plenarsessionen på lördagen resultaten från högriskarmen av AIEOP-BFM ALL 2017-studien. Studien utvärderade effekten av att ersätta två högrisk cytostatikablock med två cykler av blinatumomab hos barn med nydiagnostiserad högrisk B-ALL, och om jag förstod rätt så var analysen gjord tidigare



än planerat för att man sett stora skillnader. Det var ca 700 randomiserade patienter (mycket stora tal för ALL), och före randomiseringen definierades om patienten skulle transplanteras eller ej – lika i båda grupper. Skillnad i toxicitet var stor, 10 patienter dog i blinatumomab-armen mot 18 patienter i armen med blockbehandling, framför allt var det den transplantationsassocierade mortaliteten som skilde åt. Skillnaden i relaps var stor, 31 relaps i blinatumomab-armen mot 57 vid block-behandling. Eventfree survival efter 4 år var 83 vs 70 %, men det var nästan ingen skillnad i overall survival eftersom patienterna i standardarmen som recidiverade till slut fick blinatumomab.

Posters visade också på subkutan blinatumomab som hade testats på olika R/R ALL med god effekt, subkutan beredning är efterlängtat av många.

Jag var på en debattsession (ofta de bästa sessionerna tycker jag) om behovet av transplantation för patienter med Philadelphia-positiv ALL. **Adele Fielding** (York) talade för att behov föreligger medan **Sabina Chiaretti** (Rom) menade att vi inte längre behöver transplantera. Dr Fielding landade i att kemoterapi kan vara minimal eller kanske tas bort, men om Ph-positiv ALL behandlas med TKI + kemoterapi så behövs det transplanteras för någon typ av immunterapi behövs för att bota sjukdomen. Dr Chiaretti presenterade alla fina resultat med TKI + blinatumomab då transplantation inte är nödvändig förutom för de patienter med tydliga högriskfaktorer i form av högt LPK, IKZF1 eller kvarvarande MRD-positivitet.

Och vad gäller MRD-positivitet och Philadelphia-positiv ALL där vi har möjlighet att mäta MRD på flera

sätt så är Ig /T-cellsreceptor viktigare än BCR-ABL. Under educational diskuterades de olika suptyperna av Philadelphia-positiv ALL; en där bcr-abl bara finns i de lymfatiska ALL-cellerna och en annan subtyp som kallades "CML-like" där bcr-abl finns i alla cellinjer. Hos den patientgruppen kan bcr-abl vara långvarigt positiv utan att det säkert spelar roll för patientens risk för återfall. Mycket pedagogiska och bra föreläsningar.

Tur att man kan botanisera vidare på EHA via webversionen, förr har föreläsningarna tagits bort i augusti – mitt under semestertider. I år kanske man kan titta vidare på höstiga kvällar ända fram till 15 oktober.



Lovisa Wennström,

Sahlgrenska universitetssjukhuset

KLL

Som, sedan länge utflyttad, söderstockholmare är det lätt att bli sentimental när EHA har sitt möte på Älvsjö-mäss..., förlåt, Stockholmsmässan. Förra gången var 2018 och sedan dess har det, som ni vet, hänt en hel del på KLL-fronten. Även om det i år inte bjöds på några nya genombrott så var det ändå en del aptitretare värda att rapportera om: vad har vi att vänta runt hörnet?

En presentation som jag verkligen sett fram mot var premiärdragningen av de första EHA-riktlinjerna för KLL. EHA har ju numera i egen regi tagit över det europeiska riktlinjearbetet för alla hematologiska maligniteter och på årets möte var det dags för sjösättning. De kanske mest tongivande i detta

arbete, **Paola Ghia** (Milano) introducerade och **Barbara Eichhorst** (Köln) presenterade och det var nog med viss nervositet jag lyssnade: skulle det nyligen uppdaterade svenska vårdprogrammet hålla måttet? Först framfördes de främsta orsakerna till att det behövdes en uppdatering: EMA hade nyligen godkänt dels en tidsbegränsad terapi vid obehandlad KLL (acalabrutinib + venetoklax +/- obinutuzumab), dels den första icke-kovalenta BTK-hämmaren pirtobrutinib för patienter som tidigare behandlats med en kovalent BTK-hämmare. De påpekade också att de inte längre ser några starka skäl att stratifiera patienterna med avseende på ålder och "fitness". Man har också lyft in patientperspektivet tydligare och har även försökt inkludera en skala för att beskriva behandlingens kliniska nytta, den s k MCBS:H, utvecklat från ESMOs skala för solida tumörer. Denna skala är graderad från 1-5 för icke-kurativa hematologiska maligniteter, och man tar då hänsyn till både effekt, toxicitet och livskvalitet där en poäng på 4 eller 5 anger en substantiell klinisk nytta. Slutligen har man också valt att ta in handläggning av Richter-transformation i dessa riktlinjer.

Till skillnad mot det svenska vårdprogrammet har man valt att behålla indelningen i muterad/omuterad IGHV. För mIGHV rekommenderas i första hand tidsbegränsad venetoklax + obinutuzumab (VO), i andra hand tidsbegränsad acalabrutinib eller ibrutinib + venetoklax, i tredje hand kontinuerlig acalabrutinib eller zanubrutinib och i fjärde hand kontinuerlig ibrutinib. För de med umIGHV flyttas även tidsbegränsad acalabrutinib + venetoklax eller ibrutinib + venetoklax upp tillsammans med VO som rekommenderade förstalinjesbehandlingar. I andra hand föreslås kontinuerlig acalabrutinib + obinutuzumab eller zanubrutinib och i sista hand kontinuerlig ibrutinib. För patienter med TP53-abberation rekommenderas i första hand kontinuerlig acalabrutinib eller zanubrutinib, i andra hand ibrutinib, och i tredje hand anges i stort sett alla godkända tidsbegränsade behandlingar (A+V+O, A+V, I+V eller VO). Till min lättnad kan jag konstatera att dessa rekommendationer i stort sett stämmer väl med det svenska vårdprogrammet. Man uttryckte sig en smula diplomatiskt att alla ovanstående alternativ anses vara möjliga, men anger samtidigt i en tydlig tabell vilka individuella kliniska särdrag som kan leda till att rekommendationerna kan delas i in i A (rekommenderas starkt), B (rekommenderas) eller C (överbägg alternativ). Kanske något även för oss att ta efter.

För patienter i första relaps delas algoritmen in i relaps efter kemoimmunoterapi, efter kontinuerlig BTK-hämning eller efter tidsbegränsad venetoklax. För patienter med relaps efter kemo kan man välja mellan BTK-hämning kontinuerligt (acalabrutinib/zanubrutinib före ibrutinib) eller tidsbegränsad VR. Efter relaps på kontinuerlig BTK-hämning så specificeras det om det är äkta progress eller om man avslutad pga. toxicitet. Om progress kan man välja antingen VR eller icke-kovalent BTK-hämmare (=pirtobrutinib). Däremot om relaps efter intolerans anges att man väljer en annan kovalent BTK-hämmare eller pirtobrutinib eller VR. Och efter svikt på tidsbegränsad venetoklax rekommenderas kontinuerlig BTK-hämning (acala/zanu före ibrutinib) men om patienten varit utan behandling i mer än 2 år, anses att VR kan vara rimligt alternativ. Även här tycker jag att EHA-riktlinjerna inte skiljer sig stort från de svenska. Vi har dock möjligheten att använda oss av obinutuzumab i tillägg till tidsbegränsad venetoklax även i relapssituationen. Och i nuläget (när detta skrivs 2026-08-03) är inte pirtobrutinib subventionerat, men kommer med stor sannolikhet inom mycket kort att kunna användas vid nämnda kliniska situationer.

Slutligen tog man upp behandling vid Richter-transformation. I första hand rekommenderas deltagande i kliniska studier för dessa patienter, men om det inte är möjligt angavs att R-CHOP/R-DA-EPOCH är fortsatt standardbehandling, gärna med ett tillägg av antingen BTK-hämmare eller venetoklax. Och som tidigare, om det är en äkta Richter-transformation (dvs. en klonalt relaterad DLBCL), så ska man starkt överväga en allogen stamcellstransplantation för passande patienter som är i remission.

Pirtobrutinib, som nämnts är godkänt för kontinuerlig behandling av KLL-patienter med svikt på en tidigare kovalent BTK-hämmare, har även prövats för relapserade patienter i en tidsbegränsad kombination tillsammans med VR. På late-breaking-abstract-sessionen presenterade **Matthew Davids** (Boston, LB5001)¹ data från den randomiserade BRUIN CLL-322-studien där man hos sådana patienter behandlade med antingen VR (i tjugofem 28-dagarscykler) eller VR med tillägg av pirtobrutinib (PVR; först tre cykler med mono pirtobrutinib och därefter tillsammans med 25 cykler med VR). Primärt utfallsmått var progressionsfri överlevnad (PFS). Drygt 600 patienter randomiserades, medianålder var ca 68 år och ungefär



40 % hade en TP53-abberation. Majoriteten (ca 80 %) hade tidigare fått en kovalent BTK-hämmare, varav ca 70 % av dessa hade progredierat under pågående behandling. PFS vid 24 månader (efter median uppföljning på drygt 27 månader) var 87 % i PVR-armen jämfört med 72 % för de som fått VR (HR 0.55, $p=0.0001$). I de flesta riskgrupper (TP53-abberation, umIGHV och komplex karyotyp) gav PVR en längre PFS än VR. Likaså verkade de som tidigare progredierat på en BTK-hämmare snarast ha en bättre effekt av PVR jämfört VR (24-mån PFS 88 vs 64 %; $p<0.0001$). Det sågs ingen som helst skillnad i total överlevnad. När det gäller svarsfrekvens gav PVR en något högre andel OR och CR (88 vs 83 % och 32 vs 23 %, respektive), men framför allt sågs en högre andel med MRD-negativitet (86 vs 59 % hade MRD $<10^{-4}$ och 52 vs 35 % uppnådde en MRD $<10^{-6}$).

Men var PVR giftigare? Jo, man såg lite fler grad 3-neutropenier (50 vs 44 %) och grad 3-infektioner (34 vs 23 %). Likaså var det vanligare med blödningar för PVR-patienterna (26 vs 14 %) men ingen skillnad när det gäller allvarliga blödningar. Sammanfattningsvis skulle jag bli förvånad om vi inte inom överskådlig tid även har ett EMA-godkänt tidsbegränsat behandlingsalternativ med denna kombination.

En ny lovande behandlingsprincip som seglat upp de senaste åren vid relapserad KLL är s k BTK-degraders. Dessa substanser (också kallade

PROTACS; proteolysis-targeting chimeras) utnyttjar cellens eget proteinnedbrytning, i form av en liten molekyll där en "linker" binder ihop det protein som är av intresse (i det här fallet BTK) med ett E3-ligas, vilket sedan leder till ubiquitinerings av proteinet och som sedan leder till nedbrytning via proteosomet. Dessa droger kan även övervinna kända BTK-mutationer som kan ses vid behandlingsprogress på både kovalenta och icke-kovalent BTK-hämmare. På årets möte presenterades uppdaterade studiedata från 2 olika preparat: bexobrutideg (NX-5948) och tacabrutideg (BGB-16673). För bexobrutideg redovisade **Talha Munir** (Leeds, S150) flera kohorter från en uppdaterad fas 1a/1b studie men jag fokuserar här på deras fas 1a-data för relapserade patienter (N=46). Det var en tidigare tungt behandlad patientgrupp: i median 4 tidigare behandlingar där 98 % hade fått en kovalent BTK-hämmare, 83% hade fått venetoklax och 23 % var trippelrefraktära (dvs. fått en kovalent och en icke-kovalent BTK-hämmare samt venetoclax), cirka 45 % hade en TP53-mutation och 85 % hade umIGHV. Efter en medianuppföljning på ca 22 månader sågs en median PFS på just 22 månader och en svarsfrekvens på 83 %. Det sågs en relativt hög frekvens av grad 3-neutropeni (drygt 20 %), blödningar hos knappt 40 % (dock inga grad 3/4), eventuella fall av förmaksflimmer redovisades inte.

För tacabrutideg redovisade **Stephan Stilgenbauer** (Ulm, S152) uppdaterade fas 1-data från CaDAnCe-101-studien för relapserade KLL-patienter (N=67). Även här var det en avancerad patientgrupp: i median 4 tidigare behandlingar och 94 % hade fått en kovalent BTK-hämmare, 82% hade fått venetoklax och 18 % var trippelrefraktära och så många som 66 % hade en TP53-abberation. Efter en medianuppföljning på ca 25 månader sågs en median PFS på 24 månader. Man redovisade en total svarsfrekvens på 85 %, där man såg en liknande svarsfrekvens hos alla subgrupper, inklusive trippelrefraktära patienter. Det sågs även en relativt hög frekvens av grad 3-neutropeni (drygt 20 %), grad 3/4-infektioner sågs hos ca 35 % och det inträffade 3 fall av förmaksflimmer (alla kortvariga och grad 1/2. Flera fas 2 och fas 3-studier pågår, varav BGB16673-304-studien i Sverige just nu inkluderar patienter efter relaps på en kovalent BTK-hämmare, där man jämför tacabrutideg mot pirtobrutinib.

Jag vill också nämna några ord om bispecifika antikroppar vid relapserad KLL. Man har medvetet

avvaktat, dels med tanke på den höga risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) hos KLL-patienter, dels för att det är väl känt att T-celler fungerar betydligt sämre vid KLL. Men för 2 år sedan redovisades data på ASH (Danilov et al, 2024) där man hade behandlat 23 avancerade KLL-patienter med CD3/CD20-antikroppen epcoritamab. Hela 96 % utvecklade en CRS, varav 17 % av grad 3 men man såg en svarsfrekvens på 61 % och hela 39 % svarade med CR. På årets EHA redovisade **Arnon Kater** (Amsterdam, S153) de första interimdata från fas II-delen av HOVON165/AETHER-studien. Hypotesen är att debulking med venetoklax innan start av epcoritamab både minskar tumörbördan och förbättrar T-cellsfunktionen och därmed ger en större chans för den bispecifika antikroppen att fungera. I fas-I-studien sågs en hög frekvens av både CRS och grad 3-infektioner vilket ledde till justeringar i form av en 4-dosupptrappning av epcoritamab, obligatorisk sulfa/valaciklovir samt CMV-monitorering. Fyrtiosex relativt unga patienter (median 62 år) som i median fått 1 tidigare behandling (55 % hade fått BTK-hämmare och 36 % var dubbelxponerade) har därefter behandlats med en sedvanlig venetoklax-upptrappning och startat en dosupptrappning av epcoritamab i cykel 1. Sedan ges epcoritamab i totalt 11 cykler (varje vecka i C2-3, varannan vecka i C4-9 och sedan var 4:e vecka i C10-12). Säkerhetsdata från de första 36 patienterna visade en total CRS-frekvens på 44 % varav grad hos 33 %, grad 2 hos 11 % och inget fall av ICANS. Infektioner var ändå relativt ovanliga (78 % hade ingen infektion och 14 % fick en grad 3-infektion). Svarsfrekvensen var hög, för 20 evaluerbara har alla svarat och 39 % med CRi och vid cykel 9 sågs en MRD på minst 10^{-4} hos 95 %. I Sverige kommer vi att delta med förhoppningsvis 2 centra (Örebro och Umeå (?)) med start fram mot nyår 2026/27 i en annan HOVON-studie (180; ODDYSEUS) där man byter ut venetoklax mot pirtorutinib som ges tillsammans med epcoritamab.

Slutligen. Liksom vid förra EHA-mötet i Stockholm hade jag sällskap av min sydafrikanske vän och kollega Dr **Neil Littleton**. Även denna gång kommenterade han inte sällan att många av de behandlingar som presenterades, som "champagne issues". Förutom andra tankar väcktes förstås en stark känsla av tacksamhet att vi i Sverige har möjlighet att kunna ge de flesta tillgängliga läkemedel för våra hematologiska patienter. De andra tankarna skulle också behöva uttryckas men de får nog rymmas i en annan form av artikel...



P-O Andersson,

Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Referens

1. Fixed-duration pirtorutinib plus venetoclax-rituximab versus venetoclax-rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-322): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial, Davids MS et al. Lancet 2026;408:453-470.

Lymfom

På detta välbesökta EHA i Stockholm presenterades ett antal intressanta studier som förväntas ha stor betydelse för vårt omhändertagande av patienter med olika typer av lymfom förr eller senare. Om man ska försöka urskilja något tema så var det tydligaste kanske behandling med bispecifika antikroppar i olika linjer och skeden, samt att man nu lägger till bispecifika antikroppar och andra nya målriktade och biologiska behandlingar i tidigare behandlingslinjer. Andra teman var utvecklingen av CAR-T, samt vad cell-fritt tumör-DNA (ctDNA) kan bidra med avseende diagnosticering och behandlingsutvärdering. Här följer en närmare beskrivning av ett urval av några presentationer med fokus på diffusa storcelliga lymfom (DLBCL) och follikulära lymfom (FL).

Gällande primärbehandling av DLBCL presenterades FrontMIND-studien vid plenary session av **Georg Lenz** (Münster, S101)¹. I denna stora multicenterstudie randomiserade 899 patienter med hög-risk DLBCL till antingen R-CHOP enligt standard eller R-CHOP med tillägg av lenalidomid och anti-CD19 antikroppen tafasitamab (Tafa-Len-R-CHOP). Resultaten visar en signifikant bättre progressionsfri



överlevnad för patienter som fick Tafa-Len-R-CHOP jämfört med R-CHOP (hazard kvot 0.75 95% konfidensintervall 0.59-0.96) efter knappt 3 års uppföljning i median. I subgruppsanalyser sågs vidare en signifikant förbättrad progressions-fri överlevnad bland patienter med DLBCL av ABC-typ, men inte för de med GCB-typ. Vid analys av total överlevnad såg man ingen skillnad mellan grupperna, men en invändning är att uppföljningen ännu är väl kort för att tillåta en robust utvärdering av total överlevnad. Avsaknad av effekt på total överlevnad minskar sannolikheten för att denna regim kommer att rekommenderas i rutinsjukvård i nuläget, men det kan förstås behöva omvärderas längre fram.

Avseende primärbehandling av äldre patienter med DLBCL (äldre än 80 år eller 75-80 år med skörhet) presenterade **Mats Jerkeman** (Lund) första över-



siktliga data för Polar-Bear-studien (S238) som leds av Nordiska lymfomgruppen. Här har 300 patienter randomiserats mellan R-miniCHOP som standard och R-miniCHOP med tillägg av polatuzumab-vedotin (Pola-R-miniCHOP). En första analys visar något fler biverkningar efter Pola-R-miniCHOP men biverkningsgraden bedömdes ändå som acceptabel. Totalöverlevnaden var glädjande nog hög, 76 % efter två år, trots patienternas höga ålder. Analys av eventuell skillnad mellan armarna kommer genomföras längre fram.

Nyttan av tillägg av främst högdos metotrexat intravenöst efter R-CHOP för att minska risken för återfall i CNS (CNS profylax) har debatterats länge. **Matthew Wilson** (Glasgow, S249)² presenterade en stor retrospektiv observationell studie av nyttan av CNS profylax för patienter med DLBCL med extra hög risk för CNS återfall (t ex engagemang av 3 eller fler extranodala lokaler eller enskilt engagemang i testikel, bröst eller njure/binjure). Resultaten visar ingen minskad risk för återfall i CNS efter tillägg av CNS-profylax med högdos metotrexat och inte heller någon överlevnadsvinst varken i hela patientgruppen eller för någon subgrupp. Således har stödet för fortsatt användning av högdos metotrexat som CNS-profylax nu minskat ordentligt, även för de som vid diagnos bedöms ha en hög risk för återfall i CNS, i och med den här studien.

Utvärdering av behandlingsrespons i plasma eller andra kroppsvätskor genom mätning av cell-fritt tumör-DNA genomförs nu i många kliniska prövningar och akademiska studier, men ännu inte i klinisk rutin. På konferensen sista dag presenterade **Sirpa Leppä** (Helsingfors, S259) en intressant studie av möjligheten för ctDNA att förutsäga återfall i DLBCL beroende på när under primärbehandlingen som mätningen gjordes. Redan efter två cytostatikakurer kunde ctDNA-mätning urskilja risk för återfall ganska väl, men den prediktiva kapaciteten förbättrades efter 4 kurer och var bäst vid provtagning efter genomförd behandling med 6 kurer. Vid samma session presenterades **Josephus van Rooij** (Utrecht, S257) också lovande data som stödjer att analys av MYD88-mutation i likvor och av cytokinerna IL-10 och CXCL13 kan hjälpa till att diagnostisera primärt CNS-lymfom och minska behovet av att genomföra biopsi av hjärnvävnad.

Avseende behandling av patienter med återfall av DLBCL presenterade **William Townsend** (London,

S240) en stor real-world analys från England av patienter som behandlats med monoterapi med bispecifika antikroppar (epcoritamab eller glofitamab) i klinisk rutin (n=332). Många av patienterna var tungt behandlade sen tidigare; drygt hälften hade primärt refraktär sjukdom och hälften hade återfall efter CAR-T. I hela gruppen var det 43 % som hade minst partiell respons och 24 % som hade komplett respons på behandling med bispecifika antikropp. Det gick bättre för patienter med återfall (jämfört med de med behandlingsrefraktär sjukdom), med gott allmäntillstånd, normalt LD, och för de som inte hade fått tidigare bendamustin (inom 6 månader). Dessa faktorer kan således användas för att hjälpa till identifiera patienter med störst nytta av behandling med monoterapi av epcoritamab eller glofitamab. **Marie Anne-Catherine Neumann** (Köln, S241) redovisade en annan observationell real-world studie från Tyskland av bispecifika antikroppar som brygg-behandling inför CAR-T behandling. Studien jämförde 67 patienter som fått sådan behandling, med 45 patienter som fått mer konventionell brygg-behandling. Studien motiverades av en farhåga att T-cellsriktad behandling innan CAR-T skulle kunna ge trötta T-celler och sämre CAR-T-effekt. Resultaten visar tvärtom en tendens till bättre effekt av både bryggbehandling och CAR-T för de som fick bispecifika antikroppar jämfört med konventionell bryggbehandling. Således ger dessa resultat stöd för att bispecifika antikroppar är ett både effektivt och säkert alternativ som bryggbehandling.

