



## *Fortbildningsdagarna bjöd och mycket ny kunskap*

Jag tog ett djupt andetag av den lätt kyliga höstluften innan jag klev in genom dörrarna till Varberg Arena där Fortbildningsdagarna i hematologi skulle äga rum. Där var redan cirka 200 personer (som senare skulle bli omkring 300) som stod och pratade förvåntansfullt i små grupper.

I nnan mötet drog igång fick vi en uppdatering i benign hematologi. **Honar Cherif** från Akademiska sjukhuset pratade om hemoglobinopatii där 7 procent av världens befolkning bär på dessa anlag och sjukdomarna har blivit vanligare i Sverige de senaste åren med tanke på ökad invandring. I USA är kostnaden för en patient med beta-thalassemi cirka 1 miljon kronor per år (framförallt katering och transfusioner). Vid thalassemi får man en intramedullär hemolys och en ineffektiv erythropoes med ökad prolifera-

tion (EPO-orsakad) men minskad utmognad (GDF-/aktivinorsakad). ”Erythroid maturation agent”, EMA, är en ny grupp av läkemedel som hämmar erythropoes-hämmande signaler. Luspatercept är det första preparatet. Det ger minskat transfusionsbehov och 20 procent får en ihållande effekt. Man har även startat genterapi via autolog HSC med ex vivo transduktion med  $\beta$ A-T87Q-globin, lentiGlobin. Preparatet är indicerat vid transfusionsberoende beta-thalassemi där man inte finner någon lämplig donator för SCT.

NT-rådet handlägger nu detta ärende som i USA kostar cirka 15 miljoner kronor per patient.

Honar gick sedan över till sicklecellsjukdom som är en hereditär hemoglobinopati där en aminosyra i hemoglobins globinkedja blir utbytt och ger ett instabilt Hb (HbS) och polymerisering. Detta ger deformerade, månskäreformade och trögflytande erythrocyter med kort överlevnad (hemolys). Hos dessa patienter ser man en endotel-dysfunktion och kärlocklusion (mikrotrombotiseringar) och sicklecellsjukdomen betraktas som en kronisk multiorgansystemisk sjukdom. Hemoglobin-O<sub>2</sub>-affinitetsmodulerare som ökar hemoglobins O<sub>2</sub>-affinitet har tyvärr inte visat någon signifikant effekt på antalet sicklingskriser. Glutamin (ej registrerat) har hittills visat lovande resultat och får eventuellt en större plats i framtiden.

ITP där man sett ett stabilt svar på cirka 18 procent, men biverkningar i form av diaréer, hypertoni, illamående och levertoxicitet. ITP ökar risken för hematologiska maligniteter och levercancer men även andra cancerformer.

Sedan belystes TTP som är ett sällsynt autoimmunt tillstånd. Man har då antikroppar mot proteaset ADAMTS13 vilket innebär en utebliven delning av von Willebrandfaktorn. Detta ger mikrotrombotisering, organskador, trombocyt-konsumtion, blödning och intravasal hemolys. Tillståndet orsakas framförallt av infektioner, autoimmuna sjukdomar, cancer och graviditet. Behandlingen innebär i första hand plasmautbyte och därefter immunmodulerande behandling med bland annat steroider och rituximab. Det finns nu också en antikropp, caplacizumab, som inhiberar bindningen mellan von Willebrandfaktorn och trombocyterna. Här väntar man på en rekommendation från NT-rådet.

## *på gedigna genomgångar*

### **FÖRÄNDRAD HANDLÄGGNING AV ITP**

Därefter gick han kort igenom ITP där handläggningen de senaste åren har förändrats. Det går en trend i att behandla med rituximab allt tidigare och patienterna genomgår nu splenektomi senare i förloppet vilket det egentligen inte finns evidens för. Akut ITP behandlas med steroider och IVIG, medan splenektomi först genomförs vid kronisk ITP det vill säga efter 12 månader. Vid utebliven effekt kan man använda rituximab eller TPO-R-agonister. Det är idag oklart om man bör avsluta, byta eller upprepa behandlingen med TPO-R-agonister. Man har sett att det finns ett samband mellan S-TPO-koncentration och svar på TPO-R-agonister, men ännu finns det inget trombopoietinprov tillgängligt i Sverige. Fostamatinib är en tyrosinkinashämmare som bidrar till fagocytoshämning och har visat lovande studier vid RA. Nu genomförs även fas I-III-studier vid

