Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

NY KUNSKAP OM barn som anhöriga

Vakenkirurgi vid
MALIGNA GLIOM

ANTIHISTAMINER OCH CANCERÖVERLEVNAD
– så ser det intressanta sambandet ut

Okänd blodbroms med cancerkoppling

Första privata cancerkliniken i södra Sverige

nr 5-20

Pfizer Oncology

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

- Två stora pivotala kliniska studier [1-10]
- Supporterande Real World Data från >225 000 patienter [11, 12]

Referenser: 1. IBRANCE SmPC. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Accessed Mar 2018. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed Aug 2018. **12.** Ibrance data on file

IBRANCE® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F.
Indikation: IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. Ibrance ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2020-02**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0341, Maj-2020

Breakthroughs that change patients' lives

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

redaktörens rader

Vård utan väntan – och snabbast på onkologen

Vi inledde hösten med ett besök på Perituskliniken, den första privata cancerkliniken i södra Sverige. Här har en grupp rutinerade och erfarna experter, främst inom urologi, på bara två år byggt upp ett helt nytt sjukhus från grunden. ”Vi har inte startat den här kliniken som en kritik mot den offentliga vården, men om den hade fungerat optimalt hade vi förstås inte behövts”, konstaterar professor emeritus Per-Anders Abrahamsson som hoppas att Peritus ska kunna hjälpa till att beta av den stora ”vårdskulden” inom urologi. På sidorna 58–67 har vi samlat röster från några av eldsjälarna bakom satsningen vars namn mycket passande betyder expert på latin.

På sidan 14 hittar du ett nytt inslag och en ny vinjett – Onkologi i Sverige uppmärksammar. Här tänker vi just uppmärksamma olika personer, händelser eller insatser som är värda att lyftas fram lite extra. Först ut är Carolina Wikström, underläkare på onkologen i Gävle och nybliven SM-guldmedaljör i maraton. Få lär springa ifrån henne!

På sidorna 24–28 beskriver de två Lundaforskarna Mattias Brofelth och Carl Borrebaeck utvecklingen av ett nytt sätt att identifiera cancerbiomarkörer. Den nya tekniken skapar nya möjligheter för tidigare diagnos och därmed också effektivare behandling. Ett helt annat ämne, ny kunskap om barn till föräldrar i specialiserad palliativ hemsjukvård, avhandlas med start på sidan 82. Det är Rakel Eklund vid Ersta Sköndal Bräcke högskola som utforskat barns erfarenheter av ”The Family Talk Intervention”, en metod som syftar till att främja öppen kommunikation inom familjen om en svår sjukdom.

Vakenkirurgi vid maligna gliom låter smått otroligt för den som inte är insatt, men att ha möjlighet att genomföra öppen kirurgi där patienten är vaken har nationellt och internationellt blivit allt viktigare för centra som vill hålla högsta kvalitet i behandlingen av hjärntumörpatienter. På sidorna 16–22 beskriver neurokirurgen Rickard L Sjöberg kunskap och erfarenheter från de senaste årens användning av metoden vid Norrlands universitetssjukhus.

Har du förslag eller önskemål om innehåll – hör av dig till mig på **gitte@onkologiisverige.se** eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om ny kunskap och engagerande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Pär Olsson

redaktionsråd

Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i hematologi, medicinskt ledningsansvarig vid KFUE, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Dimberg
Docent och forskargruppsledare, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet

Elisabet Lidbrink
Överläkare Radiumhemmet, Karolinska Universitets-sjukhuset

Michael Bergqvist
Adjungerad Professor, Överläkare vid sektionen för onkologi, Gävle lasarett

Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ansvarig utgivare:	Patrik Gustavsson
VD:	Niclas Ahlberg
Grafisk form:	Nina Roegind
Redigering:	Gitte Strindlund
Tryck/Repro:	Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga:	Artic Silk 115 g
Papper omslag:	Artic Silk 200 g.
Annonspolicy:	Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress:	Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg, Telefon 08-570 10 520
E-post:	ois@pharma-industry.se
Webbplats:	www.onkologiisverige.se