För follikulära lymfom (FL) är det tydligt att vi får fler och fler olika behandlingsalternativ att välja mellan. Ett antal kliniskt relevanta subgruppsanalyser presenterades på torsdagen från EPCORE FL-1 studien av **Marcel Nijland** (Groningen, S229)³. I studien randomiserades patienter med CD20+ FL som tidigare fått minst en tidigare behandling, till anti-CD20xCD3-antikroppen epcoritamab (E) + rituximab/lenalidomid (R²) eller enbart R². Man har sen tidigare presenterat en signifikant förbättrad behandlingsrespons, progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med tillägg av E till R².³ Nu kunde man visa signifikanta skillnader till fördel för tillägg med E bland alla undergrupper av patienter baserat på prognostiskt index (högt eller lågt FLIPI), återfall inom 24 månader efter tidigare behandling (POD24) eller senare återfall, närvaro eller inte av samsjuklighet och även för dem med och utan behov av justering av lenalidomid-dos. Slutsatsen är att den här behandlingsregimen

(E+R²) sannolikt snabbt kommer att bli ett viktigt tillskott i vår behandlingsarsenal vid återfall av FL. Resultat presenterades också från den nordiska fas-2-studien MERLIN av **Marianne Brodtkorb** (Oslo, S225), där 80 patienter med FL och återfall inom 24 månader efter att ha påbörjat tidigare rituximab-innehållande behandlingslinje (POD24) fick den bispecifika anti-CD20xCD3-antikroppen mosunetuzumab som singel-behandling i upp till 17 cykler. Vid utvärdering med PET-CT efter 8 cykler sågs minst partiell respons hos 82% av patienterna, och komplett respons hos 65%, med tolererbara biverkningar. Slutsatsen är att denna singel-behandling är ett bra behandlingsalternativ även för patienter med snabbt återfall (POD24 FL). En annan spännande bispecifik antikropp som studeras med lovande resultat i de pågående Soundtrack-studierna vid FL och DLBCL är anti-CD19xCD3 antikroppen surovatamig.

Avseende mer experimentella och framåtblickande behandlingar kan nämnas en fas-1 "first in human"-studie av en in-vivo CAR-T produkt riktad mot både CD19 och CD20 som testats på patienter med återfall i olika B-cellslymfom i Kina. Studien presenterades på late breaking abstract sessionen av **Lei Fan** (Nanjing, LB5006). Med den här *in-vivo*



produkten behövs varken aferes, bryggbehandling eller lymfodepleterande cellgifter, utan den består bara av en enda infusion som direkt sätter igång processen med att bilda CAR-T celler hos patienterna. Tolv patienter har hittills behandlats i denna pågående studie och två olika dos-steg har använts. För de 6 patienter som fick en högre dos sågs komplett respons hos 5 av 6 efter en uppföljning av 2 månader i median. Detta är uppenbarligen väldigt

tidiga och därmed svårtolkade data, men studien representerar ändå ytterligare ett steg i utvecklingen mot ännu bättre, enklare och förhoppningsvis också säkrare behandlingar för våra svårast sjuka lymfompatienter.

Utan tvekan befinner vi oss i en väldigt spännande tid!



Karin Ekström Smedby,

Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Referenser:

1. Lenz G, Trneny M, Burke JM et al. Tafasitamab plus lenalidomide and R-CHOP versus R-CHOP for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma (frontMIND): a global, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2026 May 30:S0140-6736(26)00866-4.
2. Wilson MR, Lewis KL, Kirkwood AA et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in Ultra High-Risk Large B-Cell Lymphoma: An International Multicenter Analysis. J Clin Oncol. 2026 Jun 11:JCO2600947.
3. Falchi L, Nijland M, Huang H et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2026 Jan 10;407(10524):161-173.

MDS

Optimizing Frontline Treatment for Improved Outcomes in Lower-Risk MDS

Industrissponsrat symposium modererat av **Amer Zeidan** (New Haven). Sessionen fokuserade på behandling av anemi vid lågrisk-MDS. Även om den publicerade fas 3 studien COMMANDS utgjorde grunden för stora delar av diskussionen, kretsade

föreläsningarna kring en bredare frågeställning om huruvida effektiv anemibehandling kan påverka kliniska utfall bortom transfusionsfrihet och livskvalitet, inklusive överlevnad, kardiovaskulär sjuklighet och sjukdomsbiologi.

Thomas Cluzeau (Nice) sammanfattade de centrala resultaten från COMMANDS, där ESA-naiva patienter med transfusionskrävande lågrisk-MDS randomiserades till luspatercept eller epoetin alfa. Studien visade att luspatercept gav högre grad av transfusionsfrihet än epoetin alfa, med en konsekvent fördel över samtliga fördefinierade subgrupper. För att sätta resultaten i ett kliniskt sammanhang redovisade Cluzeau även två real world-analyser där luspatercept associerades med högre frekvens av transfusionsoberoende och hematologisk respons jämfört med ESA-baserade behandlingsstrategier. Enligt föreläsaren stärker dessa observationer bilden av att resultaten från COMMANDS är reproducerbara även utanför kliniska studier.

Valeria Santini (Florens) fokuserade på betydelsen av tidig intervention. Ett genomgående budskap var att patienter med mindre avancerad sjukdom verkar ha störst nytta av behandlingen. Bättre behandlingsresultat sågs hos patienter med högre hemoglobinnivåer, lägre transfusionsbörda och lägre serum-EPO vid behandlingsstart. Presentationen stärkte därmed hypotesen att behandling av anemin bör övervägas tidigare i sjukdomsförloppet.

Pankaj Desai (Cincinnati) tog därefter upp den observerade trenden mot förbättrad totalöverlevnad i COMMANDS. Även om skillnaden mellan luspatercept och epoetin alfa inte var statistiskt signifikant (HR 0,78; p=0,15) börjar överlevnadskurvorna separera efter cirka tre års uppföljning. Vid 36 månader levde 66,8 % av patienterna i luspaterceptarmen jämfört med 61,6 % i epoetinarmen. Vid 60 månader var motsvarande siffror 50,1 % respektive 33,8 % och medianöverlevnaden hade ännu inte uppnåtts i luspaterceptarmen medan den uppgick till 46 månader för epoetin alfa. Desai diskuterade flera möjliga biologiska förklaringar till denna observation. En av dem var att luspatercept potentiellt påverkar fler blodcellslinjer än den erytroida. Utöver förbättrad erytropoes sågs numeriskt högre responsfrekvenser för både neutrofiler och trombocyter jämfört med epoetin alfa. Även om skillnaderna inte var statistiskt signifikanta kvarstod de över tid och skulle kunna bidra till minskad risk för infektioner och blödningar.

Visare diskuterade hon om sambandet mellan anemi och kardiovaskulär sjukdom. Desai presenterade data som visade att tidigare hjärtfriska patienter med MDS och uttalad anemi löper betydligt högre risk för kardiovaskulära komplikationer och död än de med mindre grav anemi. I en studie var risken nästan fyrdubblad hos patienter med låga hemoglobinnivåer jämfört med patienter med mindre uttalad anemi (HR 3,85; $p < 0,001$). Frågan som ställdes var om detta enbart speglar att latent hjärt-kärlsjukdom blir kliniskt manifest vid anemi eller om gemensamma biologiska mekanismer föreligger. Som stöd för den senare hypotesen presenterades biomarkörsdata från COMMANDS där behandlingssvarande patienter uppvisade signifikanta minskningar av NT-proBNP, vilket väckte frågan om luspatercept även skulle kunna ha indirekta kardioprotektiva effekter.

Föreläsningen avslutades med en diskussion kring inflammationens roll vid lågrisk-MDS. Kronisk inflammation är en central komponent i sjukdomsbilden och kännetecknas av ökad aktivitet i flera cytokinsystem, däribland TNF- α , interferoner, IL-1 och IL-6. Desai presenterade translationala analyser från COMMANDS där patienter med klinisk nytta av luspatercept uppvisade nedreglering av flera inflammationsrelaterade genuttrycksprofiler. Detta väcker hypotesen att luspatercept inte enbart korrigerar anemin utan också kan påverka den inflammatoriska miljö som bidrar till ineffektiv hematopoes och benmärgssvikt.

Sessionens övergripande budskap var att fokus inom lågrisk-MDS successivt flyttas från enbart transfusionsfrihet till mer långsiktiga utfall. Om framtida studier bekräftar de signaler som observerats kring överlevnad, kardiovaskulär påverkan och inflammation kan anemibehandling komma att betraktas som mer än en symptomatisk intervention och i stället som en potentiellt sjukdomsmodifierande strategi. *Det bör dock poängteras att luspatercept fn ej rekommenderas för användning i Sverige av NT-rådet.*

Unravelling TP53 Dysfunction in Myeloid Neoplasms

En Specialized Working Group Session med **Arjan van de Loosdrecht** (Amsterdam) som ordförande. TP53-muterad MDS och AML tillhör de mest utmanande sjukdomsgrupperna inom hematologin. Under denna SWG-session diskuterades såväl den bakomliggande biologin som nya strategier för

riskstratifiering och behandling. Ett genomgående tema var att TP53-muterad sjukdom inte bör betraktas som ett statiskt genetiskt fynd utan som ett dynamiskt tillstånd där klonal evolution, molekyllär monitorering och tidig intervention är avgörande.

Shahinaz Kordasti (London) betonade TP53s roll som drivare av genomisk instabilitet och klonal evolution. Ett centralt budskap var att dagens prognostiska modeller, inklusive IPSS-R och IPSS-M, bygger på information vid diagnos och därför endast fångar en statisk bild av sjukdomen. För patienter med TP53-muterad sjukdom kan den fortsatta klonala utvecklingen vara minst lika viktig som riskprofilen vid diagnos. Som ett exempel presenterades IPSS-M-Evo, ett nytt prognostiskt verktyg som integrerar evolutionära mönster i riskbedömningen. Modellen förbättrade prognostisk precision för både leukemifri överlevnad och totalöverlevnad jämfört med etablerade modeller.

En av sessionens mest intressanta observationer rörde patienter med funktionell p53-dysfunktion trots avsaknad av påvisbar TP53-mutation. Genom RNA-sekvensering identifierades en grupp motsvarande cirka 5 % av patienterna med uttalad nedreglering av p53-reglerade signalvägar och ett transkriptomiskt mönster som liknade det som ses vid TP53-muterad sjukdom. Trots frånavaro av mutation uppvisade dessa patienter en ogynnsam prognos. Kordasti visade dessutom att gruppen potentiellt kan identifieras med immunhistokemisk analys genom avvikande p53-uttryck i benmärgen. Om resultaten bekräftas talar de för att dagens genetiskt baserade klassifikation kan underskatta förekomsten av kliniskt relevant p53-dysfunktion.

David Sallman (Tampa) fokuserade på de kliniska konsekvenserna av TP53-mutationen och argumenterade för att TP53-muterad MDS och TP53-muterad AML i praktiken representerar ett gemensamt biologiskt sjukdomsspektrum. Multi-hit TP53 framstod som den dominerande prognostiska faktorn, medan blastandelen hade förhållandevis begränsad betydelse för utfallet. Ett återkommande tema var betydelsen av klonal evolution. Longitudinella analyser visade att expansion av TP53-klonen över tid är starkt associerad med försämrad prognos. Utifrån detta ställde Sallman frågan om intervention bör övervägas tidigare hos patienter där klonen expanderar, innan ytterligare genetisk evolution hunnit ske.

Trots den dåliga prognosen betonade Sallman att allogen stamcellstransplantation fortsatt utgör den viktigaste potentiellt kurativa behandlingen för TP53-muterad MDS och AML. Utfallen är visserligen sämre än hos patienter utan TP53-mutation, särskilt vid samtidig komplex karyotyp eller kromosom 17-avvikelse, men överlevnaden är ändå bättre för transplanterade patienter än för patienter som inte genomgår transplantation. Sallman argumenterade därför för tidig transplantationsvärdering och betonade vikten av att inte förlora möjligheten till transplantation genom fortsatt klonal evolution. Avslutningsvis lyfte Sallman fram underhållsbehandling efter transplantation. Han visade retrospektiva data från en studie där patienter som erhållit hypometylerande underhållsbehandling efter allo-HSCT hade längre överlevnad än patienter utan underhållsbehandling, med medianöverlevnader på 32,1 respektive 9,7 månader. Även om dessa fynd är intressanta behövs mer data innan några slutsatser kan dras.

Utvalda muntliga presentationer

Interimsdata för PALOMA-studien (S170) som randomiserade 150 patienter med högrisk-MDS/oligoblastisk AML inför alloHCT till CPX-351 eller konventionell behandling (AZA / intensiv chemo). CPX-351 gav signifikant förbättrad event-free survival dvs tid till relaps, död eller behandlingsbyte (median ej nådd vs 11,1 månader, $P=0,0263$) och nådde primärt mål. Data för OS är ännu ej klar. Andel som nådde alloHCT var likartad. Interimsdata får anses vara svårtolkade där man ser en skillnad EFS men det är ett komplext sammansatt effektmått där den kompletta slutrapporten med finala data blir intressant att studera.

EPO-PRETAR (randomiserad fas 3, S171) jämförde tidig kontra fördröjd EPO-behandling hos 84 lågrisk-MDS-patienter utan transfusionsbehov. Patienterna med tidig behandling startade vid Hb 90-105 medan patienterna med sen behandling startade vid Hb < 90. Primärt effektmått, tid till transfusionsberoende, skilde sig inte signifikant mellan armarna (HR 0,90; 95 % CI 0,48–1,68). Tidig EPO gav dock signifikant högre erytroid respons (HI-E) vid 12 veckor (85 % vs 55 %, $p=0,003$) och numeriskt längre responsdurations. OS, PFS, AML-transformation och livskvalitet var jämförbara. Studien stöder att man kan vänta med EPO om patienten har god livskvalitet vilket dock är i kontrast mot tidigare retrospektiva studier som talar för att tid EPO behandling kan vara gynnsamt.

Hos MDS-patienter med monoallelisk TP53-mutation varierar prognosen kraftigt beroende på vilken specifik variant som föreligger. Studien använde en funktionell TP53-poäng (PS), som mäter hur starkt en variant stör proteinets funktion (dominant-negativ/loss-of-function) baserat på mutagenescreening (S172). Höga PS-värden (≥ 7) gav sämre överlevnad (13,8 vs 39,2 månader) och högre AML-risk. PS var oberoende av mutationens allelfrekvens (VAF), och kombinationen av båda kunde identifiera patienter med prognos som antingen TP53-vildtyp eller TP53-multiHit. Slutsatsen blir att TP53 bör ses som ett spektrum snarare än binärt, vilket kan förbättra riskbedömning och behandlingsval.

I MAXILUS (fas 3b, $n=106$, S173) startades luspatercept direkt vid maxdos (1,75 mg/kg) hos transfusionsberoende lågrisk-MDS-patienter, ESA-naiva eller ESA-R/R/I. Primärt effektmått (RBC-transfusionsberoende ≥ 8 v med Hb-ökning ≥ 1 g/dL) uppnåddes hos 81,1% respektive 62,3 %. Effekten var särskilt god vid RS-negativ status och lågt sEPO. Behandlingen gav inga nya säkerhets-signaler, ingen ökad AML-progression.

I fas 2-studien ($n=37$, S174) av ofirnoflast, en oral NEK7-hämmare som hämmar inflammationsbildning, hos ESA-refraktär lågrisk-MDS uppnåddes hematologisk förbättring (HI) hos 67% av utvärderbara patienter (63 % erytroid, 60 % trombocyt, 50 % neutrofil respons). 55 % av transfusionsberoende patienter blev transfusionsberoende (≥ 8 v). Säkerhetsprofilen var gynnsam, endast två grad ≥ 3 -biverkningar, inga allvarliga behandlingsrelaterade händelser. Resultaten stödjer NEK7-hämning som ny verkningsmekanism vid MDS.

Tidigare studier har visat att metformin kan suppressera DNMT3A-kloner. En ny studie visar att TET2-kloner snarare ökar under metforminbehandling hos individer med TET2 CHIP. Detta studerades i den stora populationsbaserade Holländska Lifelines-databasen (S168).

En skandinavisk multicenterstudie av 169 patienter med TP53-muterade MDS & AML visar att allogen stamcellstransplantation kan ge bättre överlevnad än tidigare rapporterat (S273). Treårsöverlevnaden (OS) var **44,3 % för MDS och 33,1 % för AML**. Återfall var den vanligaste orsaken till behandlingssvikt. Sämre överlevnad sågs vid biallelisk TP53-mutation (HR 4,05), högre blastbörda och sämre funktionsstatus.

Magnus Tobiasson och Joel Wiggh,
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

MPN

Mycket intressanta data om G6B som ett nytt terapeutiskt mål, kombination av ruxo med selinexor som ger tidig OS fördel, imponerande effekt av monoklonal antikropp mot muterat CALR, och de första data av typ 2 JAKi vid PMF presenterades. Det kommer att dröja ett tag innan dessa nya medel kan införas i rutinsjukvård men framtiden ser onekligen ljus ut för våra patienter.

Annars var förstås det mest glädjande inslaget att **Claire Harrison** (London) mycket välförtjänt



tilldelades EHA:s Lifetime Achievement Award med motiveringen; "Prof Harrison exemplifies excellence through her prolific academic output, leadership in clinical trials, and charitable work as co-founder of MPN Voice and MPN Advocates Network. Trained at Oxford and leading UK hospitals, she has published over 300 papers in top journals and earned prestigious awards, including a Dunhill Medical Fellowship, NIHR Clinical Researcher of the Year, National Clinical Innovation award in 2009 and the British Society of Haematology Medal in 2023. Prof Harrison is also a trustee for Blood Cancer UK, the leading charitable funder of blood cancer research. Despite her achievements, she remains approachable, deeply patient-focused, and an inspiring mentor who has shaped a generation of clinicians while keeping patients at the heart of her work". För oss MPN-nördar var det förstås också mycket glädjande att **Nico Gagelman** (Boston) tilldelades the Young EHA Award "for extraordinary early-career accomplishments,



remarkable research productivity, and visionary leadership in building global collaboration structures for young hematologists".

Claire presenterade på late breaking abstract sessionen (LB5002)¹ Fas 3 studien SENTRY av ruxolitinib ± selinexor, en exportin 1-hämmare, till JAKi naiva MF patienter. Enzymet XPO1 aktiverar p53, och nedreglerar nfkappaB samt c-myc. XPO1 aktivitet är essentiell för överlevnad av MPN muterade celler. Positiva effekter har påvisats i cell/djurmodeller. 235 patienter behandlades med selinexor (60 mg en gång i veckan) plus ruxolitinib (S+R), 118 med ruxolitinib + placebo (R). Co-primära effektmått var SVR35 och total medelförändring av TSS. Vid vecka 24 nådde 50 % av S+R SVR35 jämfört med 28 % för R ($p < 0.0001$), vid vecka 36 var skillnaden 47 vs 23 %. Positiv skillnad i TSS var densamma vid vecka 24 ($p = 0.825$). I slutet av februari 2026 var 224 S+R patienter i livet (95 %) jämfört med 106 R patienter (90 %). OS vid median uppföljning av 11.6 resp 12,6 månader var till fördel för S+R (HR 0,43, $p = 0,02$) med en tydlig separation av kurvorna vid månad 9. Det är första gången detta visats i en prospektiv kombinationsstudie. Överlevnad var klart relaterat till grad av minskning av mjältstorlek oavsett behandlingsarm. Reduktion av VAF för drivande mutation var större för S+R jmf med R, och en reduktion ≥ 20 % korrelerade till SVR35. Biverkningar $\geq$ grad 3 inträffade hos 70 % i S+R gruppen vs 50 % bland R. Skillnad i biverkningar fr.a mer illamående (trots dubbel antiemetikabehandling första 2 cyklerna), fatigue och hematologiska AE i S+R. Allvarliga biverkningar drabbade 27 vs 24 %. Vid tidpunkten för analysen hade hela 36 % av patienterna avbrutit behandling pga biverkningar, patientens eller behandlande läkares val och progress av mjältstorlek, vilket förstås är ett observandum.

Claire rapporterade även data om behandling med INCA033989, en helt human, Fc-tystad, IgG1 monoklonal antikropp som selektivt riktar sig mot mut-CALR i komplex med trombopoietinreceptorn (S216), I denna fas 1 studie

utvärderades säkerhet och effekt av INCA033989 monoterapi (MF mono) eller i kombination med ruxolitinib (MF kombination). Patienterna har återfall/ är resistent/intoleranta mot, eller inte är lämpliga för, JAKi-tx, eller har haft ett suboptimalt svar på rux. Doserna vid MF-mono 24–3500 mg; inga DLT observerades och en MTD uppnåddes inte. Totalt inkluderades 70 patienter; 41 (59 %), 15 (21 %) och 14 (20 %) hade typ 1, typ 2 respektive annan mutCALR. INCA033989 tolererades mycket väl med 59 (84 %) patienter som fortsatte behandlingen, median exponering var 40 veckor. Biverkningar var oftast anemi (9 %) och neutropeni (7 %). Av alla doser vid vecka 24 uppnådde 20/45 patienter (44 %) SVR25, 14/45 patienter (31 %) uppnådde SVR35, och 14/38 patienter (37 %) uppnådde TSS50. 40 % av patienter med anemi och ≥ 12 veckor med transfusion hade ett anemisvar. VAF-reduktion från baslinjen inträffade hos 51/56 patienter (91 %). I MF-kombinationen (n=20) sågs liknande positiva resultat. Behandlingen minskar också antalet blaster och cirkulerande progenitorer i blod. 40 % av patienterna hade en minskad fibrosgrad i BM redan efter 24 veckor, hos det stora flertalet sågs minskning av CALR+ megakaryocyter och en ökning av erytroida celler i BM. Likande imponerande data presenterades även för behandling av ET (PS1983).