### **UPPDATERAT VÅRDPROGRAM**

Efter Honars genomgång berättade **Martin Höglund** från Akademiska sjukhuset om nyheter kring aplastisk anemi. Aplastisk anemi är en sjukdom med förlust av hematopoetiska stamceller där utrymmet i benmärgen ersätts med fettvävnad. Detta ger pancytopeni och en mindre andel övergår i MDS eller akut leukemi. Det finns nu ett uppdaterat vårdprogram om aplastisk anemi. Genetisk utredning är av värde då detta kan differentialdiagnostisera mot hypoplastisk MDS men även kartlägga om AA är delfenomen av ett ärftligt syndrom (exempelvis telomersjukdom, Fanconis anemi). Behandlingsalternativ är allogen benmärgstransplantation, immunsuppression med ATG och ciklosporin, androgener och understödjande behandling. Nu har även eltrombopag (TPO-agonist) börjat etablera sig i terapiarsenalen, men ännu är det oklart i vilket skede som behandlingen ska





Varbergs fästning är ett av Hallands populäraste besöksmål. Fästningen, en tidigare försvarsanläggning och ursprungligen även Varbergs slott, har medeltida anor och binder samman dansk och svensk historia. Foto: NICLAS AHLBERG

övervägas. Här inväntar vi resultat från en randomiserad fas III-studie (RACE).

Martin gick därefter raskt över till hemofagocyterande lymfocytos (HLH) som ger en cytokinstorm med hyperinflammation, allmänsymtom och organtoxicitet men även hemofagocytos med pancytopeni. Primär HLH orsakas av specifika mutationer medan sekundär HLH orsakas av annan bakomliggande sjukdom till exempel blodcancer/lymfom, infektion, autoimmuna sjukdomar eller av immunterapi. Man bör inte strikt behandla vuxna med HLH enligt vårdprogram HLH-2004 som är utarbetat för barn med primär HLH utan individualisera behandlingen utifrån bakomliggande sjukdom och svårighetsgrad. HLH-specifik behandling inkluderar steroider, etoposid (lägre dos än hos barn), IVIG samt tillägg av metotrexat IT vid CNS-engagemang, eller tillägg av ciklosporin om det finns en bakomliggande autoimmun sjukdom. Emapalumab som är en monoklonal antikropp mot IFN-gamma har visat lovande resultat i en fas-2-studie vid primär HLH, och det pågår studier men preparatet finns ännu inte tillgängligt i Sverige för vuxna patienter.

Martin fortsatte sedan med en sammanfattande information om paroxysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH). PNH är en förvärvad erytrocytmembransjukdom (CD55/CD59 saknas) med kronisk, komplementmedierad intravasal hemolys som ger anemi, fatigue, spasm i glatt muskulatur och atypiska tromboser. Förra året kom det ut nya riktlinjer från PNH-gruppen och det finns nya komplementhämmare som visat bra resultat men till en mycket hög kostnad. För att använda dessa preparat krävs en svår PNH eller PNH hos gravid kvinna. Diskussion måste alltid först föras med PNH-gruppen innan behandling initieras.

Uppdateringen i benign hematologi fortsatte med en välstrukturerad genomgång av bristanemier av **Herman Nilsson-Ehle**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han rekommenderade starkt en regional medicinsk riktlinje från Västra Götalandsregionen för vitamin-B12 och/eller folsyra-brist där huvudbudskapen var att ett normalt S-homocystein utesluter brist på vitamin B12 och folat, samt att man vid konstaterad brist behöver leta efter en bakomliggande orsak. Alla med B12-brist bör genomgå gastroduodenoskopi med biopsi. Han slog ett slag för löslig transferrinreceptor för att finna en absolut järnbrist hos individer med sekundäranemi. Detta prov påverkas inte av inflammation men det stiger vid järnbrist eller vid ökad erythropoes med ökade retikulyocyter. Provet måste därför alltid relateras till B-retikulyocyter.