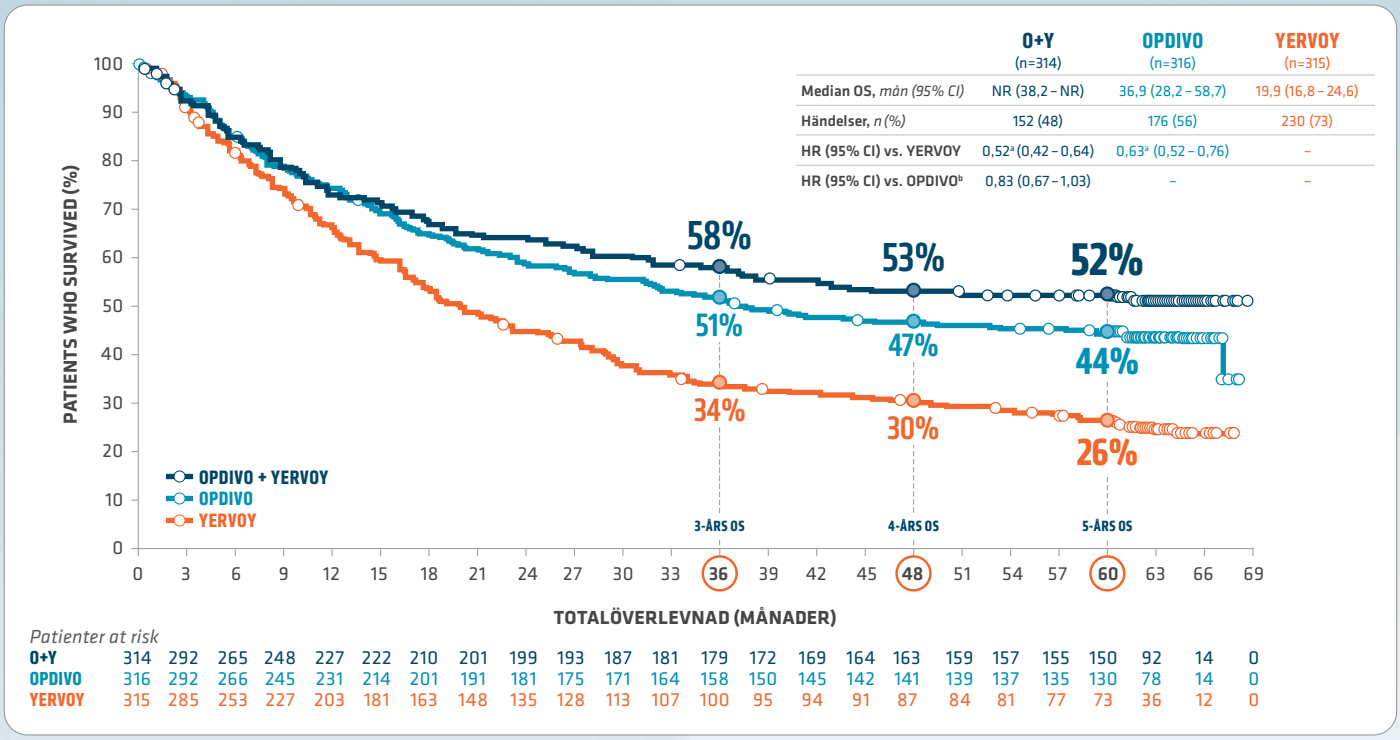
Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.

Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 200 exemplar

5-ÅRS DATA

DRYGT HÄLFTEN AV PATIENTERNA SOM FÅTT KOMBINATIONSBEHANDLING VID AVANCERAT MELANOM LEVER EFTER 5 ÅR[1]



	O+Y (n=314)	OPDIVO (n=316)	YERVOY (n=315)
Median OS, *mån (95% CI)*	NR (38,2 – NR)	36,9 (28,2 – 58,7)	19,9 (16,8 – 24,6)
Händelser, *n (%)*	152 (48)	176 (56)	230 (73)
HR (95% CI) vs. YERVOY	0,52[a] (0,42 – 0,64)	0,63[a] (0,52 – 0,76)	–
HR (95% CI) vs. OPDIVO[b]	0,83 (0,67 – 1,03)	–	–

Patienter at risk

O+Y	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
OPDIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
YERVOY	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (ipilimumab) är därmed den enda behandling vid avancerat melanom för vilken totalöverlevnaden i median är >60 månader[1]

NR = Not Reached. Database lock July 2, 2019; minimum follow-up of 60 months for all patients.

a) P < 0,001.
b) Descriptive analysis.