I en kompletterande studie visade **Jyoti Ngalia** (Sanger Institute Hixton, PF884) att hos 76 patienter med MF observerades jämförbara mjält- och anemisvar oavsett förekomst av samtidig förekommande somatiska mutationer, vilket indikerar att klonal komplexitet inte begränsar det kliniska svaret på INCA03989-behandling. Dessutom visade data från immunofenotypning och genotypning av enstaka celler en snabb minskning av mutCALR HSPC hos majoriteten av patienterna, trots blygsam mutCALR VAF-reduktion via bulk NGS, vilket stöder den sjukdomsmodifierande aktiviteten hos INCA033989. En reduktion av andra samtida mutationer både inom och utanför den CALR muterade klonen påvisades också.

John Mascarenhas (New York, S218) visade preliminära Fas 1 data om AJ1-11095 som är en ny oral biotillgänglig småmolekylär typ II JAK2-hämmare som hämmar både JAK2-homodimerisering och heterodimerisering av JAK2 med JAK1 och TYK2, och övervinnet därmed en vanlig mekanism för klonal persistens och läkemedelsresistens mot typ I JAK2-hämmare *in vitro* och i prekliniska modeller av MPN. Medlet gavs till 23 resistent patienter och



inducerade symtomatisk förbättring, minskning av mjältvolymen och minskning av den muterade klonens storleken (oavsett drivande mutation) hos de flesta patienter med MF som tidigare behandlats med typ I JAK2-hämmare. Ingen patient avbröt behandling pga biverkningar. Dosen på 75 mg en gång dagligen valdes för initial dosutökning. Spännande fortsättning följer då många prekliniska auktoriteter tror att typ II hämmare på sikt kommer att ersätta dagens typ I hämmare. Man planerar även utökning av de tidiga studierna till tidigare JAKi obehandlade patienter samt högrisk PV.

Adam Mead (Oxford, S210) hade den mest eleganta



och potentiellt kanske viktigaste presentationen där han utvecklade konceptet framväxande cellytestyrda terapier. De mot mutCALR (se ovan) är endast tillämpliga på cirka 25 % av MPN patienter. Det finns därför ett tydligt behov av nya terapier som riktar sig mot MPN-klonen oavsett drivande mutation. TARGET-seq1 encelliga multiomik användes för att identifiera differentiellt uttryckta gener i mutant kontra vildtyp HSPC. Analys av HSPC från MF-patienter

med JAK2 V617F mutation avslöjade 79 gener signifikant överuttryckta i mutanta celler, där G6B framstod som mest intressant. G6B uttrycks bara på muterade megakaryocyter och dess progenitorer, ej på WT celler. Strak korrelation av uttryck av G6B och VAF %. Utveckling av antikroppar med förmåga att G6B-binda och internalisera, tillsammans med screening av toxiska nyttolaster, ledde till upptäckten av ALTM0230, en exatekan-ADC. I HEL-celler (JAK2 V617F) hade ALTM0230 en cytotoxisk IC50 = 1,5 nM, som bibehölls i humana mærgorganoider och patient-deriverade megakaryocytprekursorer. ALTM0230 inducerade inte trombocytytotoxicitet eller trombocyttaktivering, och band ej till nischceller. I HEL-cellinj xenografter tolererades ALTM0230 5 mg/kg 2QWx6 väl och visade tumörtillväxthämning med >2x ökning av överlevnad. I en mjälten-engraftad Xenograft modell, härlett av G6B+ AML-patienter, ledde ALTM0230 till en >99 % minskning av tumörbördan i mjälte och benmärg och normalisering av mjältvikt. Adam berättade även att man utvecklat en antikropp utan payload för ET där humanstudier beräknas börja 2027.

Resultaten från en randomiserad studie av luspatercept vs placebo till transfusionsberoende PMF patienter presenterades av **Francesco Passamonti** (Milano, S215). Noterbart är att inkluderade patienter inte speglar vår terapitradition i Sverige då median-Hb vid inklusion i båda armarna var 76. Studien inkluderade avancerade patienter i median 4 år från diagnos med en medianålder av 72 år. De hade fått 4-12 enheter erythrocyter inom 12 veckor före inklusion. Studiens endpoint var transfusionsberoende i 12 veckor från start av studien fram till 24 veckor. Detta nåddes av endast 23 % i luspaterceptarmen och 13 % i placeboarmen, vilket ej var signifikant (p=0,064). Detta orsakades av resultaten från Kina där man är extremt restriktiv mot transfusioner och de kinesiska patienterna hade median-Hb 54 vid inklusion. Man kunde dock påvisa en minskning av antalet transfunderade enheter i hela materialt på ca 50 %. Noterbart var att numeriskt fler fall av AML (6 vs 0) och solida tumörer (7 vs 0) sågs i luspaterceptarmen, och även hypertoni och hudbiverkningar var vanligare. Således tyvärr en i princip negativ studie.

Bland postrar förtjänar ett par att nämnas. **Olga Demska** (Bydgoszcz, PF903) har arbetat vidare med EHA-MPN working party's register av yngre MPN patienter. 726 patienter i åldern ≤ 40 år vid diagnos med ET, PV eller MF analyserades. Patienterna

delades in i två åldersgrupper (≤ 25 vs 26–40 år). En åldersberoende förändring i distributionen av drivande mutationer observerades och nådde statistisk signifikans vid ET (p=0,019), där patienter ≤ 25 år uppvisade en högre relativ andel CALR-muterade fall, medan JAK2-mutationer dominerade hos de i åldern 26–40 år. Trombos i anamnesen sågs hos 38/170 (22,4 %) PV, 12/61 (19,7 %) MF och 46/464 (9,9 %). I multivariatanalys, justerad för ålder, sjukdomssubtyp, interferonexponering, JAK2-mutation och tidigare trombos, förutspådde tidigare trombos oberoende trombos under uppföljning (OR 3,99, p < 0,001), liksom JAK2-mutation (OR 2,85, p = 0,004). Ålder vid diagnos (p = 0,81), sjukdomssubtyp (p = 0,45) och interferonexponering (p = 0,82) var inte oberoende prediktorer. Cytoreduktiva behandlingsmönster skilde sig inte signifikant mellan åldersgrupper. Dessa fynd tyder på att vid tidig MPN diagnos uppväger molekylär bakgrund och klinisk historia av trombos stegvisa åldersskillnader när det gäller att fastställa vaskulär risk, vilket stöder mutationsorienterad snarare än åldersorienterad riskbedömning hos unga patienter.

I en ytterligare analys visade **Maria Georgiou** (London, PS2014) en jämförelse mellan JAK2-muterade PV- eller ET-patienter (inklusive JAK2 exon 14 och exon 12) diagnostiserade före 25 års ålder. Totalt 217 JAK2-muterade PV- och ET-patienter inkluderades (70 PV, 147 ET). Tioårig trombosfri överlevnad (TFS) skilde sig inte åt, 80,5 % vid ET och 85,2 % vid PV (p=0,598). Trombocythämmande behandling var inte associerad med förbättrad TFS vid ET eller PV. Förhöjt LPK >11×10⁹/L (p=0,01) och avsaknad av splenomegali (p=0,03), men varken kardiovaskulära riskfaktorer (p=0,60) eller trombocytantal >1000×10⁹/L (p=0,80) var associerade med trombotiska händelser. Tio patienter progredierade till myelofibros (4 PV, 6 ET), utan signifikant skillnad mellan grupperna (p=0,598). Interferon (IFN) associerades med förbättrad myelofibrosfri överlevnad (MFS) jämfört med andra behandlingar eller observation vid både ET (p=0,045) och PV (p=0,034). LPK > 11×10⁹/L var inte associerat med MFS i någon av grupperna. Unga JAK2-muterade PV- och ET-patienter verkar kliniskt jämförbara, vilket väcker frågor om relevansen av att göra skillnad mellan dem och stöder en enhetlig behandlingsmetod.

Danijela Lekovic (Belgrad, PS1996) har studerat betydelsen av QRISK3 score som inkluderar traditionella riskfaktorer (ålder, kolesterolnivåer och blodtryck) tillsammans med ytterligare kliniska variabler.

Dessa inkluderar etnicitet och familjehistoria av tidig hjärtsjukdom, tillstånd som kronisk njursjukdom, migrän, förmaksflimmer och reumatoid artrit, läkemedelsanvändning (t.ex. steroider, antipsykotika och blodtrycksbehandlingar), samt livsstilsfaktorer, inklusive BMI och rökvanor. Kohorten bestod av 123 patienter med PV, 35 med ET och 115 patienter med PMF med en medianålder på 65 år. Under en genomsnittlig uppföljningstid på 34 månader drabbades 18 patienter (6,6 %) av trombotiska händelser. Genomsnittlig QRISK3-poäng för hela kohorten var 17, utan signifikanta skillnader mellan MPN-subtyper. Patienter som utvecklade trombos hade dock signifikant högre QRISK3-poäng jämfört med de utan trombos (25 vs 16, $p=0,005$). Subgruppsanalys visade att denna association primärt drevs av PMF-patienter, där de med trombos hade markant högre QRISK3-poäng än de utan (31,1 vs 16,8, $p=0,004$). Kaplan-Meier-analys visade signifikant sämre OS hos patienter som utvecklade trombos jämfört med de som inte gjorde det ($p=0,009$). På liknande sätt hade patienter med QRISK3-poäng ≥ 20 % signifikant sämre OS jämfört med de med QRISK3 < 20 % ($p=0,001$). Denna skillnad i överlevnad var särskilt uttalad i PMF-subgruppen ($p < 0,001$).



Jan Samuelsson,
redaktör

Referens

1. Bose P et al. Selinexor Plus Ruxolitinib in JAK Inhibitor-Naïve Myelofibrosis: Phase 3 SENTRY Trial, J Clin Oncol 2026;44:2098-2109

Myelom

Föredrag om studieresultat och övriga presentationer om multipelt myelom (MM) belyste likt tidigare möten under de senaste åren den alltmer positiva utvecklingen avseende överlevnad och långvarig,

djup sjukdomskontroll med moderna behandlingsregimer. Många föreläsare hänvisade till pågående studierna med quadruplet-terapi i första behandlingslinjen (anti-CD38 antikropp, proteasomhämmare, immunmodulerande läkemedel samt steroid). PERSEUS-studien (DVRd vs VRd) för patienter som är kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT) har en uppskattad median progressionsfri överlevnad (PFS) över 17 år i DVRd-armen. CEPHEUS-studien (DVRd vs VRd) för patienter som inte är kandidater för ASCT eller som avstår ASCT ("transplant deferred") har en uppskattad median PFS över åtta år, resultat från studiekohorten som inte var kandidater för ASCT presenterades under mötet och sammanfattas nedan. Till följd av den långa förväntade överlevnaden vid modern MM-behandling har MRD-negativitet godkänts av FDA som ett surrogatmått i studier och rapporteras därför i de flesta pågående kliniska prövningar. Nedan följer en sammanfattning av resultat från större studier inom MM-området, inklusive recidiverande/refraktärt multipelt myelom (RRMM), samt nya rön kring CAR-T-cellsterapi och behandling av asymptomatiskt myelom.

Saad Usmani (New York, S196)¹ presenterade slutgiltiga resultat för kohorten av patienter som inte var kandidater för ASCT i fas 3 studien CEPHEUS. Denna subgrupp bestod av 289 patienter som randomiserades till daratumumab, bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd) eller VRd. Patienter hade en medianålder på 72 år, ECOG PS 0-2 och var upp till lindrigt sköra (IMWG frailty score 0-1). Vid en medianuppföljningstid på 76 månader (6,3 år) hade median PFS inte uppnåtts i DVRd-armen medan den var 50,2 månader i VRd-armen. Totalt 59,3% av patienterna var vid liv och progressionsfria i DVRd-armen, jämfört med 38,3% i VRd-armen. MRD-negativitet (10-5) uppnåddes av 61,1% i DVRd-gruppen och 40,0% i VRd-gruppen. En trend mot bättre total överlevnad (OS) observerades till fördel för DVRd, skillnaden inte var statistiskt säkerställd (hazard ratio 0,84, 95 %CI 0,57-1,24). Resultaten visar en tydlig fördel för DVRd jämfört med VRd avseende PFS och responsdjup hos äldre, lätt sköra patienter. Detta bör vägas mot att VRd inte är primära valet vid första linjens behandling vid MM i denna patientgrupp i många länder till förmån för DRd (inklusive i Sverige).

Cyrille Touzeau (Nantes, S195)² redovisade en interimanalys från fas 3 studien MajesTEC-9, som utvärderade behandling med bispecifika antikrop-

pen teclistamab (BCMA x CD3) hos patienter med RRMM med 1-3 tidigare behandlingslinjer. Inklusionskriterier var bland annat tidigare behandling med lenalidomid och anti-CD38 antikropp. Studien randomiserade 593 patienter till teclistamab eller kontrollarm bestående av prövarens val ("investigator's choice") mellan pomalidomid, bortezomib och dexametason (PvD) eller karfilzomib och dexametason (Kd). Efter en medianuppföljningstid på 17,3 månader hade teclistamab-kohorten ännu inte nått median PFS jämfört med 8,2 månader i kontrollarmen. 18-månaders-PFS var 69,8 % i teclistamab-gruppen, jämfört med 26,9 % i kontrollgruppen. 18-månaders-OS var 79,2 % i teclistamab-gruppen och 68,6 % i kontrollgruppen, där en stor andel (2/3) av kontrollerna senare erhölet behandling med bispecifik antikropp eller CAR-T cellsterapi. Andelen patienter med behandlingssvar (ORR) i teclistamab-kohorten var 84,5 %, jämfört med 54,2 % i kontrollkohorten. Av patienter som utvärderades med MRD (10^{-5}), var 86,4 % i teclistamab-gruppen MRD-negativa jämfört med 45,5 % i kontrollgruppen. Patienter som fick teclistamab hade fler grad 3-4 biverkningar jämfört med kontrollerna (84,9 % vs 76,3 %). Allvarliga infektioner var vanligare vid teclistamab (41,6 % vs 29,0 %). Hos teclistamab-behandlade patienter observerades cytokinfrisättningssyndrom (CRS) hos 66 % och var framför allt grad 1-2 (0,7 % grad 3-4) ICANS observerades hos 4,1 % (varav 0,3 % grad 3). Studieresultaten visar en fördel för teclistamab vid behandling av RRMM för patienter som fått lenalidomid och anti-CD38 antikropp. Det är viktigt att beakta den relativt höga förekomsten av allvarliga infektioner samt hur behandling med teclistamab ska sekvenseras i relation till BCMA-riktad CAR-T cellsterapi som numera är tillgänglig i många länder (inklusive Sverige).

Peter Voorhees (Charlotte, S100)³ presenterade



på plenary session data från fas 3 studien Monu-TAL-3 för patienter med RRMM med minst en tidigare behandlingslinje. Övriga inklusionskriterier var bland annat tidigare behandling med lenalidomid och proteasomhämmare, ECOG PS 0-2. Exklusionskriterier var bland annat tidigare refraktäritet mot anti-CD38 antikropp. Studien jämförde två kombinationsbehandlingar med bispecifika antikroppen talquetamab (Tal, GPRC5D x CD3) mot daratumumab (D), pomalidomid (P) och dexametason, DPd. Totalt inkluderades 864 patienter, som randomiserades till Tal-DP alternativt Tal-D (287 patienter vardera) eller DPd (290 patienter). Efter en medianuppföljningstid på 24,6 månader var PFS högre i Tal-armarna, där 2-års-PFS var 81,3 % för Tal-DP och 77,6 % för Tal-D, jämfört med 51,2 % i DPd-armen. CR eller bättre uppnåddes hos 71,1 % (Tal-DP), 68,9 % (Tal-D) och 34,5 % (DPd). MRD-negativitet (10^{-5}) uppnåddes hos 52,3 % (Tal-DP) och 46,3 % (Tal-D), jämfört med 15,9 % i DPd-armen. Analys av total överlevnad (OS) visade signifikant förbättrad OS i talquetamab-armarna, med 2-års-OS på 89,2 % (TAL-DP) och 87,9 % (Tal-D), jämfört med 79,1 % (DPd). Säkerhetsprofilen bedömdes som hanterbar, där cytopenier var vanliga, särskilt i Tal-DP-armen. Infektionsfrekvensen var snarlik i behandlingsgrupperna, med grad 3-4 infektioner hos 37,0 % (Tal-DP), 27,7 % (Tal-D) och 41,0 % (DPd). CRS observerades hos 67,8 % respektive 58,4 % av patienterna i Tal-DP- och Tal-D-armarna, huvudsakligen grad 1-2 (lindrig-måttlig). ICANS var ovanligt (<3 %). GPRC5D-relaterade biverkningar såsom smakförändringar och viktnedgång var vanliga men bedömdes som oftast lindriga och ledde sällan till behandlingsutsättning. Resultaten från denna studie visar att GPRC5D-riktade kombinationsbehandlingar kan ha en roll vid RRMM i tidiga behandlingslinjer. Den kliniska betydelsen behöver värderas i kontexten av att anti-CD38 antikropp i många länder (inklusive Sverige) ofta används i första linjens behandling vid MM.

Meletios Dimopoulos (Aten, LB5004)⁴ presenterade på late breaking abstract sessionen resultat från fas 3 studien SUCCESSOR-2, där CELMoD-preparatet mezigdomid i kombination med karfilzomib och dexametason (Mezi-Kd) jämfördes med Kd för patienter med RRMM, med minst en tidigare behandlingslinje som exponerats för lenalidomid och anti-CD38 antikropp. Totalt inkluderades 479 patienter, varav 288 randomiserades till Mezi-Kd och 191 till Kd. Patienterna hade en median på två tidigare behandlingslinjer, där 92 % haft tidigare behandling med anti-CD38 antikropp, proteasomhämmare och IMiD. Vid en medianupp-



följningstid på 10,6 månader hade Mezi-Kd-gruppen en median PFS på 18,0 månader, jämfört med 8,3 månader i Kd-gruppen. ORR var 80,2 % i Mezi-Kd-armen jämfört med 53,4 % i Kd-armen. Patienter med Mezi-Kd drabbades i högre utsträckning av cytopenier (särskilt neutropeni 61,1 % vs 9,1 %) och infektioner grad 3-4 (34,0 % vs 15,6 %). Studien visar att mezigdomid som tillägg till Kd kan förbättra utfall hos patienter som tidigare behandlats med IMiD och anti-CD38 antikropp som är vanliga läkemedelsklasser i den initiala MM-behandlingen. Det är viktigt att beakta den relativt korta uppföljningstiden i studien och den ökade toxiciteten av behandlingstillägget. En annan aspekt är vilken plats mezigdomid kommer att ha i behandlingsalgoritmerna, särskilt med hänsyn till de den ökande tillgängligheten av bispecifika antikroppar och CAR-T cellsterapier.

CAR-T cellsterapier vid MM-behandling är fortsatt ett område i snabb utveckling. Under mötet presenterades resultat från studier med nya behandlingsprinciper med syfte att förenkla tillverkning och administration. Två studier vars fortsatta utveckling och kommande resultat blir särskilt intressanta att följa är:

Andrew Spencer (Melbourne, S185) presenterade uppdaterade data från fas 1 studien inMMycAR där initiala resultat presenterades på ASH förra året. Studien omfattar behandling med *in vivo*-genererad CAR-T terapi med hjälp av en lentiviral vektor (KLN-1010), som genererar BCMA-riktade CAR-T celler. Hittills har 18 patienter inkluderats från centra i Australien och USA. Inklusionskriterier i studien är bland annat sjukdomsrelaps efter minst tre tidigare behandlingslinjer, inkluderande tidigare terapi bestående av proteasomhämmare, IMiD och anti-CD38 antikropp, samt ECOG PS 0-1. Patienter fick infusioner på tre dosnivåer, där samtliga patienter fick *in vivo* generation av CAR-T

celler. Alla patienter som hittills utvärderats med MRD-analys (n=14) uppnådde MRD-negativitet (10^{-5}), och bibehållit behandlingssvaret efter en medianuppföljningstid på 3,5 månader. En patient hade progressiv sjukdom efter initial behandling och fick strålbehandling, varefter patienten gick i remission åter. Behandlingen bedömdes som tolerabel, fyra patienter fick grad 1-2 CRS och tre patienter fick infusionsreaktioner som gick över inom två dygn. Ingen patient drabbades av djupa cytopenier (grad 3 eller högre). Inga allvarliga infektioner observerades efter ca 3 månader uppföljning.

Binod Dhakal (Milwaukee, S187) redovisade fas 1b/2-data från studien DURGA-1 med en dual-CAR-T cellsterapi (AZD0120) riktad mot BCMA/CD19. Inklusionskriterier innefattade minst tre tidigare behandlingslinjer med exponering för proteasomhämmare, IMiD och anti-CD38 antikropp. Hittills har 27 patienter inkluderats, med en CAR-T tillverkningstid på mindre än tre dygn. Totalt har 24 patienter utvärderats avseende behandlingsrespons efter en medianuppföljningstid på nio månader. Samtliga dessa patienter uppvisade behandlingssvar (ORR 100%), majoriteten med CR (91,7%). Av de patienter som utvärderats med MRD (10^{-5}), var 95% MRD-negativa (17 av 18 patienter). Behandlingen bedömdes tolerabel där ingen patient fick svår CRS (grad 3 eller högre). En patient fick grad 1 ICANS och 7,4% hade en svår infektion (grad 3 eller högre). Ingen svår neurotoxicitet, såsom parkinsonism, kranialnervspåverkan eller Guillain-Barrés syndrom har observerats hittills under uppföljningstiden.