#### ÖVERUTREDNING AV NEUTROPENI

**Rolf Billström**, Skaraborgs sjukhus, informerade sedan om benign etnisk neutropeni (BEN). En överraskande stor andel (11–50 procent) av afrikaner, människor från Mellanöstern och vissa andra delar av världen har neutropeni 0,5–1,5 x 10<sup>9</sup> habituellt, medan endast cirka 1 procent av kauscasier har dessa låga neutrofilvärden. Detta betyder att vi ofta överutredde neutropeni. I majoriteten av alla BEN-fall har man funnit SNP (single nucleotide polymorphism) i DARC (duffy antigen receptor for chemokines)-genen, men det är oklart på vilket sätt detta påverkar neutrofilerna. Om patienten har rätt etnicitet, negativ infektionsanamnes, ingen förklaring i läkemedel, ingen påverkan på andra cellslag, samt ej har någon splenomegali eller lymfadenopati bör vi inte utreda dessa patienter. Mycket talar för att patienter med BEN inte bör erhålla dosreduktion vid kemoterapi.



# YESCARTA

## CAR T THERAPY

- At two years follow up median overall survival was not reached (12.8, NE)<sup>1,2\*</sup>
  - 74% overall response rate (CI 95%, 65, 82)<sup>1\*</sup>
  - 50.5% overall survival at 24 months (CI 95%: 40.4, 59.7)<sup>1\*</sup>
  - 98% recovered from CRS and neurological adverse events<sup>1\*</sup>

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

 Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

**Yescarta**<sup>®</sup> (Axikabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10<sup>8</sup> celler infusionsvätska, dispersion. R<sub>x</sub>. EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapi måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen.

Säkerställ att minst 4 doser av tocilizumab finns tillgängliga för varje patient före infusion av YESCARTA. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningsyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA

upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reakivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se [www.fass.se](http://www.fass.se). Minimiinformation: 06/2019 Baserad på produktresumé: 04/2019.

#### REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, April 2019.
2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31–42.

\* In the mITT population (N=101).

Rolf nämnde även enzymopatier som ger hemolys där G6PD-brist och pyruvatkinasbrist är de man behöver lägga på minnet.

Efter denna trevliga och breda uppdatering av benign hematologi hälsade **Mikael Olsson** och **Viveca Andersson**, Hallands sjukhus Varberg, oss välkomna till årets fortbildningsdagar. Spänning uppstod när det meddelades att planet från Tyskland var försenat, men endast 30 minuter efter utsatt tid presenterades professor **Georg Maschmeyer**, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Tyskland, inför 300 åskådare.

Han pratade om handläggning av invasiva svampinfektioner hos hematologpatienter där han speciellt poängterade nyttan av att frikostigt ge profylaxbehandling samt att starta behandling tidigt vid misstanke om etablerad infektion. Det är framförallt patienter med AML och ALL som drabbas av mögelsvamp- och jästsvampinfektioner. Genom att ge antimykotisk profylax minskar morbiditeten då risken för invasiv svampinfektion minskar som annars försenar behandlingen av patientens grundåkomma. Man minskar också kostnaderna då profylaxbehandling är mycket billigare än behandlingen av invasiva svampinfektioner. Det presenterades ett flertal genomförda studier på profylaxbehandling med olika preparat vid olika tillstånd. Den sammanlagda rekommendationen är att ge posaconazol som profylax till neutropena patienter (neutropeni mer än 7 dagar), till AML/MDS patienter under induktionsbehandling, till allogentransplanterade patienter och inför allogentransplantation om risken för mögelinfektion är stor. Annars ges fluconazolprofylax pre-allo.

### DAGLIG BLODODLING

För behandling av invasiv candidainfektion hos neutropena patienter rekommenderas Echinocandiner eller liposomalt amphotericin, medan man hos icke-neutropena patienter rekommenderar samma preparat men man kan även använda voriconazol eller i vissa fall fluconazol. Man bör blododla dagligen eller varannan dag och ge behandling i minst 2 veckor efter att odlingarna varit negativa. Hos både neutropena och icke-neutropena patienter bör man överväga att avlägsna central infart och alla ska genomgå ögonundersökning; neutropena inom en vecka efter att neutropenin upphört och icke-neutropena inom en vecka från diagnos.

Invasiv aspergillusinfektion bör behandlas med voriconazol eller isavuconazol. Isavuconazol har visat lika bra effekt som voriconazol och mer tolererat med mindre biverkningar från hud, ögon och lever/gallvägar. Alternativt kan liposomalt amphotericin användas. Behandlingen bör pågå minst 6–12 veckor för att därefter övergå till profylax om patienten är fortsatt immunsupprimerad.

