

Fortbildningsdagarna i Umeå bjöd på fullspäckat och högkvalitativt program

Årets nationella fortbildningsdagar i hematologi arrangerades i ett mestadels soligt och höstvackert Umeå. Deltagarna bjöds ännu en gång på ett fullmatat program och för andra året i rad deltog även hematologisjuksköterskor. Omkring hälften av föreläsningarna var gemensamma för läkare och sjuksköterskor. Mötet ägde rum på konferenslokalen Väven alldeles intill älven. Lokalt ansvarig i år var Cecilia Isaksson, överläkare och hematolog vid Norrlands universitetssjukhus. Här refereras 2018 års Fortbildningsdagar av **Tove Wästerlid**, ST-läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Arets fullspäckade program inleddes med en session med titeln ”Best of EHA”. Här presenterades en sammanfattning om olika områden från European Haematology Associations årliga konferens, som i år arrangerades i Stockholm i juni. Förste talare var professor

och överläkare Gunilla Enblad, verksam vid Onkologiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Som huvudprövare för en av de första kliniska studierna på CART i Sverige var hon inbjuden för att sammanställa det senaste kring denna nya immunologiska behandling, CAR T-cells-



behandling använder sig av en chimär antigenreceptor (CAR) som man sätter in i en T-cell. Denna T-cell känner sedan igen antigen på tumörceller och kan då angripa och döda tumörcellen. Gunilla Enblad konstaterade att intresset för CAR-T-behandling var stort på EHA. Det hölls ett flertal seminarier och symposier som kretsade kring hur denna lovande nya terapiform ska göra sitt intåg i Europa, och Sverige.

Gunilla Enblad bjöd på en utmärkt sammanfattning av nuvarande kunskapsläge där CAR-T-celler hittills visat lovande behandlingsresultat för patienter med refraktär/recidiverande akut lymfatisk leukemi (ALL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). För närvarande är två olika CAR-T-celler, båda riktade mot ytantigenet CD19 på B-celler, godkända för användning på patienter med recidiverande/refraktära DLBCL och ALL. Upparbetning av

struktur och system för att kunna införa behandlingen på sjukhus i Sverige pågår, och fas 3-studier ska startas både i Uppsala/Lund och vid Karolinska Universitetssjukhuset förhoppningsvis under hösten. Avslutningsvis nämnde hon nya CAR-T-varianter där CAR-T-cellerna istället är riktade mot B-cell maturation antigen (BCMA) som uttrycks på myelomceller, som också visar goda behandlingsresultat för patienter med refraktära myelom. Sannolikt kommer patienter med myelom att bli nästa patientgrupp för vilken behandling med CAR-T-celler kan bli aktuell.

NYA RÖN OM MYELOM

Gunilla Enblad lämnade således smidigt över till näste talare som var Bo Björkstrand, överläkare och chef för myelomsektionen på Karolinska Universitetssjukhuset. Bo Björkstrand rapporterade om nya rön kring myelom och berättade om ett flertal kliniska studier som rapporterats på årets EHA. Flera studier har undersökt tillägg av CD38-antikroppen daratumumab. Bland annat har ALCYONE-studien visat längre progressionsfri överlevnad med tillägg av daratumumab till primärbehandling med bortezomib, melfalan och prednisolon. Bo Björkstrand poängterade dock svårigheterna med att dra alltför stora växlar från dylika studier då tillägg av daratumumab ofta ges under längre tid som underhållsbehandling, varför jämförelsen med sedvanliga cytostatikaregimer, som endast ges under en kortare period, inte blir helt rättvis.