Behandlingen av asymtomatiskt myelom (smoldering multipelt myelom, SMM) är ett hett diskussionsämne i MM-fältet. Fokus ligger på behandling av SMM med hög risk för progression till symptomatiskt myelom (över 50 % risk för progression under två år). Målsättningen är att fördröja eller förhindra utveckling till symptomatiskt myelom. Tidigare studier har utvärderat tidsbegränsade behandlingar med lenalidomid respektive anti-CD38 antikropp med rapporterade god effekt, där daratumumab är godkänt av FDA för indikationen behandling av högrisk-SMM. Huruvida denna typ av behandling bör införas i bred klinisk rutin är fortsatt kontroversiellt. Flera av de studier som presenterades under mötet utvärderade intensifierade behandlingsstrategier.

Omar Nadeem (Boston, LB5008) presenterade behandlingsutfall från fas 2 studien ImmunoPRISM,

som jämförde den bispecifika antikroppen teclistamab (BCMA x CD3) med lenalidomid-dexametason (Rd), med 24 cykler av behandling i respektive behandlingsarm. Denna randomiserade studie inkluderade 59 patienter med högrisk-SMM, 14 patienter behandlades med Rd och 45 patienter fick teclistamab. Efter en medianuppföljningstid på 23,4 månader uppnådde 75,6% i teclistamab-gruppen CR, jämfört med inga patienter i Rd-gruppen. I teclistamab-kohorten uppnådde 82% MRD-negativitet (10^{-5}). 2-års-PFS var 92% i teclistamab-gruppen, jämfört med 51% i Rd-gruppen (progress definierades enligt SLiM-CRAB kriterier eller biokemisk progress). I teclistamab-armen utvecklade 54,2% CRS, ingen patient hade av svår CRS (grad 3 eller högre). Ingen ICANS observerades. Infektioner var vanliga i båda behandlingsarmarna, 91,5% i teclistamab-armen (20,3% grad 3-4) och 85,7% i Rd-armen (21,4% grad 3-4).

Shaji Kumar (Rochester, S207) redovisade resultat från fas 2 studien ASCENT där quadruplet-behandling (daratumumab, carfilzomib, lenalidomid och dexametason, DKRd) användes som behandling för högrisk-SMM. Behandlingen var tidsbegränsad till 24 cykler: sex cykler induktion och sex cykler konsolidering med DKRd, följt av 12 cykler underhållsbehandling med DR. Totalt 87 patienter inkluderades från 10 centra i USA. Av dessa svarade 86 patienter (97%) på behandlingen med 60% som uppnådde MRD negativitet (10^{-5}). Behandlingsprofilen var jämförbar med användning av regimen vid MM, där de främsta biverkningar bestod av cytopenier, hypertension och infektioner.



Vincent Luong och **Johan Lund**,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Referenser

1. Zweegman S et al. Daratumumab in Transplant-Ineligible or -Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Minimal Residual Disease in CEPHEUS. Blood Adv 2026 Jun 3 online ahead of print.
2. Tuozeau C et al. Teclistamab in Multiple Myeloma with One to Three Previous Lines of Therapy, N Engl J Med 2026;395:440-453

3. Mina R et al. Talquetamab–Daratumumab in Relapsed or Refractory Myeloma, N Engl J Med 2026 June 13 online ahead of print.
4. Dimopoulos MA et al. Mezigdomide, carfilzomib, and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (SUC-CESSOR-2): a phase 3, open-label, randomised controlled trial, Lancet 2026 June 14 online ahead of print.

Palliativ vård

Med EHA på hemmaplan i Sverige tog jag chansen att använda stipendiet jag fått från SFH för att ha genomfört specialisttentamen. Jag fick i utbyte uppgift att bevaka området palliativ vård för er kära medlemmar, och skall här försöka sammanfatta vad som presenterats på kongressen inom detta viktiga område.

Man kan snabbt konstatera att för att hitta nyheter om palliativ vård får man utöva en del detektivarbete, och vara kreativ. Det är inte ett område som har några focus sessions, tematiska debatter eller presidential lectures. Men en mycket välkommen nyhet var att SWG Quality of Life and Symptoms nu har omfamnat palliativ vård som sitt ansvarsområde, så vi kan hoppas på mer rapporter därifrån framöver. Det ryktas att man planerar en EHA guideline för palliativ vård. Gruppen välkomnar nya medlemmar, och svenska hematologer som har ett intresse av patientcentrerad vård, livskvalitet och palliativ vård kan söka inträde via EHA's hemsida.

Ett återkommande tema gällande palliativ vård för hematologiska patienter är den jämförelsevis höga förekomsten av vad som klassas som "aggressive end-of-life treatment". Kriterier för aggressive EOL inkluderar död på sjukhus, besök på akuten eller vård på IVA under sista månaden i livet och kemo-terapi sista tiden i livet. **Carmen Dbouk** (Spanien, PS2490) visade data från Guadalajara där 90,5% av patienterna hade minst ett kriterie för aggressive EOL och endast 20% remitterades till palliativ vård, vilket överensstämmer med vad som tidigare visats från andra länder inklusive Sverige

En intressant presentation av **Ariel Aviv** (Afula, Israel, PF1395) ställde frågan som ofta uppstår när aggressive EOL diskuteras: är det verkligen liktydigt med dålig palliativ vård för den hematologiska patienten? Att få transfusioner och cytostatika kort innan döden kan ju vara symtomlindrande, och om symtomen kan hanteras bättre på sjukhus än i hemmet kanske det ändå är en bättre plats att vara på. Man intervjuade

efterlevande till patienter som avlidit i hematologisk sjukdom med stöd av QODD-enkäten, som efterfrågar subjektiva upplevelser av döendet inom flera områden, såsom symtomlindring, tid med anhöriga, att vara förberedd för döden och helhetssyn i vården. När man korrelerade svaren i QODD-enkäten till indikatorer för aggressiv EOL så fann man dålig överensstämmelse, vilket pekar på behovet att anpassa kriterier för god palliativ vård och vad en bra död innebär vid hematologisk malignitet.

Men en EHA-kongress är ju inte bara posters och presentationer, utan även en chans att träffa och prata med kollegor från andra länder. Jag hittade dr **Jayne Osborne**, hematolog i Kent, UK, som

berättade om hur hon byggt upp en mottagning för "parallel planning". Dit kan patienter remitteras vid relapserad eller refraktär sjukdom för att träffa dr Osborne och en sjuksköterska för parallella samtal med fokus på symtomlindring och planering för övergång till palliativ vård på ett sätt som passar för den individuella patienten. Kanske en modell som kan vara intressant att prova även i Sverige?

Jag vill tacka Svensk förening för hematologi för möjligheten att delta på EHA-kongressen, och uppmanar fler kollegor att utnyttja stipendiet!

Lena von Bahr,

Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg



EHA 10-13 juni 2027
Barcelona

- Rekommenderas i Nationellt Vårdprogram KLL¹
- Ingår i Nationella Regimbiblioteket²
- Ingår i nya EHA CLL Guidelines³

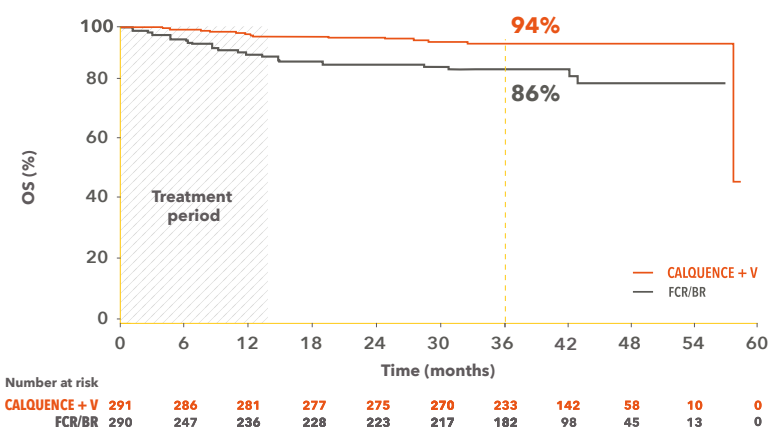
CALQUENCE (akalabrutinib) + venetoklax vid 1L KLL⁴

- Första och enda 2:a gen BTK-hämmare godkänd för tidsbegränsad behandling⁴
- Peroral 14 månaders behandling⁴ • Tillverkas i Södertälje, Sverige⁵ 

Selected AEs of clinical interest ⁶	CALQUENCE + venetoklax (n = 291)	
	Any grade	Grade ≥3
Treatment exposure, months: Median (range)*	13 (1-18)	
Event, n, %		
Artial fibrillation	0.7%	0.3%
Hypertension	4.1%	2.7%
Major haemorrhage	1.0 %	1.0%
Neutropenia	37%	32%
Infections	51%	12%
SPC excl. non-melanoma skin cancer	2.7%	1.7%
TLS	0.3%	0.3%

OS with CALQUENCE-based fixed-duration regimen⁶ (HR=0.33; 95% CI: 0.18-0.56; P<0.001)

OS for CALQUENCE + venetoclax vs FCR/BR



Calquence (akalabrutinib) filmdragerad tablett 100mg, L01EL02 Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, Rx, (F) = ingår i förmånen med begränsning: Endast vuxna patienter. 1) som monoterapi vid tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation. 2) som monoterapi för tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV eller kromosomavvikelse; 11q-deletion. 3) som monoterapi hos patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. 4) i kombination med venetoklax för behandling av tidigare obehandlad KLL. 5) för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) 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 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 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. Allvarliga infektioner, inklusive dödliga händelser, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. 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 tumörylssyndrom ska undersökas och följas noggrant enligt klinisk indikation. Vid behandling med Calquence i kombination med BR har interstitiell lungsjukdom/pneumoni rapporterats varför patienter ska övervakas för relaterade lungsymtom.

Senaste översyn av produktresumén: 2026-05-26

För ytterligare information och priser se: www.fass.se

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. www.astrazeneca.se, www.astrazenecaconnect.net

Referens: 1. Nationellt vårdprogram för kll, 2026-01-27, version 8.2, regionala cancercentrum i samverkan, www.cancercentrum.se. 2. Kunskapsbank för cancervården - Kronisk lymfatisk leukemi, KLL, Akalabrutinib - Venetoklax, 2025-12-19 (v 1.1 och v 1.2), Cancercentrum.se. 3. Eichhorst B, Ghia P, Bosch F, Clifford R, Gregor M, Guieze R, et al. EHA Guidelines on management of chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. HemaSphere. 2026;10:e70403. doi:10.1002/hem3.70403 4. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé www.fass.se. 5. Calquence, bipacksedel, fass.se. 6. Brown J. N Engl J Med. 2025;392(8):748-762



Svenska presentationer på EHA

Det var mycket roligt att se ett rekordantal svenska presentationer på årets ASH. Jag hittade efter idogt letande 4 muntliga och 55 posterpresentationer. Jag kan säkert ha missat flera då EHA:s sökfunktioner fortfarande lämnar mycket övrigt att önska. EHA hade i år valt att allokerat ca 1/3 av kongresstiden till företagssponsrade symposier och de 2 postersessionerna fick bara 1 timme vardera, vilket omöjliggjorde att träffa många svenskar. Jag valde att besöka några av de presentationer som hade ett mer kliniskt fokus. Av utrymmesskäl återges innehåller i flertalet av presentationerna kortfattat. Om du vill läsa mer hittar du alla abstract i EHA library, https://library.ehaweb.org/eha/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*ce_id=2934 Enklarest är att söka på presenterarens namn

Muntliga presentationer

Mats Jerkeman (Lund) presenterade den nordiska



POLAR BEAR studien. 300 patienter med nydiagnostiserat DLBCL, >80 år eller 75–80 år och sköra, enligt en förenklad geriatrisk bedömning, randomiserades 1:1 till antingen standardbehandlingen för denna population, R-miniCHOP (arm A), eller en experimentell behandling, Pola-R-miniCHP (arm B), där vinkristin ersätts med polatuzumabvedotin, 1,8 mg/kg, dag 1, båda i 6 cykler. Den poolade 2-åriga PFS var 67 %. Totalt inträffade grad ≥ 3 -händelser hos 45 patienter (30 %) i arm A och 54 patienter (36 %) i arm B. Det fanns ingen skillnad vad gäller hematologisk toxicitet mellan behandlingsgrupperna. Rituximab/antracyklin-baserad kemoterapi är fortfarande standardbehandling för äldre och sköra patienter med DLBCL och visar utmärkta resultat med acceptabel tolerabilitet. Jämfört med

historiska data med R-mini-CHOP (Peyrade 2011), som visar en 2-årig PFS på 47 % och en OS på 59 % är studiens observerade poolade 2-åriga PFS på 67 % och en OS på 76 % mycket uppmuntrande. Ytterligare analyser av de båda armarna pågår.

Mariya Lysenkova Wiklander (Uppsala) presente-



rade MLOmix, ett heltäckande ramverk för träning och implementering av maskininlärningsmodeller. Gruppen använder detta ramverk för PALLAS (Pan Acute Leukemia Learning and Subtyping), en multi-modal klassificerare som används för att förutsäga subtyper av pediatrik akut lymfatisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML), utvecklad via analys av 8000 RNA- och DNA-prover. Från den totala datamängden användes 4885 märkta prover för modellträning och validering, inklusive 955 prover som representerade 11 AML-subtyper och 3930 prover som representerade 19 ALL-subtyper.

70 % av denna datamängd användes för träning, 15 % för kalibrering och 15 % för testning. De resulterande modellerna uppnår en viktad F1-poäng på upp till 0,94, med klassspecifika F1-poäng från 0,67 för klasserna AML-PML::RARA och ALL-MEF2D-r, båda underrepresenterade i DNAm-data, och upp till 0,99 för T-ALL i båda datamodaliteterna.

Pedro Moura's (Stockholm) studie syftade till



att undersöka proteomet i ytmarkördefinierade erytroida cellkompartments under steady-state och odlingsstressinducerad differentiering av CD34+ celler, för att studera den proteomiska effekten av stresserytropoes och definiera det steady-state humana erytroida proteomet. Även om parade BM- och odlade EB-prover renades genom identisk immunofenotyp-gating var odlade EB signifikant mer varierade i sina morfologiska differentieringstillstånd, tidiga och sena bimodala proteiner och snabb ökning av erytroidassocierade proteiner. Anmärkningsvärt nog, trots ovanstående, separerades de två grupperna beroende på provkälla. De flesta erytroida cytoskelett- och ytproteiner uttrycktes stabilt. Emellertid uppreglerade odlade celler kraftigt embryoida/fetala globinkedjor (Zeta och Gamma 1+2), och hade signifikant brist på alla karbanhydraser (CA1, CA2 och CA3). De huvudsakliga kulturberikade signalvägarna inkluderade det specifika uttrycket av cytokinerna GDF15 och erytroferron, vilka båda saknas i benmärgsceller; en extrem metabolisk omstrukturering, särskilt av kolesterol- och fettsyrametabolismgener; och ombyggnaden av flera kinasdrivna signalvägar, t.ex. STAT3 och BTK.

Nona Struyf (Stockholm) hade definierat transkrip-



tionellt och funktionellt distinkta AML-celltillstånd. Klusterbildning påvisade nio konserverade AML-celltillstånd hos patienter, inklusive progenitorliknande (cyklisk, stressanpassad, lymfoidprimerad), stromalliknande (vaskulär, mesenkymal) och multipla specialiserade monocytiska eller differentierade program (antigenpresenterande, cytotoxisk effektor, cytokinresponsiv, vävnadsombyggnadsinflammatorisk). Stamcellssignaturer var fördelade över flera celltillstånd, vilket indikerar att LSC-funktioner inte är begränsade till ett enda immunofenotypiskt kompartiment. Celltillstånd definierades också av distinkta transkriptionsprogram, vilket möjliggjorde härledning av kompakta 20-gensignaturer. Projektion av tillståndsspecifika signaturer på bulk-RNA-sekvensering avslöjade heterogen anrikning på patientnivå och tydliga samband med läkemedelskänslighet, vilket avslöjade tillståndsspecifika känslighets- och resistensmönster. I longitudinella data minskade induktionskemoterapi huvudsakligen lymfoidprimade progenitorer och cytotoxiska effektormonocyter, medan cykliska progenitor- och antigenpresenterande myeloida celler kvarstod efter behandling. Venetoklax/azacitidinbehandling påverkade progenitor-, stromala och monocytiska tillstånd differentiellt, med störst persistens hos de stressanpassade progenitorerna. Studien definierar nio funktionella AML-celltillstånd som associerar med läkemedelskänslighetsmönster, uppvisar behandlingsspecifik persistensdynamik och uppvisar distinkta nischinteragerande program.

En utveckling som format dagens myelombehandling

Var du med på resan?

Fjorton pivotala studier, varav sju med svensk medverkan, sex års uppföljningsdata och bred erfarenhet från alla behandlingslinjer.^{1,2} Mycket har hänt sedan det första godkännandet 2016, som gjort DARZALEX® SC (daratumumab) till ett konkret vägval vid myelombehandling. I dag är det dessutom det första onkologiska injicerbara läkemedlet godkänt för självadministrering.^{1,3,a} Och resan fortsätter, för dig och dina patienter.

NY NT-REKOMMENDATION 06/2026⁴

DARZALEX® kan användas vid multipelt myelom, och vid val av CD38-antikropp bör det mest kostnadseffektiva alternativet väljas.⁴ Rekommendationen gäller nu samtliga 10 medicinskt godkända indikationer enligt FASS.¹

NYTT LÄGRE PRIS^{1,5,6,b}

5% lägre AIP-pris och ett nytt regiongemensamt prisavtal mellan Janssen-Cilag AB och regionerna från 1 juli 2026.^{6,b}



Läs mer om studierna
bakom daratumumab

Studier och NCT-koder: GEN501: NCT00574288, SIRIUS: NCT01985126, CASTOR: NCT02136134, POLLUX: NCT02076009, ALCYONE: NCT02195479, MAIA: NCT02252172, CASSIOPEIA: NCT02541383, COLUMBA: NCT03277105, CANDOR: NCT03158688, APOLLO: NCT03180736, ANDROMEDA: NCT03201965, PERSEUS: NCT03710603, CEPHEUS: NCT03652064, AQUILA: NCT03301220.

D: daratumumab; d: dexametason; FL: första linjen; K: karfilzomib; M: melfalan; Mono: monoterapi; P: prednison; R: Rituximab-lenalidomid; RR: recidiverande/refraktär; SC: subkutan; SMM: smoldering multipelt myelom; T: talidomid; TE: transplant eligible; TIE: transplant ineligibile; V: bortezomib.

a. Patienter eller deras vårdgivare kan administrera daratumumab från och med den femte dosen, förutsatt att det bedöms som lämpligt och att adekvat utbildning har genomförts¹. **b.** Per den 1 juli 2026 innehar DARZALEX® (daratumumab) subkutan beredning och intravenös beredning ett nytt lägre AIP-pris. Janssen-Cilag AB och regionerna har även ett nytt regionsgemensamt prisavtal per den 1 juli 2026 för DARZALEX®. Avtalets priser är konfidentiella.

Referenser: **1.** DARZALEX® (daratumumab) produktresumé 06/2026, www.fass.se. **2.** European Medicines Agency. (2025). Darzalex: EPAR – Medicine overview. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex> (hämtad 21 januari 2026). **3.** J&J Data on File (RF-500270). DARZALEX® is the first oncology injectable approved for self-administration by patients or caregivers as of March 2026. **4.** NT-rådets yttrande till regionerna 2026-06-18: www.samverkanlakemedel.se/produktinfo/darzalex-daratumumab. **5.** Apoteket (u.å.). Darzalex injektionsvätska, lösning 1800 mg, 1 styck injektionsflaska. apoteket.se (Hämtad 2026-07-02). **6.** Publicerat avtal: Darzalex (daratumumab): www.samverkanlakemedel.se/produktinfo/darzalex-daratumumab.

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,

CEPHEUS
 FL TIE D-VRd

AQUILA
 SMM

 3 svenska kliniker
 medverkade

2025

PERSEUS
 FL TE D-VRd

2024

2021

APOLLO
 RR DP-d

ANDROMEDA
 Amyloidosis

 2 svenska kliniker
 medverkade

2020

CASSIOPEIA
 FL TE D-VTd

COLUMBA
 SC Formulation

 6 svenska kliniker
 medverkade

CANDOR
 RR D-Kd

2019

MAIA
 FL TIE D-Rd

 9 svenska kliniker
 medverkade

2018

ALCYONE
 FL TIE D-VMP

2016

CASTOR
 RR D-Rd/D-Vd

 8 svenska kliniker
 medverkade

2015

GEN501
 Daratumumab Mono

 2 svenska kliniker
 medverkade

SIRIUS
 Daratumumab Mono

POLLUX
 RR D-Rd/D-Vd

 7 svenska kliniker
 medverkade

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 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 (DCVd) 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 kan orsaka allvarliga, livshotande eller dödliga infektioner; patienter ska övervakas noggrant för tecken och symtom på infektion. 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 fertila 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:** 06/2026.

Posterpresentationer

Akut pediatrik leukemi

Elena Boldrin's (Lund) mål var att klargöra det RNA-bindande proteinet LIN28B:s bidrag till B-cellsdifferentiering tidigt i livet, och att utforska dess interaktioner med genetiska lesioner som predisponerar för leukemi. Gruppen drar slutsatsen att LIN28B kortsluter en viktig kontrollpunkt i BCP-differentiering tidigt i livet, vilket dramatiskt minskar den totala tiden som investeras i lättkedje-rekombination och accelererar B-cellsproduktionen. Viktigt är att LIN28B-beroende ökning av differentiering kvarstår i närvaro av genetiskt påtvingade differentieringsblock, vilket tyder på potentiella implikationer för leukemiinitiering tidigt i livet.