Torsdagen startade med en mycket inspirerande föreläsning om systemisk mastocytos av **Johanna Ungerstedt**, Karolinska Universitetssjukhuset. Johanna har förmågan att engagera sin publik med sin positiva och kompetenta personlighet. Hon började med att rekommendera nya nationella riktlinjer som kom i januari 2019. Systemisk mastocytos ger ett flertal olika symtom så som urtikaria pigmentosa, anafylaxi, stegrat S-tryptas, muskuloskeletala smärtor,

magsmärtor, diarré, reflux, huvudvärk, depression, koncentrationssvårigheter, osteoporos, ascites, splenomegali, onormala hematologiska parametrar, vikttnedgång, fatigue, flush och klåda. Det finns 3 olika typer av mastocytos; kutan (CM), mastcells-sarkom (MCS) och systemisk mastocytos där den sistnämnda delas in i indolent (ISM), smouldering (SSM), aggressiv (ASM), associerad med hematologisk neoplasm (SM-AHN) samt mastcellsleukemi (MCL). För att ställa diagnosen krävs major-kriteriet ”förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller i ett organ som inte är hud, oftast benmärg” tillsammans med minst ett av följande minor-kriterier; persisterande basala tryptasnivåer över 20 ug/l, avvikande mastcellsmorfologi, avvikande ytfenotyp på mastcellerna extrakutant med abberant uttryck av CD2 och/eller CD 25 eller förekomst av KIT (D816V) mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod. Diagnosen ställs också vid minst tre minor-kriterier. Minst 90 procent av patienterna har en punktmutation, D816V, i KIT-genen som gör att KIT-receptorn är konstitutivt aktiv oberoende av sin ligand stamcells faktor. Trots att denna genotyp finns hos fler än 90 procent av patienterna finns det en stor variation i fenotyp. Indolenta SM får mastcellsaktiveringssymtom men har normal förväntad överlevnad. ASM får benmärgssvikt med 2–4 års medianöverlevnad. ASM förekommer ofta med en annan hematologisk sjukdom som oftast är en myeloid sjukdom, vanligast CMML. De patienter som har en bekräftad hudmastocytos, de som har över 20 ug/l i tryptas, de som har symtom som inger misstanke om mastocytos eller de som reagerat med anafylaxi mot geting och som samtidigt har basaltryptas över 20ug/l ska utredas vidare. Då görs benmärgsprov med aspirat för morfologi och FACS, biopsi med immunhistokemi för CD117, tryptas, CD25 och ev CD2 samt KIT i benmärg. Om S-tryptas är under 20 ug/l och patienten inte har D816V-kitmutation i blod ska man inte utreda vidare. När man fastställt diagnosen systemisk mastocytos bör man diskutera fortsatt utredning och behandlingsplan med något av Center of Excellence, för närvarande i Stockholm eller Uppsala. Behandling inkluderar histamin1-blockad, histamin2-blockad, natriumkromoglikat, leukotrienhämmare, ibland steroider eller anti-IgE-antikropp. Om en annan hematologisk sjukdom finns ska den behandlas. Aggressiv systemisk mastocytos behandlas med kladribin, prednisolon och interferon. Man kan även överväga midastaurin eller allogen stamcellstransplantation. Fas II- och fas III-studier pågår med avapritinib som hämmar KIT och PDGFR-alfa.

### BLODSJUKDOM OCH GRAVIDITET

Sedan klev **Jan Samuelsson**, Universitetssjukhuset i Linköping, upp på scenen och fängade allas uppmärksamhet med sin lugna och trygga framtoning då han berättade om graviditet vid kronisk blodsjukdom. Även här finns ett nytt vårdprogram på RCC, ”cancer under graviditet”, som dock inte är specifikt inriktat på hematologiska sjukdomar. Det har skett stora framsteg och nuförtiden är det ovanligt med komplikationer hos mödrar med MPN. Oftast föds friska barn men med lägre födelsevikt hos cirka 20 procent. Man

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

# GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER<sup>1,2\*</sup>

- Kisqali är den enda CDK4/6-hämmare som i kombination med aromatashämmare visar **signifikant längre totalöverlevnad** vid HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer.<sup>1</sup>
- Bröstcancerstudien MONALEESA-7 visar **30 % minskad risk för död** hos patienter behandlade med Kisqali tillsammans med en aromatashämmare jämfört med enbart aromatashämmare (HR=0,699; 95% CI, [0,501-0,976]).<sup>1\*</sup>

NYA DATA

**\*För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**

**HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.**

**Referens:** 1. Seock-Ah Im, et al. Overall Survival ith Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. NEJM, June 4, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1903765. 2. Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the 2019 ASCO Meeting, June 1, 2019, Abstract# LBA 1008v.