Sist ut i denna session var Lovisa Wennström, hematolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som hade som uppdrag att sammanfatta nyheter inom det myeloida fältet från EHA. Även Lovisa Wennström nämnde CAR-T, då det på EHA presenterades ett första patientfall där komplett remission hos en patient med refraktär akut myeloisk leukemi (AML) uppnåts med hjälp av CAR-T-celler riktade mot ytantigenen CD33 och CLL1. Hon fokuserade sedan på nyheter kring riktade läkemedel mot mutationer i IDH1 och IDH2 vid AML. Muterad IDH1 och -2 leder till hypermetylering, vilket hindrar differentiering av hematopoetiska stamceller. Förekomst av dessa mutationer är associerat med negativ prognos. Båda mutationerna har varit föremål för målinriktad terapi, dels med hjälp av enasidenib, en IDH2-inhiberare, och dels med ivosidenib, en IDH1-blockerare. Båda dessa läkemedel är numera godkända av FDA och ger som singelterapi remission i cirka 20 procent av fallen. Biverkningar inkluderar differentieringssyndrom, och vid användning av enasidenib noteras även hyperbilirubinemi. Vidare redovisade Lovisa Wennström studier med dessa preparat i kombination med andra läkemedel såsom azacytidine, och sannolikt är det som del av en kombinationsbehandling vi kommer se dessa preparat på kliniken i framtiden.

GÄSTFÖRELÄSNING OM MYELOFIBROS

Senare på onsdagen fortsatte programmet traditionsenligt med en inbjuden internationell talare. I år var det Nicolaus Kröger, professor vid transplantationsenheten vid Hamburgs Universitetssjukhus i Tyskland. Kröger bjöd på en sammanfattning av dagens läge gällande allogen stamcells-



transplantation vid myelofibros. Fokus låg på hur vi kan optimera resultaten vid allogen stamcellstransplantation hos patienter med myelofibros genom bättre förbehandling, optimerad konditionering samt bättre sätt att undersöka patienter efter transplantation för att så snart som möjligt upptäcka eventuella recidiv. Han började med att gå igenom för vilka patienter med myelofibros allogen stamcellstransplantation kan bli aktuell och belyste inverkan av drivande mutationer som JAK2V617F, MPL och CALR på prognos. Patienter med CALR-mutation har bäst överlevnad, följt av patienter vars myelofibros drivs av MPL. Sämre går det för patienter med JAK2-mutation, och överlevnaden är allra lägst för så kallade trippelnegativa patienter som inte bär på

någon av dessa mutationer. För närvarande delas patienter in i olika riskgrupper med hjälp av prognosystem såsom IPSS och DIPSS. Patienter som är 70 år eller yngre som enligt dessa klassificeras som intermediär riskgrupp två eller högre kan alla vara aktuella för allo-SCT, om deras övriga tillstånd så tillåter.

Med tanke på den påtagligt sämre överlevnaden för trippelnegativa patienter och patienter med högriskmutationer såsom ASXL1 bör patienter med dessa karakteristika övervägas för allogen stamcellstransplantation redan vid en riskscore på intermediär-1 om de är 65 år eller yngre. För att optimera patienterna inför transplantation lyfte Kröger bland annat förbehandling med JAK2-inhibitorn ruxoliti-



nib. Behandling med ruxolitinib ger reduktion av splenomegali och förbättring av konstitutionella symtom, vilket visats underlätta engraftment. Kröger förespråkade vidare att patienters MRD-nivå ska monitoreras tätt efter transplantation för att snabbare hitta och behandla eventuella recidiv. Kröger framhöll även att ruxolitinib visat sig ha god effekt också mot graft-versus-host-reaktion i huden, och detta preparat kan alltså ha en viktig roll även efter transplantation. Kröger avslutade med att locka åhörarna till att besöka årets ASH i San Diego, där hans forskargrupp kommer att presentera ytterligare ett nytt och förbättrat prognostiskt index för patienter med myelofibros.

NYA PROGNOSTISKA SCORE

Torsdagen började på samma tema med en utmärkt sammanfattning av myelofibros av Peter Johansson, överläkare vid sektionen för hematologi vid Uddevalla sjukhus. Fokus för hans föreläsning var vad som hänt på myelofibrosfronten de senaste tio åren. En hel del, visade det sig. Bland annat tog han upp det flertal nya prognostiska score som utvecklats, såsom IPSS, DIPSS och DIPSS-plus samt nu senast MIPSS-70, som hjälper till att prognostisera och avgöra vilken behandling som är aktuell för varje patient. Gemensamt för de senare indexen är den ökade betydelsen av cytogenetiska avvikelser. Peter Johansson, liksom Nicolaus Kröger kvällen före, poängterade ny kunskap avseende den

hematologi

Hika!