Ton Falqués-Costa (Lund) har undersökt hur olika terapier påverkar överlevnad, klonal evolution och resistensmönster i murin KMT2A::MLLT3-leukemi som innehåller subklonal KrasG12D. Alla behandlingar förlängde signifikant överlevnaden jämfört med kontrollgruppen (median latens 25 dagar kemoterapi, 27 dagar trametinib, 33,5 dagar kombinationsbehandling jämfört med 20 dagar i kontrollgruppen). Vid återfall uttryckte de flesta BM-celler KMT2A::MLLT3-mCherry och mössen utvecklade splenomegali och leukocytos. Hos kontrollmössen expanderade KrasG12D-innehållande celler till klonal dominans. Kemoterapi bibehöll KrasG12D-frekvensen på ~ 40 %, vilket indikerar suppression utan eradikering. I andra behandlingsgrupper återföll de flesta mössen med KrasG12D-dominant sjukdom. RNA-sekvensering visade att kemoterapiresistens var associerad med uppreglering av fettsyrametabolism och ROS-signaler, medan trametinibresistens involverade aktivering av JAK/STAT-, TP53- och TNF α -vägar, vilket indikerar behandlingsspecifika resistensprogram.

Dea Gogishvili (Uppsala) profilerade 3072 proteiner i diagnostiskt serum från 54 barn med ALL (33 BCP-ALL, 21 T-ALL), 21 med AML och 12 friska kontroller. Man observerade djupgående förändringar i cirkulerande proteinnivåer hos leukemipatienter jämfört med kontroller och identifierade immunofenotypspecifika proteinmarkörer, inklusive SIGLEC15 i BCP-ALL, NOTCH1 i T-ALL och CEBPA vid AML. AML och T-ALL delade det högsta antalet differentiellt rikliga cirkulerande proteiner. Inom BCP-ALL kan molekylära subtyper påverka det cirkulerande proteomet; DSC2 och PTPRK var förhöjda vid ETV6::RUNX1-positiva fall, medan IL-6R och LAT2

var förhöjda i fall med hög hyperdiploiditet. Undersökning av proteinnivåer för de mest särskiljande proteinerna visade att även i prover med låga (<20 %) eller inga perifera blodblaster förblev proteinnivåerna förhöjda, vilket indikerar deras potentiella användbarhet som diagnostiska markörer.

Maria Globisch (Uppsala) studie hade det övergripande syftet att karakterisera förekomsten och den dynamiska ombyggnaden av ytproteiner på leukemiska blaster vid encellsupplösning under kemoterapi. Tetraspanin CD82 ökade i förekomst och polaritet i Reh-celler exponerade för cladribin, melphalan och daunorubicin. I fall med Ph-liknande pre-B ALL genomgick blastyproteomet ombyggnad två dagar efter induktionskemoterapi. Transmembranproteinerna CD27 och CD127 ökade i förekomst, medan tetraspaninerna CD81 och CD37 samt MHC klass II-molekyler minskade i förekomst. Trots detta ökade tetraspaninberikade mikrodomäner (särskilt CD81, CD82, CD9 och CD53) i polarisering och kolokalisering. På liknande sätt uppvisade cirkulerande blaster i den KMT2A-rearrangerade pre-B ALL-subtypen ökad bildning av tetraspaninrika domäner, med ökad klusterbildning och kolokalisering med CD19, vilket bibehöll stabila uttrycksnivåer. Denna dynamiska omorganisation kan spela nyckelroller i att mediera behandlingsrespons och resistens vid ALL.

Mari Lahnalampi (Lund) har försökt förstå mekanismerna bakom linjeplasticitet och klonal evolution från initial diagnos av ALL till tidigt behandlingssvar på dag 16 hos ett barn med KMT2A::AFF1. På dag 16 identifierades MPAL efter uppkomsten av en myeloid cellpopulation. Vid denna tidpunkt var 48 % av cellerna leukemiska, varav 27 % var myeloida och 21 % lymfoida. Tre diagnostiska subkloner identifierades, som bidrog med 28 %, 34 % respektive 38 % av den totala cellpopulationen med en stegvis ökning av mutationsbördan. Mutationsantalet varierade från 0–33 per cell, med en diagnostisk myeloid cell som endast bar på KMT2A-r, vilket indikerar att KMT2A-r-målcellen var en myeloid progenitor. Analys av andelen av varje sorterad population inom varje klon visade en relativt balanserad sammansättning av de fyra populationerna i klon 1, där den lymfoida huvudklonen expanderade över tid. Vid dag 16 förändrades dock den klonala dynamiken, där klon 1 minskade i storlek, klon 2 expanderade och klon 3 förblev stabil. Medan de tidigaste klonerna vid dag 16 dominerades av lymfoida celler, var 77 % av cellerna i klon 3 myeloida. Vidare ökade andelen celler som endast innehöll KMT2A-r.

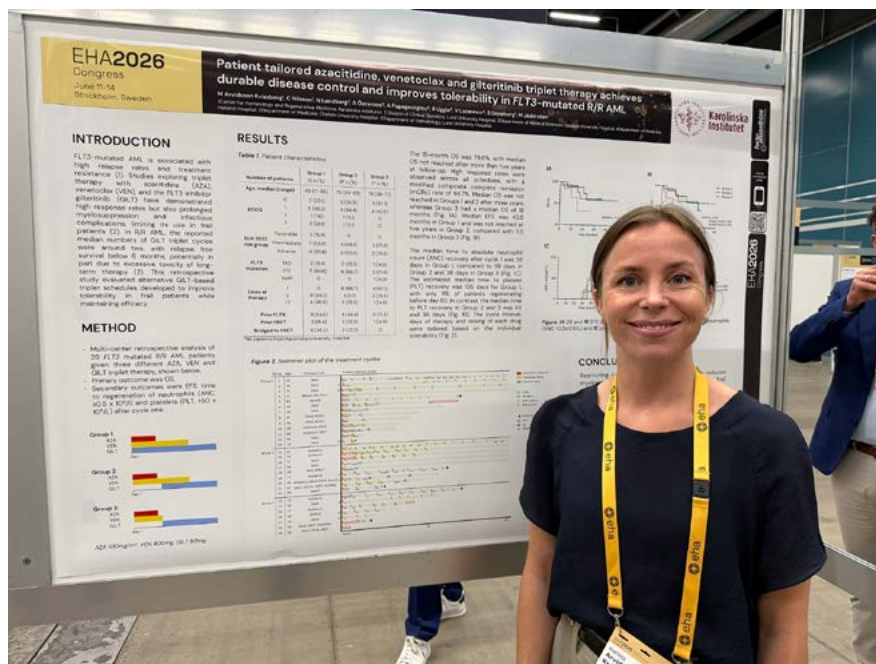
Fernanda Schäfer Hackenhaar (Umeå) önskar upptäcka biologiska subtyper av T-ALL. En oövervakad maskininlärningsfaktoranalys med multiomik (MOFA) tillämpades på transkriptomiska och DNA-metyleringsdata från 108 pediatrika nordiska NOPHO-ALL2008 T-ALL-diagnostiska prover. MOFA-Faktor1 matchade den väletablerade CpG-ö-metylatorfenotypen (CIMP), medan MOFA-Faktor2 var associerad med cell-of-origin-markörer och immunofenotypen tidig T-cellsprekursor (ETP)-ALL. Med fokus på DNA-metyleringssignaturerna associerade med MOFA-Faktor2 definierades en EpiTP-ALL-klassificerare. En EpiTP-ALL-subtyp hittades i cirka 30 % av NOPHO-proverna. EpiTP-subtypen uppvisade metylerings- och uttryckssignaturer liknande CD34+ stamceller och omogna T-celler, och delade metyleringsegenskaper med akut leukemi med blandad fenotyp och akut myeloisk leukemi. EpiTP-ALL visade uttryck av gener associerade med omogna T-celler och myeloida linjer, medan icke-EpiTP uppvisade uttryck av mogna T-cellsgener, inklusive flera som kan fungera som potentiella läkemedelsmål i båda subtyperna.

Karin Sollander (Stockholm) har evaluerat en kohort som representerade olika ALL-subtyper (4 B-ALL, 4 T-ALL, 1 ETP ALL och 2 MPAL, T/myeloid) med minst tre uppföljningstidpunkter (dag 15, 29 och 78). För varje patient i kohorten valdes en strukturell variant som MRD-markör. ddPCR-analyser etablerades och gav MRD-mätningar som är mycket överensstämmande med nuvarande guldstandardmetoder. Vid klassificering av uppföljningsprover som MRD-positiva eller -negativa var överensstämmelsen mellan ddPCR, flödescytometri och RQ-PCR 80–85 %. Kvantitativa jämförelser av MRD-positiva prover visade starka korrelationer, med $R^2 = 0,89$ för flödescytometri jämfört med ddPCR och $R^2 = 0,92$ för RQ-PCR jämfört med ddPCR. Dessa resultat belyser potentialen hos strukturell variantbaserad ddPCR som en tillförlitlig MRD-strategi, särskilt för patienter där konventionella metoder är svåra att tillämpa eller tolka.

Jiaer Wang (Lund) intresserar sig för histondeacetylas 3 (HDAC3) som spelar en avgörande roll i epigenetisk reglering och har framträtt som ett terapeutiskt mål vid akut leukemi. HDAC3-hämning avslöjade i den aktuella studien åldersspecifik sårbarhet, där friska och preleukemiska celler hos fetal mus uppvisade högre apoptos än vuxna benmärgspopulationer efter behandling. Dessutom tydde preliminära resultat på divergerande härstamning som initierade HDAC3-hämning, där fetala friska och preleukemiska celler hos mus tenderade mot CD19+ B-cellsdifferentiering och de vuxna motsvarigheterna mot CD11b+ myeloid härstamning. I humana cellinjer uppvisade ALL-celler större känslighet för HDAC3-hämning än AML-celler, vilket framgick av minskad viabilitet vid högdoserad korttidsbehandling och lägre IC50-värden i dos-responsanalyser. Genomgående var den basala enzymatiska HDAC3-aktiviteten lägre i ALL-linjerna och reducerades ytterligare vid hämmarbehandling, vilket korrelerade med deras ökade känslighet. ALL-celler uppvisade således ett större beroende av HDAC3 än AML-celler.

AML/myeloid sjukdom

Matilda Arvidsson Kvissberg (Stockholm) genomförde en retrospektiv multicenterstudie av 29 FLT3-muterade R/R AML-patienter behandlade med



AZA, VEN och GILT på fem svenska centra. Det primära effektmåttet var OS. Patienterna fick en av tre behandlingsregimer: samtidig trippelbehandling

från dag 1 (Grupp 1); AZA och VEN följt av samtidig VEN och GILT (Grupp 2); eller överlappande AZA och VEN följt av GILT-monoterapi (Grupp 3). Patienterna i Grupp 1 (n=13) var yngre, med en medianålder på 49 år, jämfört med 75 respektive 76 år i Grupp 2 (n=9) och 3 (n=7). Patienterna i Grupp 1 var generellt sett mer vältränade, lämpliga för en mer myelosuppressiv behandling och fortsatte ofta med HSCT. Däremot valdes behandlingarna som användes i Grupp 2 och 3 för mer sköra patienter, som ansågs olämpliga för fullständig samtidig GILT-triplettbehandling på grund av förväntad myelosuppression. Vid 18 månader var OS för hela kohorten 79 %, med median OS som inte uppnåddes efter mer än fem års uppföljning. Höga svarsfrekvenser observerades med alla scheman, med en modifierad CRc på 95 %. Median OS uppnåddes inte i grupp 1 och 2 efter tre år, medan grupp 3 hade en median OS på 18 månader; skillnaden nådde dock inte statistisk signifikans. Median EFS var 40 månader i grupp 1 och uppnåddes inte vid fem år i grupp 2, jämfört med 11 månader i grupp 3 (p=0,04 respektive p=0,05). Myelosuppression skilde sig signifikant mellan scheman. Regimer som begränsade samtidig exponering för högst två läkemedel minskade signifikant myelosuppression och infektiösa komplikationer jämfört med fullständig samtidig tripplettbehandling. Scheman utan trippelläkemedelsöverlappning möjliggjorde långvarig behandlingsadministrering genom minskad toxicitet och var associerade med varaktig sjukdomskontroll, inklusive hos patienter som inte var lämpliga för allogen HSCT.

Fanny Asbaghi (Lund) har studerat mutationer i IDH1, IDH2 och TET2 som tros konvergera längs en gemensam signalväg genom att störa TET-medierad DNA-demetylering, antingen direkt eller indirekt. Bland 2471 AML-patienter med

tillgängliga genetiska data hade 204 IDH1- (8 %), 392 IDH2- (16 %) och 548 TET2- (22 %) mutationer, vilka i stort sett utesluter varandra. Prover jämfördes med AML utan dessa mutationer (övriga, n=1327, 53 %). TET2-muterade AML-patienter var signifikant äldre och hade en mer uttalad trombocytopeni, medan IDH1/IDH2-muterade patienter uppvisade mer uttalad neutropeni. Sammutationer skilde sig signifikant mellan grupperna, DNMT3A var vanligare i IDH1/IDH2-gruppen jämfört med TET2 och övriga. SRSF2-mutationer var vanligast vid IDH2-muterad AML (34 %) men förekom i TET2-muterad (27 %) och IDH1-muterad (19 %) AML, jämfört med 9 % hos övriga. TP53-mutationer var sällsynta i alla tre grupperna jämfört med gruppen övriga AML. IDH1/IDH2-mutationer var associerade med signifikant bättre OS jämfört med TET2-muterad AML, både i univariat Kaplan-Meier-analys och i multivariat Cox-regression justerad för ålder, behandlingsintensitet och stamcellstransplantation. Trots en gemensam koppling till störd DNA-demetylering representerar AML med mutationer i IDH1, IDH2 eller TET2 således biologiskt och kliniskt distinkta undergrupper, vilket understryker vikten av mutationsbaserad

sjukdoms-stratifiering vid AML.

Panagiotis Baliakas

(Uppsala) har i en kliniskt mycket viktig studie prospektivt undersökt den kliniska validiteten av ung ålder vid diagnos av myeloid sjukdom (MN) som ett fristående kriterium för germlineundersökning. 88 sekventiella patienter under 50 år undersöktes, med bekräftad eller



misstänkt MN (AML n=41, MDS n=32, trombocytopeni n=12, annat n=3] från 13 svenska institutioner, för groddlinjepredisposition. En patogen eller sannolik patogen (P/LP) germlinevariant identifierades hos 17/88 (19 %) patienter. De involverade generna var: ACTN1 (n=2), ANKRD26 (n=2), DDX41 (n=2), DNAJC21 (n=1), ERCC6L2 (n=1), ETV6 (n=1), FANCA (n=1), GATA2 (n=1), PARN (n=1), RPL17 (n=1), RUNX1 (n=2), SBDS (n=1) och TERT (n=1). Germline P/LP-varianter var vanligare bland patienter med MDS (9/32, 28 %) jämfört med de med AML (3/41, 7 %; p=0,03). Fem patienter bar på en P/LP-variant i gener huvudsakligen associerade med predisposition för solida tumörer (BRCA1: n=2, CHEK2: n=1, PALB2: n=1 och PMS2: n=1). Varianter av osäker signifikans upptäcktes hos 8 patienter. Totalt var 4/88 patienter (5 % av kohorten och 24 % av de med bekräftad bakgrund i germline) positiva för recessiva sjukdomar. Att sänka åldersgränsen från 50 till 40 (i linje med tidigare studier) förändrade inte resultatet av undersökningen. *Dessa data ger ett incitament för germlineundersökning hos alla patienter som diagnostiseras med MN under 50 års ålder, oberoende av familjehistoria.* I denna studie hade familjehistorien dessutom utförts av mycket erfarna genetiker. Kliniker som handlägger övriga sjukdomar måste involveras i uppföljning av patienter.

Laura Rabanal Cajal (Lund) antar att BM-nischen spelar en central roll i regleringen av DC-funktionen, vilket påverkar effekten av DC-baserade immunterapier mot AML. I arbetet användes humaniserade ossikler (hOss), bestående av mänskligt ben och BM-organ odlade ektopiskt i immunbristfälliga möss. Dessa hOss återskapar fullständigt den mänskliga BM-nischen och stöder robust human hematopoetisk och AML-engraftment. I AML-miljö minskade stromala MSC:er omprogrammeringseffektiviteten och minskade HLA-DR medianfluorescensintensitet (MFI) i denna population, vilket tyder på nedsatt funktion. Osteogena och adipogena MSC:er möjliggjorde högre omprogrammeringseffektivitet men visade en ännu högre minskning av HLA-DR MFI än stromala MSC-samkulturer. *In vivo* ökade den mänskliga bennischen omprogrammeringseffektiviteten men var associerad med ~50 % minskning av HLA-DR MFI och färre CD40β-celler jämfört med murint ben. Genom att modulera omprogrammeringseffektiviteten och försämrade HLA-DR-uppregleringen i omprogrammerade dendritiska celler, kan den mänskliga bennischen begränsa deras terapeutiska potential och därmed bli ett viktigt mål för att förbättra dendritisk immunoterapis effektivitet vid AML.

Robel Tesfaye (Göteborg) har drivit en studie vars huvudsyfte var att karakterisera differentieringsbarorna som sker inom en gastruloidmodell av t(7;12) AML baserad på humana pluripotenta stamceller (hPSC). Gastruloid är en tredimensionell struktur som odlas från stamceller och som efterliknar de tidiga stadierna av ett däggdjursembryo. Flödescytometridata indikerar att mutanta celler genererar en högre andel hematopoetiska celler och lägre mesenkymala/stromala cellpopulationer i förhållande till vildtypsceller. Medan endotelpopulationer uppvisar jämförbara proportioner mellan mutanta och vildtypsceller, observeras en högre andel hemogent endotel i mutanta celler, vilket potentiellt stöder en mer effektiv hematopoetisk differentiering. Analys av encelliga RNA-sekvensering indikerar att MNX1-uttryck är exklusivt för mutanta celler. MNX1-uttryck induceras i endoteliala prekursorceller, vilket tyder på att MNX1 skulle kunna driva den högre hematopoetiska produktionen i mutanta celler. Mutanta celler uppvisar också förändringar i celltypskompositionen inom de återstående mesodermala populationerna.

Lucia Rico Pizarro (Stockholm) strävar efter att identifiera rationella läkemedelskombinationer med 6-Tg och att beskriva de molekylära mekanismerna bakom dess aktivitet vid AML. Synergistiska interaktioner med 6-Tg observerades huvudsakligen med apoptosmodulerande medel, inklusive BH3-mimetika (t.ex. BCL-2-hämmaren venetoklax och BCL-XL-hämmaren A-1155463), PARP-hämmare och HDAC-hämmare. Däremot uppvisade andra cytotoxiska och antimetabolitmedel, inklusive cytarabin, begränsade eller antagonistiska interaktioner. Synergivalidering visade att sekventiell förbehandling med 6-Tg ytterligare förstärkte aktiviteten hos apoptosmodulerande medel, vilket överensstämmer med en 6-Tg-inducerad apoptotisk priming-effekt. Genomfattande CRISPR-screening identifierade gener involverade i tioguaninupptag och -aktivering (SLC43A3, HPRT1), komponenter för reparation av mismatch (MSH2, MSH6) och intrinsiska apoptotiska mediatorer (BAX, BIM, APAF1, CYCS, CASP9, CASP3) som essentiella för 6-Tg-cytotoxicitet. Dessa fynd indikerar att 6-Tg-inducerad dödlighet beror på att mismatch-reparationsmedierad DNA-skadesignalering konvergerar mot mitokondriell apoptos.

Runqing Zhang (Stockholm) har fortsatt sina studier av Signalinducerad proliferationsassocierad gen 1 (Sipa1), ett RAP1 GTPas-aktiverande protein

i hematopoetiska och stromala celler, som negativt reglerar G-proteinsignalvägar involverade i celladhäsion och proliferation. Gruppen har tidigare visat att Sip1-förlust inducerar förändringar i mesenkymala stam- och progenitorceller (MSPC) i benmärg (BM), vilket driver utveckling av myeloproliferativ neoplasma. Syftet med den aktuella undersökningen var att belysa effekten och mekanismerna för Sip1-brist på AML-progression. För att göra detta undersöktes Sip1-uttryckets inverkan i mesenkymala och immuncellsnicher i värd-BM genom att transplantera MLL-AF9 AML-celler till Sip1^{-/-} möss. Hos primära mottagare förblev 30 % av Sip1^{-/-} mössen sjukdomsfria, medan alla Sip1^{+/+} möss utvecklade AML. Vid serietransplantation utvecklade ingen av de sekundära Sip1^{-/-} mottagarna AML medan alla Sip1^{+/+} mottagare gjorde det, vilket tyder på en hämmande roll för Sip1^{-/-} nischer. *In vivo*-utarmning av NK- eller CD4 β T-celler avskaffade den AML-hämmande effekten hos Sip1^{-/-} mottagare, vilket indikerar att Sip1-brist förstärker NK- och CD4 β T-cellsmedierade anti-AML-svar. I överensstämmelse med musfynd var SIP1-uttryck i mononukleära BM-celler från AML-patienter en oberoende prognostisk riskfaktor över de flesta FAB-subklasser och mutationssubtyper. Studien visar att Sip1-förlust i värdens mikromiljö förstärker anti-AML-svar främst via NK- och CD4 β T-celler. Tillsammans med klinisk korrelation mellan lågt SIP1-uttryck och förbättrad överlevnad hos AML-patienter motiverar dessa resultat ytterligare undersökning av den terapeutiska potentialen hos Sip1-bristfälliga immunceller vid AML.