#### KISQALI (RIBOCIKLIB)

**Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociclib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 31 juli 2019. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket eller direkt till Novartis på [safety.se@novartis.com](https://safety.se@novartis.com) eller elektroniskt via <https://psi.novartis.com>

 **KISQALI**<sup>®</sup>  
ribociclib

 **NOVARTIS**



bör därför inte avråda sina patienter från graviditet. Graviditet vid MPN ska skötas av specialistmödravård och MPN-intresserad hematolog. 20 procent av ET-patienter och 15 procent av PV-patienter får diagnos i barnafödande ålder. Patienter med MPN har med modern behandling 1,8 procent risk för trombos jämfört med 0,1 procent hos övriga kvinnor vid graviditet. Missfall är också numera ovanliga. Vid graviditet hos patienter med MPN måste man beakta effekter av cytoreduktiva medel på fostret, inverkan av graviditeten på kliniskt förlopp av MPN och handläggning av själva graviditeten. Hydroxyurea är kontraindicerat, anagrelid bör undvikas, medan interferon är förstahandsmedel vid behov av cytoreduktion. Teratogena läkemedel ska avslutas 3 månader innan planerad graviditet. Vid KML är alla TKI-preparat kontraindicerade. Om BCR-ABL-värdet stiger över intervallet 0,1–1 procent ska interferon ges. Från UK har rekommenderats att man vid MPN-graviditet bör utföra doppler i vecka 20 och om tillväxten ej är normal ska kvinnan erhålla behandling med LMWH och interferon. Detta har ännu inte blivit standard i Sverige men troligen något vi bör sträva efter. Man ska vara mycket försiktig med järntillskott vid PV, ta prover minst en gång per månad och diskutera amning (kontraindicerad vid all cytoreduktiv behandling). Trombocyterna sjunker under en normal graviditet och även hos kvinnor med ET. Om en kvinna med MPN inte haft någon tidigare trombos, allvarlig blödning, tidigare graviditetskomplikation, har TPK under 1 500 eller vid PV EVF som kan hanteras med venesection, bedöms detta som en lågriskgraviditet. Dessa kvinnor behandlas med ASA. En kvinna med MPN med tidigare trombos, allvarlig blödning, graviditetskomplikation, diabetes eller hypertoni bedöms som högrisk och bör behandlas med interferon innan planerad graviditet samt ASA och LMWH. LMWH ska avslutas när värkarbetet börjar. LMWH ska sedan ges i 6 veckor postpartum till alla och täta kontroller behövs av mammans blodvärden.

Graviditetsassocierad trombocytopeni är den vanligaste orsaken till trombocytopeni hos gravida och ger en mild trombocytopeni, oftast under andra eller tredje trimestern. Under första trimestern är ITP vanligaste orsaken till trombocytopeni. Vid lägre TPK-värden (under 100) under andra och tredje trimestern är ITP respektive HELLP de vanligaste orsakerna till trombocytopeni. Om TPK är under 20, vid neurologiska symtom, kraftig LD-stegring och mindre uttalad njurpåverkan bör man även tänka på TTP.

Vad gäller ITP kan mödrar överföra antikroppar mot trombocyter till fostret men det finns inget samband mellan moderns och barnets trombocytvärde. Mål-TPK under de första två trimesterna bör ligga över 30 för att skydda mamman. I sista trimestern bör TPK ligga över 80 inför förlossningen. Förstahandsval som behandling är kortikosteroider och IVIG, andrahandsval är splenektomi och azatioprin.

### SKRÄDDARSYDD KLL-BEHANDLING

Nästa ämne var diagnostik och behandling av KLL som på ett trevligt sätt presenterades av **Karin Karlsson**, Skånes Universitetssjukhus, och **Panagiotis Baliakas**, Akademi-