Måltider och kaffepauser under Fortbildningsdagarna utnyttjades flitigt för erfarenhetsutbyte och kontakter med kollegor från andra håll i landet. Foto: Patrik Gustavsson

negativa prognosen associerad med trippelnegativitet och förekomst av högriskförändringar såsom ASXL1, EZH2, SRSF2 och IDH1/2. Alla dessa mutationer ingår i det senaste prognostiska indexet för myelofibrospatienter, MPSS-70. Avseende terapi framhöll Peter Johansson framfarten av JAK2-inhibitorer såsom ruxolitinib. Ruxolitinib är indicerat för behandling av splenomegali och konstitutionella symptom för myelofibrospatienter med intermediär-2 eller högrisksjukdom. Andra liknande preparat har varit studerade men inget har hittills visat sig vara bättre än ruxolitinib. Preparatet momelotinib verkade initialt lovande även mot anemi vid myelofibros, till skillnad från övriga JAK2-hämmare, men var tyvärr endast non-inferior jämfört med ruxolitinib avseende reduktion av splenomegali men inte övriga symptomatologi i SIMPLIFY-1 studien, varför den för närvarande inte längre är under utveckling. Andra JAK2-inhibitorer såsom fedratinib och paxatinib kommer dock sannolikt att registreras som sviktbehandling till patienter som inte längre svarar på ruxolitinib under 2019.

MINIMERA ÅTERFALLEN I ALL

Näst på tur var Martin Erlandsson, onkolog vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, som redovisade uppdateringar i årets version av vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom. Förmiddagen fortsatte sedan i det lymfoida spåret med ett föredrag om ALL av Heléne Hallböök, hematolog och överläkare på hematologen vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, tillsammans med överläkare Gisela Barbany från klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset. De presenterade nuvarande behandlingsstrategier för olika typer av ALL och gick även igenom NOPHO-gruppens nästa planerade studieprotokoll, ALLTogether. Den planeras att öppna för inklusion under 2019. Nytt i denna uppdatering av NOPHO-protokollet är bland annat ändrad induktionsbehandling med exempelvis förlängd kortisonbehandling, som i nya versionen ska pågå en hel månad i sträck. Vidare introduceras peg-asparinas nu tidigare, även den redan under första månadens induktionsbehandling. Heléne Hallböök förklarade att rationalen bakom förändringarna är att försöka att ytterligare optimera primärbehandlingen som ett led i att minimera antalet patienter med återfall då prognosen vid återfall är betydligt sämre. Gisela Barbany förevisade nya protokoll för genanalyser vid ALL, som från och med öppnandet av ALLTogether kommer att sammanfattas i ett gemensamt dokument och bestå av tre delar, förekomst av ABL-liknande translokationer, förekomst av högrisk-mutationer samt förekomst av copy number alterations. Behandling med TKI-hämmare har revolutionerat behandlingen för patienter med sjukdomar som bär på en translokation av Philadelphia-kromosomen (BCR-ABL), såsom kronisk myeloisk leukemi och Philadelphia-positiv ALL. Nytt i nya NOPHO-protokollet är att även patienter som inte har en translokation, men bär på ABL-liknande mutationer kan bli aktuella för behandling med TKI-hämmare.

Efter lunch var det dags för utdelning av pris för årets avhandling. Årets mycket välförtjänta vinnare var Axel Hyrenius Wittsten, biomedicinare vid Lunds universitet som disputerade i oktober 2017 med en avhandling med titeln:

Molecular interrogation and functional studies of acute leukemia. Då Wittsten för närvarande gör en flerårig post-doc vid University of California i San Francisco kunde han tyvärr inte medverka på plats men presenterade sin avhandling via länk från Kalifornien. Han har bland annat undersökt inverkan av aktiverande mutationer i KMT2A2-genen vid AML och ALL och hur de påverkar leukemiutvecklingen, även när de endast finns i en liten del av leukemicellerna.