Albin Österroos (Uppsala) har karakteriserat de mutationsspecifika proteomiska landskapen hos TP53⁺ och FLT3⁺ AML och utvecklat proteinsignaturer med hög säkerhet som snabba diagnostiska surrogat. Planer finns på att försöka utveckla fynden för att mycket snabbt via analys av ett enkelt plasmaprov erhålla avgörande prognostisk/ behandlingsavgörande information vid nydiagnosticerad AML. Kohorten inkluderade 15 TP53⁺ och 29 FLT3⁺ AML-patienter med medianålder 65 år. Det observerades betydande proteinuppregleringar i TP53⁺ och FLT3⁺ prover jämfört med HC med 95 respektive 92 signifikant uppreglerade proteiner. Funktionell anrikning av dessa uppreglerade proteiner belyste signalvägar inklusive inflammation, IL2-STAT5-signale-

ring och apoptos för både TP53⁺ och FLT3⁺. När man sedan jämförde TP53⁺ och FLT3⁺ fall med deras vildtypsmotsvarigheter observerades 6 respektive 22 uppreglerade proteiner utan överlappning. Det är värt att notera att de främsta träffarna inkluderade beskrivna målsökbara proteiner såsom delta-liknande icke-kanonisk notchligand 1 (DLK1) i TP53⁺ och E-selektin (SELE) i FLT3⁺. Inferens för TF-aktivitet resulterade i två distinkta mönster där TP53⁺ AML kännetecknas av en förlust av myeloid differentiering (inaktivering av PU.1/SPI1) och en kompensatorisk överlevnadsdrift via TFAP2A, medan FLT3⁺ AML drivs av ett stressresponsprogram centrerat kring JUN. Sannolikhetsscore för TP53⁺ inkluderade MCP-1, CPA1, DLK-1, CD207 och TGF-alfa och för FLT3⁺ proteinerna SELE, VEGFR-3, IL1RT1, hK8 och LDLR. Individuella patientriskscore demonstrerade diagnostisk separation med AUC 0.84 respektive 0.88. Prestandametrisk bedömning resulterade i höga negativa prediktiva värden på 0,94 och 0,91 för TP53⁺ respektive FLT3⁺, vilket tyder på att dessa modeller är potenta verktyg för klinisk utslutning. Dessa fynd belyser alltså att TP53⁺ och FLT3⁺ AML har proteomiska signaturer som kan detekteras i plasma, vilket kan ge kliniker omedelbara genomiska insikter.



Anemier

Gunnar Larfors (Uppsala) har intresserat sig för

effekten av de senaste internationella konsensusriktlinjerna för varm autoimmun hemolytisk anemi (wAIHA) som rekommenderar oral kortikosteroid monoterapi (OCS) som första linjens (1L) behandling, med tillägg av rituximab (RIX) reserverat för svåra fall. Av 137 studerade patienter med wAIHA

initierade 130 1L-behandling (OCS n=92; OCS+RIX n=38). Median observationstid var 3,2 år. OCS+RIX användes hos 20 % av patienterna med primär wAIHA (n=14) och 39 % av patienterna med sekundär wAIHA (n=24). Patienter som fick OCS+RIX hade oftare underliggande hematologiska maligniteter (87 vs 62 %; p=0,03). De var också äldre vid diagnos och hade något lägre Hb-nivåer vid baslinjen, men ingen av trenderna var statistiskt signifikanta. Mediandurationen för 1L var 5,9 vs 6,2 månader och 6,9 vs 5,9 månader för OCS och OCS+RIX vid primär respektive sekundär wAIHA. Under uppföljningsperioden den totala responsen inte överlägsen för OCS+RIX, men fullständig respons var vanligare med OCS+RIX. Återfall efter 1L var vanligt vid både primär och sekundär wAIHA. Vid primär wAIHA var OCS+RIX (n=10) associerat



med lägre återfallsfrekvens (30 % för OCS+RIX jämfört med 66 % för OCS; p=0,04) och förlängd RFS (p=0,02; HR 0,29) jämfört med enbart OCS

(n=47). Vid sekundär wAIHA skilde sig inte återfallsfrekvensen och RFS signifikant mellan behandlingsgrupperna. Oavsett vilken behandling som erhöles misslyckades således 1L-behandling hos många patienter (icke-respons eller återfall) och krävde rescue-behandling, vilket indikerar otillräcklig sjukdomskontroll och ihållande anemi med nuvarande behandlingar. Resultaten av denna studie tyder på ett fortsatt behov av ytterligare behandlingsalternativ för att uppnå en hållbar och varaktig kontroll av primär och sekundär wAIH.

CAR-T

Sigrun Einarsdottir (New York/

Göteborg) har fokuserat på plasmamikrobiell cellfri DNA (mcfDNA)-sekvensering vars kliniska användbarhet och tolkningsbarhet under CRS orsakat av CAR-T behandling fortfarande är oklar. Här analyserades retrospektivt 38 patienter med recidiverande/

refraktärt B-cellslymfom behandlade med CD19 CAR T-cellsterapi som utvecklade grad ≥ 2 CRS vid ett enda center. Arkiverade plasmaprover erhållna mellan dag -6 och +28 testades seriellt med en sekvenseringsanalys som identifierar cirkulerande mcfDNA från bakterier,



svampar och DNA-virus. CRS var grad 2 hos 33 (87 %). Bland 236 blododlingsset (601 flaskor) erhållna från 37/38 patienter identifierades endast 3 bakteriemier (8 %). Infektioner bedömda av kliniker inträffade hos 23 av 38 patienter (61 %), bestående av 31 episoder (10 bakteriella, 10 virala och 11 kliniska syndrom utan identifierad patogen). Av 131 mcfDNA-tester var 36 (27 %) positiva, vilket gav 61 detektioner av 31 unika organismer. mcfDNA identifierade överensstämmande patogener i 2 av 3 utvärderbara bakteriemier och 2 av 3 DNA-viremier. I denna lågprevalensmiljö följdes negativa mcfDNA-resultat sällan av bakteriemi (92 av 93 utvärderbara fall). Under CRS/feber var 30 % av mcfDNA-proverna positiva och 67 % av detektionerna klassificerades retrospektivt som potentiellt åtgärdbara (jämfört med 57 % under rutinövervakning). Detektionerna var övervägande gramnegativa bakterier (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. maltophilia*, *Klebsiella* spp.). DNA-virusreaktiveringar (CMV, BK-virus, HHV-6B) detekterades i kliniska sammanhang, vilket överensstämmer med subklinisk DNAemi under immunsuppression. Med tanke på de erkända begränsningarna med konventionell diagnostik hos antibiotikaexponerade patienter stöder dessa data en prospektiv utvärdering av mcfDNA som ett kompletterande verktyg vid infektionsdiagnostik vid CRS. Ett negativt test gör behandlingskrävande infektion osannolik.

Hematopoes

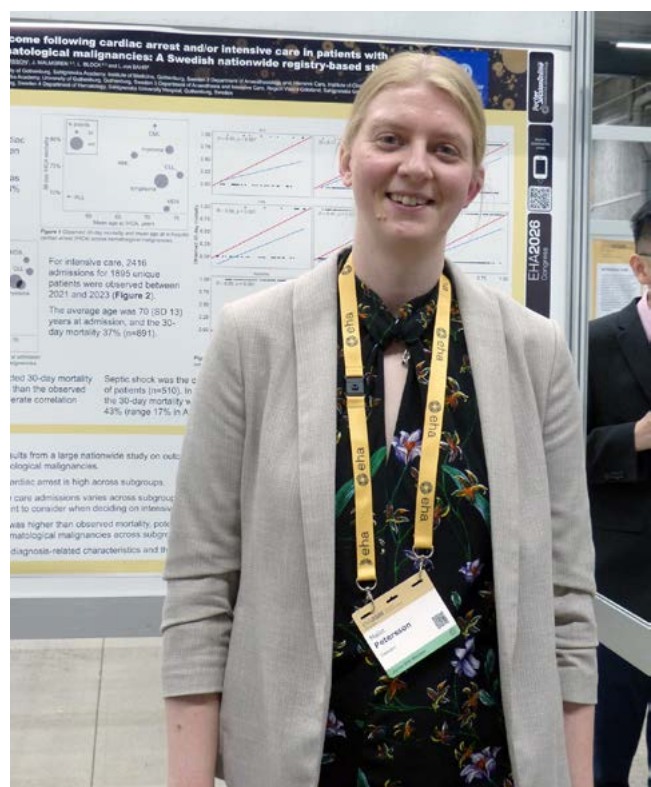
Elin Hilpold-Berntsson (Göteborg) har med hjälp av definierade koncentrationer av CHIR99021 (CHIR) under gastruloidbildning haft som mål att undersöka hur WNT-signaler reglerar uppkomsten av distinkta mesodermala subtyper som driver de hematopoetiska vågorna. Gruppen karakteriserade en framträdande PDGFRA β /PRRX1 β stromal population och en WNT-dosberoende förändring i mesodermala linjesammansättning. Vid dag 3 gynnade låg CHIR extraembryonalt mesoderm och NMP/PSM, medan högre CHIR främjade lateral plate mesoderm (LPM) och paraxiella mesodermalinjer. Vid dag 8 framträdde olika VCAN β /FN1 β /COL3A1 β /ADAM12 β mesenchymala populationer, vilket tyder på ett heterogent stromalt kompartiment som potentiellt stödjer hematopoetisk specificitet. Vidare identifierades uppkomsten av endotelceller, förmodade utvecklingsprekursorer till embryonala hematopoetiska celler. Tillsammans visar dessa fynd att WNT-modulering under gastruloidbildning omformar mesodermala mönster och den samutvecklande

nischen som möjliggör hematopoetisk celluppkomst *in vitro*.

Sara Palo (Lund) har utfört encells kulturer av hematopoetiska stamceller (HSC) från human fosterlever (FL), navelsträngsblod (CB) och vuxen benmärg (BM) under förhållanden som främjade multilinje differentiering för att bedöma linjeproduktion. FL HSC genererar ofta blandade linjekolonier, medan vuxna HSC primärt uppvisar unilinjär myeloid produktion. I motsats till tidigare rapporter noterades att HSC under första trimestern lätt producerar B-celler. På kromatinnivå visade vuxna HSC anrikning av myeloida och megakaryocyt/erytroid-associerade TF-motiv, medan fosterceller saknade sådan anrikning, vilket överensstämmer med deras bredare differentieringspotential. Genom att undersöka lymfoiduppreglerade TF-motiv upptäcktes en utvecklingsspecifik plasticitet i fosterlymfoida progenitorceller i form av ett hybrid lymfomyeloidt kromatinprogram som inte finns hos vuxna motsvarigheter. Resultaten tyder på att lymfoida progenitorceller uppvisar högre linjestartflexibilitet på kromatinnivå, med minskad B-cellstart, under första trimestern. Även om det sannolikt stöder den unika utvecklingspotentialen hos fosterhematopoes, kan denna ökade flexibilitet också bidra till dess mottaglighet för leukemogena drivkrafter.

Intensivvård

Malin Petersson (Växjö/Göteborg) har analyserat



1021 hjärtstillestånd hos hematologipatienter rapporterades på sjukhus mellan 2008 och 2023. Vid stopp var medelåldern 72,3 år och 68 % var män (n=697). Den totala 30-dagarsmortaliteten var 74 % (n=757), jämförbar mellan diagnoser (intervall 67 % vid MDS till 83 % vid KML). För intensivvård observerades 2416 inläggningar bland 1895 unika patienter mellan 2021 och 2023. Medelåldern var 70 år vid inläggning och 30-dagarsmortaliteten 37 % (n=891, 22 % vid KML till 45 % vid AML). Över subgrupperna var den predikterade 30-dagarsmortaliteten baserat på SAPS3 högre än den observerade mortaliteten, med en svag till måttlig korrelation. Septisk chock var orsaken till inläggning hos 21 % av patienterna (n=510). Hos patienter med septisk chock var 30-dagarsmortaliteten något högre, totalt 43 % (17 % vid ALL till 53 % vid MDS). Den predikterade 30-dagarsmortaliteten baserat på SAPS3 var högre än den observerade mortaliteten även hos patienter med septisk chock i olika subgrupper. Medan den totala mortaliteten efter hjärtstillestånd således är hög i olika subgrupper varierar mortaliteten efter intensivvårdsinläggningar. Detta indikerar att typen av hematologisk malignitet kan vara viktig att beakta vid beslut om intensivvårdsinläggning. Det bör dock observeras att sjukdomens status (CR, refraktär sjukdom osv) vid presentationen ej var känd och kommer att analyseras.

KML

Felix Wittström (Stockholm) har undersökt sambandet mellan användningen av olika TKI:er och risken att utveckla neurodegenerativa sjukdomar. Totalt identifierades i register 1681 imatinib-, 800 dasatinib-, 569 nilotinib-, 213 bosutinib-, 114 ponatinib- och 41 asciminib-behandlade patienter. Justerade HR som jämförde varje TKI-grupp med deras matchade jämförelsepopulationer var 1,00 för imatinib-användare, 1,18 för dasatinib-användare och 0,36 (95 % KI: 0,15–0,89) för nilotinib-användare. Antalet händelser bland bosutinib-, ponatinib- och asciminib-användare var otillräckligt för att möjliggöra HR-uppskattning. Resultaten förblev robusta över fyra känslighetsanalyser som behandlade differentiell behandlingsbyte, omvänd kausalitet, felklassificering av utfall och störfaktorer genom skörhet. Dessa resultat tyder på en signifikant minskning av risken för Alzheimers och Parkinsons sjukdom bland nilotinib-användare, i motsats till användare av andra TKI. Med tanke på att flera kliniska prövningar av TKI inte har visat signifikanta effekter på progressionen av neurodegenerativa sjukdoms-

symptom, trots lovande prekliniska data, ger denna observationsstudie potentiellt viktiga bevis för att stödja ytterligare kliniska prövningar av nilotinib vid neurodegenerativ sjukdom i tidigt stadium, särskilt vid doser optimerade för att stoppa sjukdomsprogressionen.

KLL

John Mollstedt's (Stockholm) studie syftade till att undersöka skillnader i genuttryck och metaboliska program mellan större stereotypa KLL-subgrupper #1, #2 och #4 och att identifiera distinkta subgruppspecifika molekyllära signaturer som kan ligga till grund för skillnader i kliniskt beteende. Total RNA-sekvensering utfördes på 74 patienter med KLL. Övervakad genuttrycksanalys visade att varje subgrupp representerar en distinkt transkriptionell enhet, dock uppvisade kliniskt aggressiva subgrupper #1 och #2 konvergenta metaboliska program. Signalvägsanalys avslöjade anrikning av MYC-målgener (inklusive MYC), mTORC1-signalering och oxidativ fosforylering (OXPHOS) i subgrupper #1 och #2, medan subgrupp #4 var anrikad för WNT- och β -katenin-signalvägar. Specifikt var gener involverade i syreavkänning och α -ketoglutarat (α -KG)-beroende metabolism uppreglerade i subgrupper #1 och #2, inklusive prolylhydroxylasen EGLN3, som reglerar HIF-1 α -stabilitet, och de metaboliska regulatorerna BCAT1 och SLC7A5, som kontrollerar glutaminflöde och intracellulär α -KG-tillgänglighet. Alternativ splitsningsanalys stödde ytterligare anrikning av MYC- och mTORC1-associerade gener i delmängderna #1 och #2. Dessutom validerades anrikning av MYC-målgener och OXPHOS med proteomik. Nätverksanalys avslöjade funktionella interaktioner som konvergerar på pyruvat- och laktatmetabolism samt hypoxirelaterade vägar.

Blaz Oder (Stockholm) i samma forskargrupp har också försökt definiera subgruppsspecifika transkriptionssignaturer och funktionella cellulära tillstånd vid encellsupplösning, och att bedöma hur cellulär heterogenitet och tumörmikromiljön bidrar till det distinkta sjukdomsbeteendet hos subgrupperna #1, #2 och #4. Trots variation mellan patienter uppvisade leukemiceller uttalade subgruppsspecifika egenskaper: subgrupp #1 var berikad för hypoxirelaterade gener, subgrupp #2 för oxidativ fosforylering (OXPHOS), MYC/E2F-mål, fettsyrametabolism och mTORC1-signalering, medan subgrupp #4 visade negativ anrikning av hypoxi, apoptos, adipogenes och ROS-vägar. Det

är värt att notera att ett distinkt metaboliskt aktivt och proliferativt leukemiskt celltillstånd identifierades, kännetecknat av en CXCR4dim CD5bright transkriptionsfenotyp och koordinerad anrikning av MYC-mål, OXPHOS, mTORC1 och Bcr-signalering. Celler i "aktivt tillstånd" var mer förekommande i delmängderna #1 och #2 än delmängd #4. Dessa celler uppvisade en konserverad signatur, inklusive uppreglering av metaboliska och immunregulatorer (t.ex. ENO1, LDHA, LILRA4, LILRB4).

Marzia Palma (Stockholm) redovisade en pröva-

rinitierad, multicenter fas 1b/2-studie som utvärderade upprepade responsstyrda avbrott av ibrutinib (ibru) hos patienter med KLL som uppnådde åtminstone PR efter ≥ 6 månaders behandling. Behandlingen avbröts och återinsattes vid tidig asymptomatisk PD definierad enligt förspecifiserade kriterier. Fyrtionio patienter inkluderades; median första tid utan ibru

(OFF1) var 17 månader, med 73 % off >12 månader, 37 % >24 månader och 5 patienter >3 år. Av de 40 patienter som återupptog BTKi (ON1) fick 36 ibru och 4 zanubrutinib (på grund av försämrat status) och 39 svarade. Längre OFF1 var associerat med muterade IGHV gener (median 5,3 vs 1,2 år; HR 0,24), CR vid avbrott och längre tidigare ibru-exponering. ddPCR detekterade BTK-mutationer hos 7/36 patienter (19 %) vid pre-ON1 (5 med VAF 0,03–1,1; 2 med VAF 20–94). Vid BL/pre-OFF1 detekterades mutationer hos 2/7 patienter. Im-

munprofilering vid pre-OFF1, pre-ON1, pre-OFF2 och pre-ON2 visade fasberoende förändringar parallellt med sjukdomsbördan. Vid pre-ON1 ökade CD4a- och CD8a-T-cellantal, minnesundergrupper och immunkontrollpunktsuttryck signifikant jämfört med BL/pre-OFF1, och normaliserades delvis efter att behandlingen återupptogs. Plasmaproteomprofilering utförd vid pre-ibru (n=11), vid BL/pre-OFF1, vid 2 veckor, 3 månader, 6 månader, 12 månader under OFF1 och vid pre-ON1 bekräftade suppression av kanoniska BCR-responsiva kemokiner (t.ex.

CCL3 och CCL4) under ibru-behandling. Under OFF1 återgick de flesta behandlingsassocierade proteinförändringarna till nivåerna före ibru vid pre-ON1, även om vissa förblev ihållande förändrade. Sammantaget är responsstyrt upprepat avbrott i ibru genomförbart och säkert.

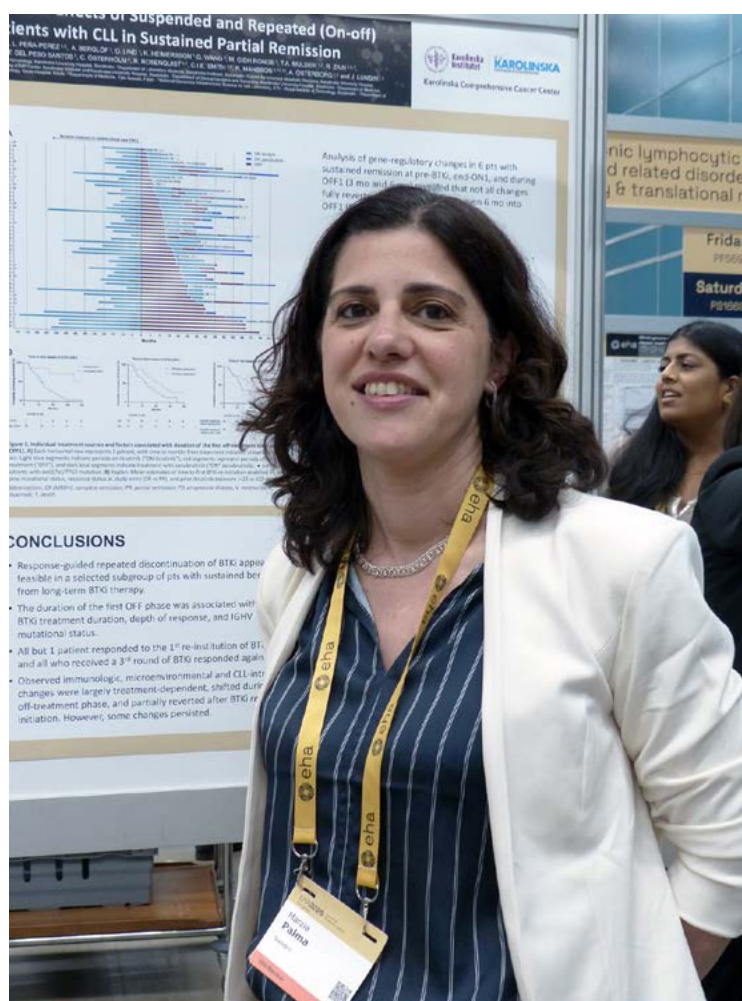
Lymfom

Antonios Balantinakis

(Aten/Stockholm)

har drivit en studie syftande till att jämföra överlevnaden mellan primär extranodal och enbart nodal sjukdom och utvärdera överlevnad per extranodal plats vid DLBCL i tidigt stadium (Ann Arbor stadium I-II). Bland de 3804 patienter som inkluderades i studien uppvisade

31 % (n=1170) extranodal sjukdom. Ingen signifikant skillnad i OS (5-års OS 69 vs. 71 %) observerades mellan patienter med extranodal och enbart nodal sjukdom, eller när grupperna jämfördes med justering för ålder vid diagnos, kön, stadium vid diagnos, Charlson Comorbidity Index, hälsoregion och -nivå. OS varierade dock avsevärt beroende på plats inom den extranodala gruppen. Bland de sex vanligaste områdena (tarm, mage, ben, huvud och hals, testikel och hud) uppvisade huden den sämsta prognosen (5-års OS 55 %), medan benengagemang var



associerat med de mest gynnsamma resultaten (5-års OS 77 %). Således är DLBCL i tidigt stadium en kliniskt mångfaldig grupp snarare än en enhetlig enhet.