ka sjukhuset. Vid behandling av KLL bör man ta hänsyn till sjukdomens biologi, samsjuklighet och patientönskemål för att skraddarsy behandlingen. Den vanligaste behandlingen i Sverige är BR (bendamustin+rituximab) följt av FCR (flud arabin+cyklofosamid+rituximab). Användningen av klorambucil har minskat. BR ger en median PFS (progression free survival) på 42 månader, medan FCR ger en median PFS på 55 månader. Ibrutinib+rituximab har visat bättre PFS än FCR hos IGHV-omuterade patienter. Vanliga biverkningar vid ibrutinibbehandling är förmaksflimmer, hypertension, blödningar, ledbesvär/muskelkramper, diaréer och hudutslag, medan FCR ger mer infektioner och hematologiska biverkningar med cytopenier. Venetoclax har visat goda resultat men man måste tänka på tumörlyssyndrom (gradvis upptrappning av läkemedlet under övervakning krävs), neutropeni och gastrointestinala besvär. TLV-godkännande för ibrutinib saknas i primärbehandling (förutom vid förekomst av del 17p/TP53-mutation), och venetoclax är inte godkänt för primärbehandling i Europa. Som relapsbehandling, om klinisk studie inte är aktuell, bör patienten erbjudas ibrutinib. Man kan upprepa BR (med eventuell dosreduktion) om patienten tidigare erhållit BR eller FCR och haft lång responsduration. Vid intolerans mot, eller svikt på, ibrutinib bör venetoclax övervägas (upptrappning rekommenderas under samtidig nedtrappning av ibrutinib). Allo-SCT bör diskuteras för patienter med svikt på ibrutinib och/eller idelalisib, samt för patienter med del 17p/TP53-mutation under behandling med B-cellsreceptorhämmare eller Bcl-2-hämmare. Studier pågår med jämförelser av olika BTKi där man hoppas på att finna ett läkemedel med mindre biverkningar än ibrutinib. Studier pågår också med kombinationsbehandlingar av BTKi/Bcl2-hämmare/ak och man kan förvänta sig en fortsatt förändring av KLL-behandlingen. Man har inte funnit någon tilläggseffekt av rituximab till ibrutinibbehandling.

Panagiotis poängterade att de prognostiska index som idag finns vid diagnos missar det verkliga utfallet för patienten i 40 procent av fallen. Prognostiska biomarkörer så som FISH, TP53-mutation och IGHV-mutationsstatus skall inte tas vid diagnos utan inför behandling. Patienter med isoleerad del 13q har bättre prognos än de utan cytogenetiska förändringar, medan de med 17p-deletion har sämst prognos. Det finns idag en KLL-NGS-panel på cirka 200 gener för prognos. Enligt Panagiotis kan den hjälpa till genom att påminna oss om att noga överväga att inkludera patienter med sämre prognos i studier. NGS har diskuterats för TP53-subkloner. Sangersequensering är idag positiv vid VAF för TP53-mutationer över 10 procent. Med NGS kan man även finna de med 5–10 procent VAF vilka idag är patienter som får kemoterapi. Vad gäller NOTCH1-mutation har dessa patienter sämre OS och mutationen ökar också risken för sämre svar på anti-CD20-monoklonala antikroppar och venetoclax. Omuterad IGHV ger en högrisksjukdom och större benägenhet för transformation. Panagiotis påpekade dock hur komplex KLL-sjukdomen är genom att belysa att patienter tillhörande subset 2 har samma dåliga prognos oavsett om de är IGHV-muterade eller omuterade.

Efter att årets avhandling presenterats pratade **Åsa De-rolf**, Karolinska Universitetssjukhuset, om nya läkemedel vid AML. Hon poängterade att AML är en heterogen sjukdom där intensivbehandlingen (DA) ger bättre resultat om man lägger till målinriktade behandlingar. Midostaurin bör ges som del av induktionsbehandlingen tillsammans med DA 3+5 vid FLT3-ITD (ses hos 25–30 procent av AML) eller FLT3-TKD (ses hos 5–10 procent av AML). Dessa mutationer är inte primärt drivande och man rekommenderar inte någon underhållsbehandling. En randomiserad fas 3-studie av gilteritinib mot midostaurin har precis startats då man tidigare sett lovande resultat av gilteritinib i Admiralstudien som jämförde gilteritinib mot standardbehandling vid refraktär eller recidiverande AML. Fler studier pågår med kombinationer av standardbehandling med azacytidin, venetoclax, glasdegib mm. Mylotarg (immunkonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, Calicheamicin, vilket internaliseras vid bindning till cellytan) rekommenderas första behandlingsdagen vid CBF-AML. Detta ökar inte andelen patienter som uppnår komplett remission men minskar risken för återfall vilket ger förlängd OS. Patienter med lågrisk cytogenetik hade mest nytta av detta tillägg medan högrisk cytogenetik inte hade någon nytta. Cirka 10 procent av AML har muterad IDH1 eller IDH2. Det finns två preparat, ivosidenib och enasidenib, som är orala behandlingar och kan inducera komplett remission vid monoterapi. En randomiserad fas 3-studie