VIKTEN AV VACCINERING

Efter detta fick åhörarna lyssna till Per Ljungman, professor och överläkare vid centrum för allogen stamcellstransplantation vid Karolinska Universitetssjukhuset. Per Ljungman, som senare under kvällens middag välförtjänt utsågs till den nionde hedersmedlemmen hittills i Svensk Förening för Hematologi, talade om vaccinering av hematologiska patienter. Han framhöll vikten av att vaccinera patienter med hematologiska sjukdomar då de ofta har ett dåligt kvarvarande vaccinationsskydd och ofta är/blir immunosupprimerade under behandling, idealt vaccineras patienter före behandlingsstart med både influensa och pneumokockvaccin. Då många hematologiska tillstånd kräver snar behandling är detta dock oftast möjligt endast vid indolenta tillstånd som follikulära lymfom eller KLL, som inte kräver behandlingsstart vid diagnos. Vid vaccination mot pneumokocker rekommenderas först konjugerat vaccin (PCV13), som har ett T-cellsberoende svar, följt av polysackarid-vaccin (PPV23). Ett problem är att patienter som erhållit behandling med CD20-antikroppen mabthera har nedsatt vaccinsvar åtminstone sex månader efter senaste dos. Vaccination med levande vaccin, såsom mot varicella zoster, kräver försiktighet. Ingen fast gräns för hur tidigt efter behandling levande vaccin kan användas finns, men en generell regel är exempelvis minst två år efter en autolog stamcellstransplantation.

Senare på torsdagen var det dags för den populära programpunkten "meet the expert". I år kunde deltagarna välja mellan att lära sig mer om Gaucher av Maciej Machaczka, hemofagocytisk lymfhistiocytos med barnonkologen och HLH-experten Tatiana Greenwood eller om nefropatia epidemica med Therese Thunström.

Efter torsdagens trevliga middag var det uppskattat att fredagsmorgonen började med en uppgiggande och inspirerande föreläsning av professor Jan Palmblad med titeln "En dag i neutrofilens liv". Jan Palmblad, som de senaste 50 åren forskat om neutrofiler, levererade en entusiasmerande föreläsning där åhörarna guidades från upptäckten av neutrofilen av den ryske vetenskapsmannen Élie Metchnikoff till de senaste rönen kring så kallade NETs, neutrofil extracellulär traps. Egenhändigt framställda illustrationer av neutrofiler på slagfält fungerande utmärkt för att beskriva hur neutrofilerna hjälper till att bekämpa infektioner med hjälp av bland annat fria syreradikaler, och hur de ibland också kan stjälpa, som exempelvis då NETs inducerar autoantikroppar som kan leda till utveckling av autoimmuna sjukdomar. Till sist påminde professor Palmblad om att etnisk neutropeni är ett helt godartat tillstånd. Patienter med etnisk neutropeni har ofta neutrofilnivåer mellan 0,5 och 1,5 men till-

ståndet är inte associerat med ökad infektionskänslighet. Etnisk neutropeni är utvecklat som ett evolutionärt skydd mot malarieinfektion med *Plasmodium vivax*, och innebär snarare en omfördelning av neutrofiler mellan olika vävnadsrum än en absolut neutrofilbrist.