Johanna Borg Bruchfeld (Stockholm) har studerat

överlevnad vid klassisk Hodgkins sjukdom. Kohorten inkluderade 2380 patienter i åldern 18–51 år, varav 1 229 (51,6 %) var män och 1 151 (48,4 %) var kvinnor. Medianuppföljningstiden var 10,2 år. Kvinnor med cHL hade en högre andel nodulär skleros subtyp (72,6 vs 59,1 %), lägre andel av avancerat sjukdomsstadium (52,8 vs 60,4 %) och högre utbildningsnivå (49 vs 36,7 % med ≥ 13 års utbildning) jämfört med män. Den cHL-specifika mortaliteten var signifikant lägre hos kvinnor i alla modeller. Premenopausala kvinnor med CHL har en överlevnadsfördel jämfört med män i motsvarande ålder, vilket endast delvis förklaras av skillnader i lymfom och patientkaraktistika. Ingen könsskillnad observerades hos patienter i åldern 52–99 år.

Torsten Dahlén (Stockholm) presenterade två arbeten om risker för infektion. Den första studien syftade till att kvantifiera den ökade risken för tuberkulos hos lymfompatienter jämfört med den allmänna befolkningen, karakterisera tidsmässiga trender i tuberkulosincidens

över diagnosperioder, och utveckla en riktad riskstratifieringsmatris baserad på födelsekohort och geografiskt ursprung för att identifiera högriskgrupper för screening före behandling. En rikstäckande kohort av 63782 lymfompatienter

diagnostiserade mellan 2002 och 2024 och 594957 matchade jämförelsepersoner i den allmänna befolkningen studerades. Under en total uppföljning på över 5,4 miljoner personår identifierades 256 TB-händelser bland lymfompatienter och 1158 händelser bland jämförelsepersoner. Incidensgraden var signifikant högre i lymfomkohorten, 62,7 per 100 000 personår, jämfört med 22,9 per 100 000 personår i den allmänna befolkningen. Lymfompatienter hade en signifikant högre risk för tuberkulos jämfört med jämförelsepopulationen, med en IRR på 2,74 (Asien > Sydamerika > Europa (icke-Nordiskt) > Sverige). Medan den totala incidensen av tuberkulos hos lymfompatienter

minskar, är den fortfarande nästan tre gånger högre än i den allmänna befolkningen. Resultaten tyder på att en universell screeningsstrategi är ineffektiv i miljöer med låg prevalens. Istället kan en riktad metod möjligen baserad på geografiskt ursprung och födelseår vara motiverad, där patienter från regioner med hög prevalens och äldre födelsekohorter prioriteras för att minska reaktiveringsrisken innan behandling påbörjas.



Torsten har även studerat en kohort inkluderade 59115 lymfomfall avseende hepatit B. Anmärkningsvärt är att 2-årsöverlevnaden förbättrades stadigt under studieperioden och ökade från 70,9 % under 2000–2004 till 81,3 % under 2020–2024. Kumulativ incidens (CIF) påvisade en signifikant högre HBV-börda hos lymfompatienter jämfört med matchade jämförelsepersoner under hela uppföljningsperioden. Bland behandlade patienter visade CIF, stratifierad efter diagnosperiod, utvecklingen av sent HBV-förvärv över tid. Justerat för ålder vid diagnos, kön och region var HR för sent HBV-förvärv i den konkurrerande riskmodellen 2,13. Denna landsomfattande studie visar alltså att lymfompatienter löper en dubbelt så hög risk att utveckla hepatit B med sen debut jämfört med den allmänna befolkningen. Medan den stadiga förbättringen av 2-årsöverlevnaden återspeglar framsteg inom lymfombehandling, belyser det ihållande och betydande gapet i HBV-risk behovet av långsiktig klinisk vaksamhet och potentiellt förlängd HBV-övervakning eller profylax långt bortom det initiala behandlingsfönstret, särskilt eftersom HBV-incidensen i den allmänna befolkningen minskar.

Karin Ekström Smedby presenterade **Joel**

Joelsson's (Stockholm) arbete med syfte att att fastställa risken för terapisorsakad myeloid neoplasm (t-MN) övergripande och med hög risk genom behandling/hantering av lymfom. Studien inkluderade 27694 lymfompatienter och 275473 jämförelsepersoner. Medianåldern vid lymfomdiagnos var 70 år, 57 % var män. Under en median uppföljningstid på 6,1 år hade 194 patienter drabbats av t-MN (median tid till t-MN 3,1 år) och 530 jämförelsepersoner hade en MN. Risken för t-MN var 4,7-faldigt ökad (HR 4,7) hos lymfompatienter jämfört med jämförelsepersoner, högst för aggressivt T-cellslymfom (HR 13,1). Behandlingsdata fanns tillgänglig för 24075 lymfompatienter hos vilka 185 t-MN inträffade (37 %, var högriskpatienter, 15 % var oklassificerbara). Standard CIT med alkylerande medel

+ antracyklin (dvs. R-CHOP) associerades med en 2,2-faldigt ökad risk för t-MN jämfört med watch-and-wait. Vid tillägg av etoposid observerades en 4,7-faldigt ökad risk. Intensiva behandlingar gav en 8-faldig risk. HR var mer uttalade för högrisk-t-MN, särskilt efter de mest intensiva behandlingarna. 6 % av patienterna behandlades med autolog stamcellstransplantation (ASCT) som konsolidering eller vid återfall, varefter 22 % av t-MN inträffade (N = 41, 22 högrisk). Få patienter behandlades med CAR-T (n = 66) med 2 t-MN under uppföljningen.

Zahra Haider (Stockholm) visade en pågående studie som syftar till att bedöma den diagnostiska prestandan hos plasmabaserad omfattande genomisk profilering hos 56 patienter med aggressivt diffust storcellslymfom (DLBCL) och utvärdera överensstämmelsen med paraffinbäddade tumörvävnadsbiopsier. Somatiska varianter detekterades hos 40/56 patienter (71,4 %), vilket klassificerade dem som ctDNA-positiva (ctDNA+). Bland ctDNA+-fallen identifierades 972 somatiska varianter med en median på 12 varianter per patient och en median VAF på 3 %. Fall i stadium I var signifikant associerade med ctDNA-negativitet (8/16 vs. 8/32 i stadium II–IV). I matchande vävnadsbiopsier detekterades somatiska varianter hos 54/56 patienter (96,4%) med median 15,5 varianter per patient och median VAF på 23,6%. Resultat hittills visar förväntade biologiska och tekniska kontraster mellan vävnads- och plasmasekvensering för diagnostisk profilering, trots att detekteringen av överlappande varianter över båda biopsityperna stöder nyttan av ctDNA



som ett komplementärt och minimalt invasivt verktyg för genomisk profilering i DLBCL.

Sara Harrysson (Stockholm) undersökning

syftade till att rapportera aktuella utfall för patienter med LBCL från primär-diagnos till första och efterföljande återfall, och utvärdera upptaget av nya behandlingar. I denna preliminära analys av 2259 patienter med LBCL var median-åldern vid diagnos 73 år, 60 % hade stadium III/IV-sjukdom och 42 % hade IPI ≥ 3 . De flesta patienter fick primär-behandling med botande avsikt (dvs. R-CHOP). Den totala svarsfrekvensen var 90 % (CR 73 och PR 17 %) och 9 % hade SD/PD. Tvåårig OS bland kurativt behandlade patienter var 78 % och 2-årig PFS var 69 %. Den kumulativa incidensen av R/R-sjukdom var 23 % efter fem år. De flesta återfall inträffade inom ett år från diagnos (72 %). Bland patienter med R/R-sjukdom (n=450) var 67 % äldre än 70 år (27 % >80 år). Sammantaget fick 57 % av R/R-patienterna aktiv andra linjens behandling. Tvåårig OS var 38 % och 2-årig PFS var 26 % för R/R-patienter. Utfallen varierade beroende på ålder, med 2-årig OS från 63 % hos patienter ≤ 60 år till 17 % hos patienter >80 år. Totalt behandlades 15 % av alla R/R-patienter med T-cellsaktiva behandlingar vid första eller senare återfall (CAR T n=53; bispecifika antikroppar n=16). De flesta patienter behandlades med CAR T i tredje linjen (47 %). Bland patienter med ett andra återfall (n=196) fick 40 % av patienterna ≤ 70 år

(28/70) CAR T, och endast 6 % av patienterna >70 år (8/126). Detta kan hos yngre patienter återspegla att CAR T var begränsad till tredje eller senare linjer under större delen av studieperioden.



Ragnhild Risebro (Uppsala) arbetar med att karakterisera den plasmaproteomiska profilen för cHL i jämförelse med friska kontroller och att identifiera proteinmönster associerade med närvaron eller frånvaron av ett inflammatoriskt svar. Resultaten visade tydliga förändringar i plasmaproteomet för cHL och dess inflammatoriska tillstånd med 675 signifikant differentiellt uttryckta proteiner. Med tanke på den stora mängden signifikanta resultat fokuserade man på proteinerna med högst statistisk signifikans. Förutom etablerade cHL-markörer som TARC, PD1, PDL1 och CD30, identifierades von Willebrand-faktor

och ATP-syntas-hämmaren ATP5IF1 som markant förhöjda över hela cHL-kohorten, medan CRTAC1-nivåerna var reducerade jämfört med HC. IL6 var förhöjt i plasma i båda subtyperna av cHL, men högre i den inflammatoriska subtypen. Den inflammatoriska cHL-subtypen kännetecknades av ökat uttryck av många immunmediatorer, bland dem proteiner associerade med ett antibakteriellt svar, inklusive LBP, CD14, DEFA1-DEFA1B och PLA2G2A. Däremot uppvisade den icke-inflammatoriska cHL-subtypen ingen eller minimal förhöjning av antibakteriella proteiner men uppvisade högre uttryck av immunsuppressiva molekyler VTCN1, CD83, FASLG och selektiv uppreglering av PLA2G7.

Rui Sun (Stockholm) har sökt bevis för hur HBV bidrar till B-cellslymfomgenes genom att karakterisera antigenreaktiviteten hos B-cellsreceptorer (BCR) uttryckta av dominanta maligna B-cellskloner i HBV-associerad DLBCL. En kohort av 348 DLBCL-

patienter (92 HBsAg+, 26,4%) analyserades. HBsAg+ och HBsAg-DLBCL uppvisade distinkt IGHV-genanvändning, med anrikning av IGHV1-69 och IGHV1-18 i HBsAg+ DLBCL. Båda grupperna uppvisade partisk användning av IGHV4-34, en gen som ofta associeras med autoreaktivitet och autoimmuna sjukdomar. Anti-HBV ELISA identifierade en delmängd av tumör-BCR som är reaktiva mot HBV-yt- och kärnantigener, vilket tyder på att HBV-deriverade antigener kan bidra till antigendrivna selektion under lymfomgenes. Dessutom uppvisade dessa BCR hög autoreaktivitet och polyreaktivitet mot ett brett spektrum av självantigener, inklusive DNA, insulin, cytokiner och autoimmunsjukdomsassocierade antigener. Dessa fynd tyder på att interaktion med flera antigenkällor kan ge BCR-medierad tillväxtfördelar till dominanta tumörkloner.

Hui Wan (Stockholm) presenterade tre postrar. Aktiverat PI3Kδ-syndrom (APDS), orsakat av PIK3CD- eller PIK3R1-mutationer i könsceller och kännetecknat av immunhyperaktivering och lymfoproliferation, representerar en unik mänsklig modell för att dissekera hur immundysreglering utvecklas till lymfom. Longitudinella perifera blod- och tumörprover som samlats in före lymfomdiagnos, vid diagnos och vid återfall från ett unikt informativt APDS-fall analyserades, som utvecklades från SLE till marginalzonslymfom. Maligna B-cellskloner identifierades inte bara i lymfoid vävnad utan även i perifert blod, och det är anmärkningsvärt att de maligna B-cellerna redan var detekterbara och expanderade före klinisk diagnos. Encellsanalyser avslöjade uttalad intratumoral heterogenitet, med tumör-B-celler som spände över minst fyra fenotypiska tillstånd: prolifererande B-cellsliknande, germinalcenterliknande, minnes-B-cellsliknande och plasmalikhande populationer, och de förekom i olika vävnader. Det är värt att notera att tre av fyra maligna subgrupper uppvisade lågt eller frånvarande CD20-uttryck, vilket ger en potentiell förklaring till behandlingsmisslyckanden med rituximab. Genomiska analyser identifierade samarbetande mutationer, inklusive TET2 och BRWD3, vilket tyder på stegvis förvärv av onkogen händelser.

Studie 2 analyserade somatiska mutationer från 929 parade tumör-normala WGS-prover över sex B-cells maligniteter; KLL, MCL, Burkitts lymfom, FL, DLBCL och multipelt myelom. Mutationssignaturer extraherades de novo över enkelbassubstitutioner (SBS), dublettbas substitutioner (DBS), insertioner/deletioner (ID) och kataegishändelser (klustrade

mutationer). Studien identifierade 16 SBS-, fyra DBS-, tre ID- och tre kataegissignaturer, som representerar mutationsprocesser associerade med åldrande, defekt DNA-skaderespons och reparation, och lymfoidspecifika processer kopplade till aktiveringsinducerat cytidindeaminas (AID) och DNA-polymeras eta (POLH). Temporala analyser indikerar att de flesta mutationsprocesser förvärvades tidigt under tumörutvecklingen, med en defekt mismatch-reparationssignatur särskilt berikad i fall med tidig debut. Det är värt att notera att förhöjd aktiveringsinducerad deaminas (AID)-driven mutationsprocess företrädesvis är berikad i aggressiva subgrupper och korrelerade med negativa kliniska utfall.

I arbete 3 utfördes encellig RNA-sekvensering (scRNA-seq) och encellig B-cellsreceptorsekvensering (scBCR-seq), samt helgenomsekvensering (WGS) på 20 longitudinella prover insamlade vid diagnos och/eller återfall från 11 MCL-patienter. Betydande intra-tumörheterogenitet observerades vid diagnos, med flera maligna subkloner som samexisterade inom enskilda patienter, vilket potentiellt bidrog till begränsad terapeutisk effekt. Longitudinella analyser visade patientspecifika evolutionära banor under progression. Kvarvarande eller vilande tumörceller som finns vid diagnos kan förvärva nya mutationer och kopienummervariationer, såsom TP53-deletion och CDKN2A-mutationer, och/eller migrera till gynnsamma mikromiljöer för expansion, vilket i slutändan driver sjukdomsåterfall. Det är värt att notera att CD70-CD27-interaktioner mellan MCL-celler och T-cellsundergrupper framträdde som en potentiell mekanism för tumör-immun-överhörning och ett kandidat terapeutiskt mål vid återfallande MCL.

Fredrika Wannberg (Stockholm) önskar finna sätt att tidigt åtskilja lymfom från icke-maligna tillstånd och andra cancerformer, vilket fortfarande är kliniskt utmanande, särskilt hos patienter som uppvisar ospecifika symtom. Blodbaserad proteomisk profilering i kombination med maskininlärning har potential att förbättra diagnostisk stratifiering i denna utmanande och heterogena patientpopulation. Totalt 456 patienter som remitterades till Diagnostiskt Centrum, Danderyds sjukhus, på grund av ospecifika symtom och/eller tecken på cancer inkluderades och provtogs före diagnostisk utredning. Plasmanivåerna av 1463 proteiner mättes. Femtiotre proteiner var uppreglerade vid lymfom, och ett var nedreglerat jämfört med kontrollgruppen. Den slutliga multivariabla modellen inkluderade

29 proteiner och visade stark åtskillnad mellan lymfom och kontrollgruppen, och uppnådde en area under ROC-kurvan (AUC) på 0,98. Lymfomfall förblev separerbara jämfört med alla kontroller kombinerade (n=432), såväl som mellan stratifierade kontrollundergrupper, inklusive autoimmuna (n=55, AUC=0,98), infektiösa (n=32, AUC=0,98), inflammatoriska (n=19, AUC=1), andra cancerformer (n=136, AUC=0,97), andra sjukdomar (n=49, AUC=1) och symtomatiska patienter utan en definitiv diagnos (n=141, AUC=0,99). Flera av de identifierade proteinerna är väl etablerade vid hematologiska maligniteter.

Filippa Wikström's (Lund) studie syftade till att undersöka rollen av infiltrerande T-lymfocyt-subgrupper i relation till kliniska utfall och att identifiera nya biomarkörer för bättre patientstratifiering vid DLBCL genom att koppla T-cellsinfiltration och rumslik organisation av tumörens immunmikromiljö till genetiska faktorer och utfall. 365 patienter diagnostiserade med DLBCL-NOS valdes ut för analys. Multiplex immunofluorescens visade att T-cellsinfiltration uppvisade stor variation mellan patienter. Övervakad klusterbildning av immuncellsfrekvenser identifierade sex tumörimmun mikromiljö (TIME) subtyper, var och en associerad med distinkta totala överlevnadsresultat. De B-cellsrika, immunfattiga tumörerna var associerade med sämre resultat, medan de B-cellsfattiga, CD8+ T-cellsrika tumörerna var associerade med överlägsna resultat och presterade bättre än andra immunrika B-cellsfattiga TIME-subtyper. Differentiell genuttrycksanalys avslöjade uppreglerade gener kopplade till B-cellerna i den B-cellsrika, immunfattiga TIME, inklusive BRCA1, NASP, MYBL2, HELLS, BIRC5 och HMGA1. Spatial analys karakteriserade TIMEs ytterligare och avslöjade skillnader i celllokalisering. Tumörimmun mikromiljö förenad med dålig prognos kännetecknades av dysfunktionell T-cellsorganisation, förändrade T-cell-tumörinteraktioner och unika genuttrycksmönster, vilket framhåller den spatiala immunarkitekturen som en lovande biomarkör för att förbättra patientstratifieringen utöver nuvarande modeller.

Mastocytos

Tetsuichi Yoshizato (Stockholm) belyste det cellulära ursprunget och den tidsmässiga ordningen för förvärv av somatiska mutationer vid SM, och fastställde hur dessa faktorer bidrar till den kliniska skillnaden mellan ISM och AdvSM. WES karakterise-

rade omfattande mutationslandskapet hos MC och, förutom KIT och andra kända myeloida drivande gener, identifierade inga ytterligare återkommande drivande mutationer i vare sig ISM eller AdvSM. AdvSM innehöll signifikant fler icke-synonyma mutationer än ISM och uppvisade större totalt klonalt engagemang. Fylogenetisk analys baserad på WES-data i MC, BMMNC och T-celler visade att KIT-mutationer i stor utsträckning var begränsade till MC vid ISM, medan AdvSM-patienter uppvisade omfattande delning av mutationer mellan MC och BMMNC, vilket överensstämmer med en gemensam förfadersklon. Med hjälp av känslig ddPCR i renade HSPC-fraktioner detekterades KIT D816V i HSPC i alla AdvSM-fall och ungefär en tredjedel av ISM-patienterna, vilket indikerar att i AdvSM och åtminstone i vissa av ISM har sjukdomen sitt ursprung i HSPC-kompartimentet. KIT D816V representerade den initierande mutationen i 73 % av ISM-fallen. Vid AdvSM förvärvades KIT D816V ofta som en sekundär händelse efter andra myeloida mutationer som tidigare beskrivits. Således kan både ISM och AdvSM ha sitt ursprung i HSPC-kompartiment, och sjukdomens svårighetsgrad bestäms inte av den tidsmässiga ordningen för KIT D816V-förvärv utan av närvaron av ytterligare drivande mutationer som ger proliferativ fördel inom HSPC.

MDS

Matilda Kjellander Kynning (Stockholm) redogjorde för TET2-mutationen vid KMML, den vanligaste mutationen, som är associerad med en längre total överlevnad, särskilt multihit-TET2MT. Övervakad klustring av exomsekvenseringsdata avslöjade två mutationskluster som till stor del drivs av TET2MT. Inga nya drivande mutationer hittades. Övervakad klustring av DNA-metylerings- β -värden gav två tydliga kluster med djupgående hypermetylering i ett kluster, starkt överlappande med mutationskluster, vilket innebär att mönstret av hypermetylering till stor del drivs av TET2MT, och det hypermetylerade klustret var också associerade med förlängd överlevnad, högre hemoglobin och lägre LDH. Inom hypermetylerade DNA-regioner i TET2MT-klustret var Hallmark Inflammatory Response-genupsättningen signifikant berikad. Det fanns också en signifikant hypermetylering i förstärkarregioner i TET2MT-klustret. Med hjälp av RNA-sekvenseringsdata från samma prov visades att gener som regleras av de hypermetylerade förstärkarna tillhör inflammatoriska genupsättningar. Studier av kromatintillstånd över hela genomet

visade att Hallmark Inflammatory Response-genuppsättningen var signifikant överrepresenterad igenomiska regioner som skiftar från ett aktivt kromatintillstånd i TET2WT till ett nedreglerat tillstånd i TET2MT. Dessa data antyder att TET2MT leder till ett specifikt epigenetiskt mönster vid KMML genom att undertrycka inflammatoriskt svar och därmed göra TET2MT-benmärgen mer motståndskraftig mot kronisk inflammation.