kommer att jämföra dessa preparat i kombination med induktionsbehandling och konsolideringsbehandling samt underhållsbehandling hos nyupptäckta AML med IDH1- eller IDH2-mutation. Immunterapi är svårare vid AML på grund av heterogent antigenuttryck, så att myeloida precursorer inte kan slås ut på samma sätt som lymfoida då det inte räcker att bara ha antikropp mot ett antigen.

Torsdagseftermiddagen fortsatte med ”meet the expert”-föreläsningar där **Hans Hagberg**, Akademiska sjukhuset, pratade om lymfoproliferativa rariteter, **Diana Karpman**, Skånes Universitetssjukhus i Lund, pratade om trombotisk mikroangiopati och **Eva Hellström Lindberg**, Karolinska Universitetssjukhuset, pratade om KMML/MDS-MPN.

Fredagen inleddes med en föreläsning om plasmacellen av **Ingemar Turesson**, Skånes Universitetssjukhus. Plasmaceller bildas genom aktivering av B-lymfocyter efter reaktion med antigen och är således en del av det adaptiva immunförsvaret. De är specialiserade för kontinuerlig syntes och sekretion av antikroppar. Bildningen och utmognaden av plasmaceller är beroende av en intim samverkan med andra celler såväl i perifera lymfoida organ som benmärg. Det finns kortlivade prolifererande plasmaceller i perifera lymfoida organ men huvuddelen är långlivade plasmaceller i benmärgen med kontinuerlig sekretion av antikroppar under årtal till decennier och kräver inte närvaro av minnes-B-lymfocyter, T-cells hjälp eller antigen. Vid behandling med CD-20-antikropp slås B-lymfocyterna temporärt näs-

# Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

**Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)



tan ut men man ser endast en marginell minskning av titern av specifika antikroppar. Den sjuka plasmacellen vid myelom delar många egenskaper med normala plasmaceller. CD-138+ finns framförallt på plasmaceller men inte på andra benmärgsceller. CD319 är robustare än CD138. CD38 finns på många celltyper men med mycket kraftigt uttryck på plasmaceller. Plasmaceller har även högt uttryck för CD27 och BCMA. Dessa ytantigen kan utnyttjas som target för immunologiskt riktad behandling.

### INSIKTSFULL GENOMGÅNG

Sedan fortsatte **Ulf-Henrik Mellqvist**, Södra Älvsborgs Sjukhus, föreläsa om plasmacellsdyskrasier där han fokuserade på M-komponent och njurpåverkan, M-komponent och neuropati samt POEMS syndrom. MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) är ett nytt begrepp som innefattar tillstånd där monoclonala immunoglobuliner (som utsöndrats av icke-maligna B-celler, premaligna B-celler eller plasmacellsklon) orsakar njurskada. Bland dessa tillstånd finns MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease) och där ingår light chain deposition disease (LCDD) som är vanligast, heavy chain deposition disease (HCDD) och heavy and light chain deposition disease (LHCDD). Diagnosen MIDD ställs genom njurbiopsi och där ser man ackumulation av abnormalt Ig i basalmembran, glomeruli och tubulärt basalmembran vilket liknar bilden som vid diabetesneuropati. Tillståndet ger främst proteinuri och nefrotiskt syndrom. Detta behandlas med Bortezomib-baserad behandling och ASCT om möjligt. FLC är värdefullt för att monitorera och utvärdera behandlingen. Behandlingen ger förlängd överlevnad men verkar inte hindra progress till dialyskrävande sjukdom. Njurtransplantation kan bli aktuellt för patient i hematologisk CR. Sedan diskuterade han de två möjligheterna vid M-komponent och neuropati, det vill säga om de har ett kausalt samband eller endast samexisterar. M-komponent finns hos 3–5 procent av 75-åringar och incidensen av polyneuropati är över 1 procent, ännu högre för äldre. Av alla patienter med neuropati har 3–5 procent M-komponent och 60 procent av dessa är IgM. Hälften av dem är riktade mot MAG. Denna neuropati är distal, symmetrisk, mest sensorisk och EMG visar demyeliniserat mönster. Vid annan M-komponent än IgM kan neuropatin te sig hur som helst. Man bör alltid utesluta andra orsaker till polyneuropatin och till M-komponenten, beställa EMG och kontrollera MAG-antikroppar. Behandlingen vid förmodat/bevisat kausalt samband består av kortison, IVIG, plasmaferes och rituximab. Rituximab ges framförallt till de med IgM, medan kortison och IVIG ges till de med annan M-komponent. Ulf-Henrik påpekade till sist att man alltid måste överväga diagnosen POEMS vid M-komponent och neuropati+trombocytos, uttalade ödem och/eller papillödem, men även hos patienter som erhållit diagnosen CIDP. I 95 procent av fallen är lambda-kedjor involverade. Vid detta tillstånd ska VEGF följas för att monitorera behandling.