OVANLIGA TILLSTÅND I FOKUS

Efter en uppiggande posterwalk fortsatte fredagsförmiddagen med en genomgång av medfödda mutationer, så kallade germline mutationer, vid myeloida sjukdomar. Föreläsningen hölls av professor Jörg Kammenga från Universitetssjukhuset i Linköping tillsammans med Panagiotis Baliakas, läkare på klinisk genetik i Uppsala. Germline mutationer vid myeloida sjukdomar är ovanliga tillstånd som har fått allt mer uppmärksamhet de senaste åren. De gick igenom WHO:s senaste klassifikation av germline-mutationer vid myeloida neoplasier. Exempelvis medfödda *RUNX1*-mutationer leder ofta till trombocytopeni och på sikt ökad risk för utveckling av myelodysplastiskt syndrom (MDS). Gemensamt för de flesta patienter som är bärare av germlin-mutationer är att de har en påtaglig ärftlighet för hematologiska sjukdomar. Medfödda mutationer kan dock också

uppträda de novo, varför detta inte är helt obligat utan misstanke kan även väckas vid fynd av somatiska mutationer som talar för ärftlig predisposition, såsom monosomi 7. Nya riktlinjer för vilka som bör testas är under utarbetning men preliminära riktlinjer presenterades, där det framförallt är hos patienter som diagnostiseras med MDS eller AML vid ung ålder (<45) och har hereditet för hematologiska sjukdomar som bör erbjudas konsultation hos klinisk genetiker och utredas med hel-exom-sekvensering alternativt riktade paneler för medfödda tillstånd såsom Fanconi anemi och dyskeratosis congenita. Anledningar till att testa är flera; kunna informera och adekvat testa övriga familjemedlemmar, planera för eventuell tidig allogen stamcellstransplantation samt optimera donatorsval och konditionering inför en eventuell transplantation. Patienter med medfödda mutationer är ofta känsligare för att utveckla ytterligare mutationer varför mildare konditionering inför allo-SCT ofta rekommenderas.

Mest diskussion och maning till eftertanke gavs publiken via en föreläsning om dödshjälp av Marit Karlsson, överläkare i palliativ medicin i Linköping. Hon redovisade olika definitioner av dödshjälp och hur regelverket i dagsläget ser ut i de länder där detta tillämpas. Många i publiken engagerades och förvånades över det faktum att dödshjälp i ett flertal länder även erbjuds patienter med psykiatrisk sjukdom och att det skett en påtaglig indikationsglidning i flera länder. I exempelvis Kanada har antalet dödsfall sekundärt till dödshjälp ökat snabbt till 4,5 procent av alla dödsfall i vissa regioner då indikationerna vidgats. Marit Karlssons take home message var framförallt att dödshjälp är något som personal inom vården bör sätta sig in i mer, för att lyfta diskussionen från tyckande till faktisk kunskap.

Sist ut var Andreas Berge, överläkare vid infektionskliniken på Karolinska Universitetssjukhuset. Han höll en lärorik föreläsning om kateterrelaterade infektioner. Beroende på var infektionen har sitt ursprung (vid insticksställe, i perifer lumen eller i intravasala lumen) samt beroende på vilken bakterie det gäller, är handläggningen olika. Han poängterade vikten av ordentlig provtagning vid misstanke om kateterrelaterad infektion. Om sådan misstänks ska minst en perifer samt minst en blododling från varje lumen tas, utöver lokal odling från insticksstället samt odling från kateterspetsen ifall katetern extraheras. Berge menade att det finns viss chans att kunna bevara infarten om det rör sig om växt av koagulasnegativ streptokock, enterokocker eller gramnegativa bakterier om antibiotikaläs används och systemiskt antibiotika ges i minst 14 dagar. I samtliga övriga fall, inklusive alla fall med trombotisering vid infarten, måste infarten avlägsnas för att infektionen ska ha en chans att läka ut.

Fortbildningsdagarna 2019 kommer att hållas i Varberg och den lokala samordnaren där, Mikael Olsson, verksam vid Varbergs sjukhus, passade innan mötet avslutning på att välkomna samtliga deltagare till Halland.



TOVE WÄSTERLID, MED DR & ST-LÄKARE, PO HEMATOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, POST-DOC I GRUPPEN FÖR CANCEREPIDEMIOLOGI PÅ KEP, KAROLINSKA INSTITUTET, TOVE.WASTERLID@GMAIL.COM