Sadaf Fazeli (Stockholm) har studerat benmärgs-

makrofager som kan lokaliseras i centrum av multierytroblastiska nischer som kallas erytroblastiska öar (EBI), där de stöder erytroblasthemoglobinisering, proliferation och enukleation. Arbetet undersökte fenotypen och den funktionella kapaciteten hos humana EBI-makrofager (EBI-M) under fysiologiska förhållanden och i MDS drivna av somatiska SF3B1-mutationer (MDS-SF3B1). I motsats till alla bedömda monocytpopulationer var EBI-M mycket positiva för ytmärkörerna MRC2 och VCAM1 och uppvisade ett skyddande anti-ferroptosprogram. Jämförelse av EBI-M med EBI-liknande MDM, traditionellt använt som en human EBI-fenotypmodell, avslöjade ett distinkt cellkompartiment med bibehållen immunreglerande förmåga (t.ex.



saknade viktiga MDM-molekyler AKR1C3/NDRG1 och uttryckte högt MHC klass II/CD74, bland andra). EBI-M var märkbart morfologiskt förändrade i MDS-SF3B1, med en markant järnavlagringsansamling som saknades i både friska EBI-M och EBI-liknande MDM. Detta avvikande tillstånd åtföljdes av markant uppreglering av järnmetabolismvägar i EBI-M såväl som i CD14+CD163+CD169+(CD68+/-) monocyter, vilket belyser ett flöde av aktiv differentiering från monocytprecursorer till EBI-M under anemi.

Alla MDS-cellsgrupper speglade BM SF3B1-mutationsbördan, inklusive MDM, MDS-monocyten och makrofagproteomet var globalt nedsatt, inklusive brist på järntransportören ABCB7 och MAP2K6, uppströms kinas till den viktigaste immunregulatorn MAPK p38α. Potentiellt associerat med detta faktum korspolariserades proinflammatoriska MDM i MDS unikt till antiinflammatoriska fenotyper trots höga IFN-γ-titrar, vilket inte förekom hos friska MDM. Arbetet belyser en potentiell roll för klonalt övertagande av EBI-M-kompartiment för att främja ett redan allvarligt anemiskt tillstånd.

MPN

Anna Ravn-Landtblom (Stock-

holm) identifierade 3234 patienter med ET diagnostiserade 2008-2021. Medianåldern vid diagnos var 69 år, 63 % var JAK2-muterade. Inom de 10 åren före diagnosen hade 16 % en blödningshändelse och 21 % en trombotisk händelse. Enligt reviderad IPSET-trombos var 71 % av patienterna medel- eller högrisk vid diagnos. Medianuppföljningstiden från diagnos var 6,5 år. Uppskattad mediantid från diagnos till första cytoreduktiva behandling var 3 månader,

och 90 % av patienterna uppskattades ha fått cytoreduktiv behandling inom 12 år från diagnos. HU användes som första cytoreduktiva läkemedel hos 90 %, medan 8 % fick interferon, 1,5 % anagrelid och 0,3 % busulfan. En andra behandling påbörjades hos 16 %, varav HU gavs till 19 %, interferon 26 %, anagrelid 37 % och busulfan 20 %. Bland de 793 patienterna med mycket låg och låg risk vid diagnos behandlades 40 % med cytoreduktiv behandling innan de bytte till hög-/medelriskgrupp. Uppskattad mediantid från diagnos till eventuell komplikation var 8 år. Uppskattad kumulativ incidensandel under 12 år var för trombos 29 %, blödning 36 %, MF 5 %, AML 4 %, MDS 4 % och hudcancer 10 %. 60 % av patienterna förväntas drabbas av minst en komplikation inom 12 år. Den uppskattade medianöverlevnaden var 12,1 år. Resultaten av denna studie belyser ett behov av innovativa behandlingar, eftersom behandlingsalternativen idag är begränsade och komplikationer är vanliga.

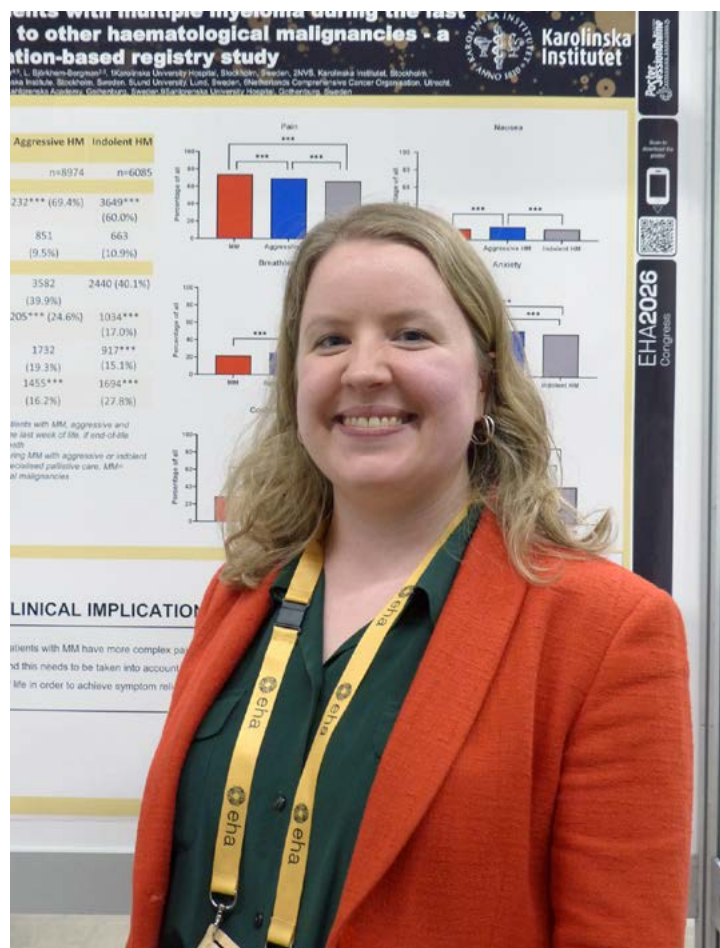
Stefan Scheduling (Lund) har etablerat en humaniserad MF-modell genom att transplantera trombopoetin (THPO)-överuttryckande humana benmärgs-(BM) CD34+-celler till humaniserade BM-vävnader etablerade i immunbristfälliga NSG-möss. Kulturexpanderade humana BM-stromala celler injicerades subkutant i NSG-möss för att generera humana benmärgsvävnader (huOs-sicles). Efter 7–8 veckor injicerades CD34 β BM-celler transducerade med THPO-GFP eller GFP-kontrolllentivirus intraossiskt (i.o.) efter subletal bestrålning. Ossiklarna skördades efter 4–10 veckor. THPO-överuttryck i CD34 BM-celler utvärderades först *in vitro*, vilket visade förbättrad CD41 α β CD42b β megakaryocytisk differentiering oberoende av exogen THPO. *In vivo* inducerade transplan-

tation av THPO-överuttryckande CD34 β -celler progressiv retikulinfibros i ossiklarna, benämnda HuMF-osiklar. Fibros kunde inte detekteras vid vecka 4 men blev framträdande vid vecka 5–6 och var stabil vid vecka 8 (median grad 2 i THPO-gruppen jämfört med grad 0 i kontrollgruppen). CD56+-osteoprogenitorer och SPP1/OPN-uttryck var markant uppreglerade i huMF-osiklarna, och detta validerades i BM-biopsier från patienter med primär MF. Funktionellt dämpade *in vivo* anti-SPP1-behandling myeloid skevhet, minskade megakaryocytfrekvensen och klustringen och minskade fibros i 8-veckors HuMF-osiklarna. En trend mot minskat humant cellinnehåll och benare i mjälten observerades. Denna humaniserade plattform tillhandahåller således en translationellt relevant modell för att dissekera mikromiljödriven MF-patogenes och utvärdera riktade terapier.

Myelom/MGUS

Emma Freij (Stockholm) berättade om en studie av data från Svenska registret för palliativ vård om myelompatienter som avlidit mellan 2011–2023. Patienterna delades in i tre grupper: MM (n=4310), aggressiv hematologisk malignitet (HM, n=8974)

och indolent HM (n=6085). Symtom och symtomlindring under den sista levnadsveckan analyserades och jämfördes mellan de tre grupperna. Smärta är mer förekommande hos patienter med MM jämfört med aggressiv och indolent HM och mindre sannolik att lindras helt. Patienter med aggressiv HM dog oftare i sjukhusmiljö, och hade mer frekvent haft



samtal i livets slutskede jämfört med patienter med indolent HM eller MM. Andra symptom som illamående, rosslig andning, oro och konfusion skiljer sig också mellan grupperna. Framtida forskning bör undersöka hur man bäst hanterat de komplexa smärtbehoven hos myelompatienter, och hur man uppnår snabb palliativ vård och samtal i livets slutskede för alla patienter.

Ingrid Glimelius (Uppsala) har kvantifierat sjukvårdsbördan av infektioner vid MM och KLL genom att utvärdera sjukhusbesök och längden på vårdtider. Totalt inkluderades 8532 (MM) respektive 7234 (KLL) patienter i analysen. De flesta var män (MM 57 %; KLL 62 %) med en medianålder på 71 år. Patienterna följdes upp i median 3,3 respektive 4,8 år. Anamnes på sekundär vårdinfektion ≤ 10 år före MM- eller KLL-diagnos bekräftades hos 36 respektive 30 % av patienterna. Under uppföljningsperioden hade 49 % (MM) respektive 30 % (KLL) av patienterna ≥ 2 sekundära vårdinfektioner. Minst en antiinfektionsbehandling registrerades för 63 % (MM) och 68 % (KLL) av patienterna, varav 76 % respektive 39 % fick antiinfektös profylax vid uppföljning. Av de som inlagdes på sjukhus med infektioner (MM 71 %/ KLL 60 %) var vårdtiden >3 dagar hos 71 respektive 66 % av patienterna. Patienter med en sekundär vårdinfektion under det första året efter diagnos uppvisade signifikant fler besök på slutenvård/öppenvård än de som inte fick det.

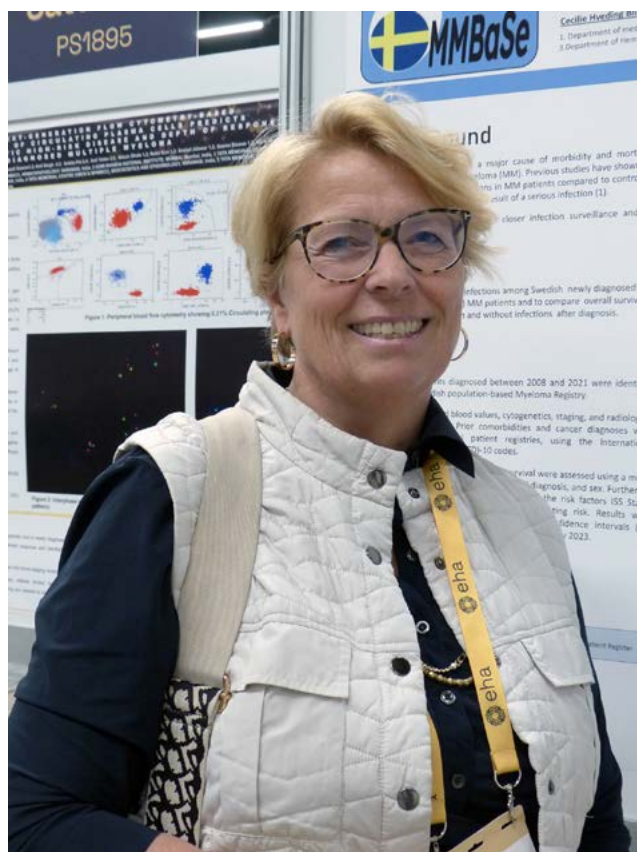
Malin Hultcrantz (New York) har fortsatt studier av smouldering multipelt myelom (SMM). Under de senaste 10–15 åren har diagnoskriterierna för SMM och MM utvecklats och tidiga interventionsstudier har försökt förbättra det långsiktiga resultatet vid SMM. Emellertid är samtida populationsbaserade data om långsiktiga överlevnadstrender fortfarande begränsade. Ur register identifierades 2007 individer med SMM, 1108 män och 899 kvinnor och medianåldern var 73 år. Totalt 19720 matchade kontroller identifierades och inkluderades. Medianuppföljningen i SMM-kohorten var 4,4 år. Median OS hos individer med SMM var 7,2 år. Medianöverlevnaden för individer med SMM under 60 år uppnåddes inte, den var 6,5 år hos individer i åldern 70–79 år och 3,5 år för de

som var 80 år eller äldre. Relativ överlevnadsratio (RSR) minskade signifikant hos SMM-patienter, särskilt 10 och 15 år efter diagnos, med den mest uttalade minskningen observerad i de äldre åldersgrupperna, 70–79 och över 80 år. RSR var likartad hos män och kvinnor. RSR förbättrades markant över tid. 5-års RSR förbättrades från 0,59 till 0,81, 10-års RSR från 0,31 till 0,62 och 15-års RSR från 0,18 till 0,48 hos SMM-patienter som diagnostiserades 2018 jämfört med de som diagnostiserades 2008. Emellertid kvarstod en betydande övermortalitet i de äldre åldersgrupperna under de senaste kalenderperioderna. Under studieperioden progredierade 794 individer med SMM till MM. Den vanligaste dödsorsaken var MM. Risken för dödsfall på grund av infektioner var också signifikant ökad, HR 2,73. Risken för dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdomar var också ökad, HR 1,66, medan risken för dödsfall på grund av solida tumörer inte var signifikant ökad, HR 1,16.



Cecilie Hveding Blimark (Göteborg) har identifierat

riskfaktorer för infektioner bland svenska nydiagnostiserade (ND) MM-patienter som ej var lämpliga för transplantation (TIE), och jämfört den totala överlevnaden mellan grupperna med och utan infektioner efter diagnos. Bakgrunden till studien är tidigare data som visat att 1/3 av de patienter som dör inom ett år från diagnos dör av infektion. 6456 TIE MM-patienter inkluderades, varav 4216 hade minst 1 infektion efter diagnos. Patienter med infektioner hade tecken på mer avancerad sjukdom såsom förhöjt LDH, ISS/R-ISS-stadium och cytogenetisk deletion 17p. Inga skillnader hittades i Charlsons komorbiditetsindex, skelettsjukdom eller hyperkalcemi. Vid analys av specifika riskfaktorer i patientens historia var hjärtsvikt (HR=1,71), kronisk lungsjukdom (HR=1,65) och kronisk njursjukdom (HR=1,63) associerade med en ökad risk för infektioner. Tidigare



cancer eller autoimmun sjukdom ökade inte risken

för infektioner efter MM-diagnos. Den totala överlevnaden minskade för patienter med infektioner jämfört med de utan (HR=4,15). I denna stora populationsbaserade studie kännetecknades alltså individer som utvecklade infektioner primärt av indikatorer på hög tumörbörda vid diagnos. Dessutom identifierades specifika riskfaktorer för infektion som förhöjt sjukdomsstadium vid diagnos, hjärtsvikt och kronisk njur- eller lungsjukdom i patientens tidigare anamnes. De identifierade riskfaktorerna kan underlätta tidig upptäckt av patienter med högre risk för infektion och vägleda personliga profylaktiska strategier hos MM-patienter, vilket potentiellt kan förbättra överlevnaden i denna patientgrupp.

Vincent Luong (Stockholm) rapporterade 53

patienter med plasma-cellsleukemi, 49 % var män och medianåldern vid pPCL-diagnos var 70 år. Medianuppföljningstiden från pPCL-diagnos var 18 månader, och 57 % av patienterna hade ISS stadium III. Cytogenetiska riskprofiler fanns tillgängliga för 28 patienter, varav 23 var högriskpatienter (82 %). Median-PFS (mPFS) för hela kohorten var 11 månader, median-OS var 25 månader. Patienter som exponerats för anti-CD38 mAb under första behandlingsåret (n=21) hade en mPFS på 28 månader och mOS på 39 månader. Bland patienter som inte exponerats (n=32) var mPFS 11



månader och mOS 16 månader. Från 6-månadersgränsen hade patienter som levde och var progressionsfria och fortsatte med autolog HSCT (n=18) en mPFS på 22 månader och mOS på 51 månader. Däremot hade patienter som inte genomgick HSCT vid 6-månadersgränsen (n=13) en mPFS och mOS på 7,5 respektive 44 månader. Allogena HSCT-patienter (n=7) hade en mPFS på 21,3 månader, medan mOS inte uppnåddes från 6-månadersgränsen. Univariat analys av 1L indikerar att cirkulerande plasmaceller $\geq 20\%$ och njursvikt var associerade med dålig PFS, medan diagnos efter 2018, HSCT, allogen HSCT, anti-CD38 mAb, IMiD och kvadrupletbehandling var associerade med förbättrad PFS. En multivariabel modell tyder på att IMiD-behandling och HSCT är oberoende prognostiska markörer.

Sæmundur Rögnvaldsson's (Göteborg) arbete syftade till att fastställa sambandet mellan fetma och utveckling och progression av MGUS i en populationsbaserad screeningstudie med longitudinell uppföljning. Av de 75422 deltagarna som screenades i den isländska iStopMM-studien hade 39633 deltagare minst ett registrerat BMI, varav 2616 (6,6 %) deltagare hade ett M-protein. Av dessa deltagare hade 1767 longitudinella diagnostiska data och inkluderades

i progressionsanalysen. Fetma var associerad med ett 1,33-faldigt ökat odds för att ha MGUS. Fetma var en riskfaktor för MGUS oberoende av

annan metabolisk störning. Den efterföljande prospektiva longitudinella uppföljningsstudien identifierade fetma som en riskfaktor för MGUS-progression. Slutligen visades hur minskande BMI var associerat med en förändring i M-proteinbanan. Dessa fynd indikerar att fetma är en oberoende och, viktigast av allt, en modifierbar riskfaktor för MGUS och dess utveckling till MM.

Ingigerdur Sverrisdottir (Göteborg) har undersökt risken för progression från MGUS till MM- och AL-amyloidosis hos kvinnor och män med MGUS och utvärderat riskfaktorer för

progression. Deltagarna identifierades med hjälp av den danska lymfoidcancerforskningens (DALY-CARE) dataresurs, som innehåller data om alla danska vuxna registrerade med en lymfoid cancer eller dess föregångare från 2002 till 2024. Totalt inkluderades 10523 individer med MGUS, 5412 (51,4 %) var män, med en medianålder på 72 år. Den

vanligaste M-proteinisotypen var IgG. Män hade en statistiskt signifikant högre M-proteinnivå (2,4 g/L) än kvinnor (1,9 g/L). I denna stora populationsbaserade studie av individer med MGUS noterades



ingen skillnad i risk för progression till myelom eller amyloidos mellan könen. Män har högre MGUS-prevalens och verkar vara mer benägna att dö av andra orsaker. Dessa resultat indikerar att den högre incidensen av MM hos män härrör från en högre incidens av MGUS snarare än en ökad risk för progression från MGUS.

NK celler

Safa Bazaz (Stockholm) arbetar med VY-UC som är en förenklad, trans-verkande allo-evasionstrategi baserad på sterisk immunavskärmning. I denna studie utvärderades VY-UC i stringenta HLA-mismatchade PBMC-provokationsxenograftmodeller. Vy-UC består av en membranbunden anti-humant CD45 VHH som engagerar CD45 på värdleukocyter i trans, vilket skapar en lokal sterisk barriär utformad för att begränsa immunsynapsbildning och immunmedierad clearance utan att kräva HLA-störning. I en persistensmiljö fick NSG-tg(hu-IL15)-möss (N=12) humana PBMC följt av omodifierade NK- eller VY-UC-konstruerade NK-celler och tilldelades fyra experimentgrupper. Hälften av mössen avlivades på dag 4 och den återstående hälften på dag 21 för vävnadsskörd och analys. För att bedöma den terapeutiska relevansen under immunavstötningstryck användes en leukemi-immunavstöttningsmodell med fyra experimentgrupper. Djuren fick Nalm6-Luc på dag 0, PBMC på dag 3 och CAR-NK, VY-UC CAR-NK, CAR-T eller VY-UC CAR-T på dag 6. Tidig biodistribution var jämförbar mellan grupperna. VY-UC gav dock en signifikant fördel med sen persistens. VY-UC NK-celler förblev lättdetekterbara i mjälte, blod, lever och benmärg, medan kontroll-NK-celler var odetekterbara i de studerade vävnaderna. I leukemi-immunavstöttningsmodellen ökade VY-UC CAR-NK-persistensen 15–20 gånger i vävnaderna

vid dag 21. Medianpersistensen ökade från 0 % mot 33 % i mjälte, 0 till 29 % i blod, 1–2 % till 40 % i lever och benmärg med 5 % till 40 % för CAR-NK jämfört med VY-UC CAR-NK. VY-UC förbättrade på liknande sätt CAR-T-cellpersistensen. Tillsammans etablerar dessa data VY-UC som en modulär, enstegs immunologisk strategi som avsevärt förbättrar hållbarheten hos standard NK-cellsterapier. Denna metod utvecklas för närvarande i en första klinisk prövning på människor hos patienter med penta-refraktärt multipelt myelom.

Didem Cakirsoy Akyoney (Stockholm) har intresserat sig för NK-celler som konstruerades med en logisk styrd CAR-krets bestående av en NKG2A-baserad hämmande CAR och en andra generations CAR som känner igen TAA-1. Membranbundna nyttolastmoduler länkades genom konstruerade klyvningssubstrat som svarar på granzyme-B eller caspase-3 med begränsad eller ingen promiskuitet, vilket utnyttjade proteasaktivitetsanrikning begränsad vid den immunologiska synapsen. Dubbelinångs logisk styrning kopplade TAA-1-igenkänning till snabb, proteasberoende nyttolastfrisättning begränsad till antigenpositiva synapser med minimal bakgrund under antigennegativa förhållanden. Proteasstyrda kretsar uppvisade ett stringent engagemangsberoende och syntetiska klyvningsmotiv ökade räckvidd och signaldiskriminering. Viktigt var att frigjorda bispecifika engagerare medierade sekundär aktivering observerad genom time-lapse cytotoxicitet, ökade måldödning och uppvisade en programmerbar kaskad bortom CAR-engagemang. Denna strategi visar lovande resultat som ett kontrollerbart och anpassningsbart system för potentiella riktade terapeutiska tillämpningar.

Red.

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 lever-sjukdom 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: 22.05.2025. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08 697 20 00, www.sobi.se.

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

PP-32620 April 2026 © 2026 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved.
Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Doptelet®
(avatrombopag) tablets

 **sobi**