Efter lunch fick vi en föreläsning i transfusionsmedicin av en mycket engagerad och inspirerande **Sofia Frändberg**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Blodkomponentfram-

ställningen startar med att helblodspåsen centrifugeras och celler och plasma fördelas i olika skikt. Nuförtiden i Sverige är alla blodkomponenter leukocytreducerade (filtrerade). Detta innebär att febrila transfusionsreaktioner, HLA-immunisering, CMV-infektioner och risk för postoperativa infektioner har minskat. Akuta transfusionsreaktioner kommer inom 24 timmar och delas in i allergiska, hemolytiska (50 procents mortalitet vid inkompatibilitet i ABO-systemet, erythrocytantikroppar), febrila (1-2 grader högre än pretransfusionsnivå; blododla, liten risk för HLA-immunisering, om upprepade reaktioner fundera över HLA-antikroppar), TRALI (liknar ARDS, aktivering av neutrofiler, kan vara HLA-orsakat) och TACO (övertransfusion, kardiogent lungödem). Sena transfusionsreaktioner kommer efter mer än 24 timmar och delas in i fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion, transfusionsorsakad GvHD, järnöverskott, posttransfusionspurpura och trombocytrefraktäritet. På trombocytens yta finns vävnadsantigen (HLA klass 1), blodgrupp (ABO) och trombocyt-specifika antigen (HPA). Trombocyter överlever i cirkulationen i 8–10 dagar. Poolade trombocyter innebär trombocyter från 4 givare (testade för ABO och RhD+/-) medan aferes (HLA-typade) ger trombocyter från en givare. Vanliga orsaker till trombocytrefraktäritet är feber, infektion, splenomegali, läkemedel, konsumtion och blödning vilka står för cirka 75 procent av fallen. Immunologiska orsaker till trombocytrefraktäritet (HLA-antikroppar, HPA-AK, auto-AK) står endast för cirka 25 procent av fallen.

Fortbildningsdagarna avslutades med mycket intressanta reflektioner kring cancerrehabilitering med inriktning mot fysisk aktivitet vid blodcancersjukdom av **Gunnar Eckerdal**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han informerade om att det finns ett nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering som senast uppdaterades i februari 2019, men flera regioner har också medicinska riktlinjer för cancerrehabilitering. Det är patientens behov som är avgörande för cancerrehabilitering. Patienter med hematologisk malignitet ska fortlöpande uppmanas att vara fysiskt aktiva för att minska risken för ohälsa inom alla kategorier, minska fatigue, minska osteoporos, prehabiliteras och minska risken för medicinska komplikationer. Syftet med smärtbehandling är att ge optimala förutsättningar för fysisk aktivitet som i sin tur bidrar till att den onkologiska behandlingen kan optimeras.

**Lars Nilsson**, Skånes Universitetssjukhus Lund, verkar ha besökt de flesta platser i Lund dit han hälsade oss välkomna till fortbildningsdagarna nästa år med ett charmigt bildspel av Lunds alla sevärdheter. Nu måste all ny kunskap från årets fortbildningsdagar sjunka in, men sedan ser vi definitivt fram emot att åka söderut nästa år.

ANNA-MARIA BERGBRANT WIK, SPECIALIST I  
INTERNMEDICIN OCH ST-LÄKARE I HEMATOLOGI,  
HALLANDS SJUKHUS VARBERG,  
ANNA-MARIA.BERGBRANT-WIK@REGIONHALLAND.SE



# Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se) under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se) går det lika bra.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB  
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
telefon +46 8 570 10 520  
e-mail: [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)  
Hemsida: [www.pharma-industry.se](http://www.pharma-industry.se)