1 Larkin J, ChiarionSileni V, Gonzalez R, *et al.* Five year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med; Advance online publication 28 September 2019. DOI: 10.1056/NEJMa1910836.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 jul 2020.
Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:**

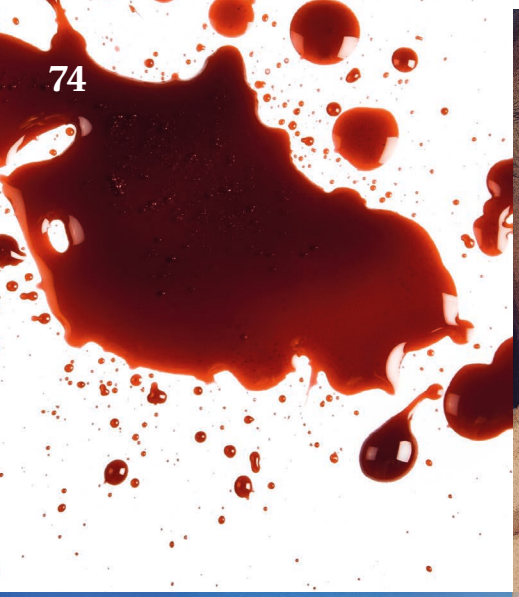
- Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

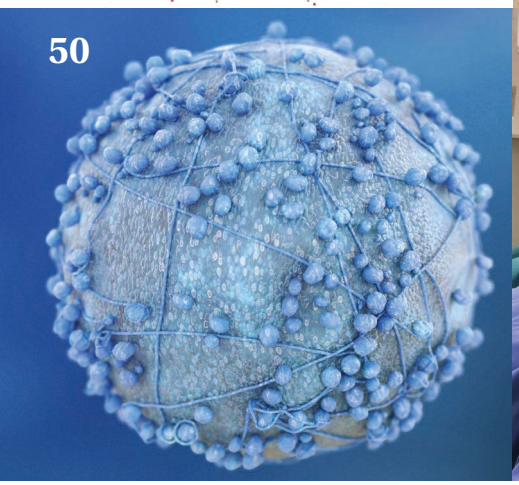
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. Övrig information: Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 23 Jul 2020.
Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

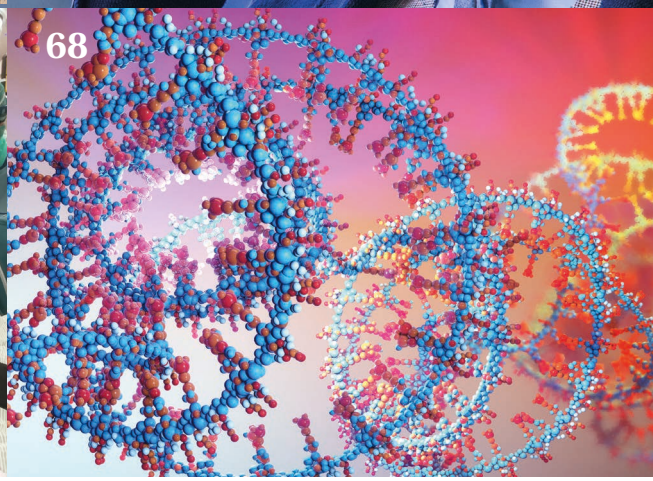
Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

innehåll







OiS uppmärksammar

SM-guldet i maraton till onkologen i Gävle 14
Evelyn Pesikan

Biomarkörer

Nya möjligheter inom diagnostik 24
Carl Borrebaeck, Mattias Brofelth

Sällsynta blodgrupper

Okänd blodbroms koppling till cancer 74
Martin L Olsson, Jill Storry

Cancerutveckling

Så driver vissa celler tillväxten 30
Kim Thrane

Antihistaminer

Intressanta samband – överlevnad i cancer 36
Håkan Olsson

Pankreascancer

Immunterapi vid pankreascancer? 50
Åke Andrén-Sandberg

Forskningsfronten

Ny kunskap om hur RNA rör sig 68
Katja Petzold

RCC i samverkan

Jönköping – först ut med IPÖ-utveckling 54
Bo Alm med flera

Kirurgisk vetenskap

Så opereras gliom med vaken patient 16
Rickard L Sjöberg

Barn som anhöriga

Ny viktig kunskap vid palliativ hemsjukvård 82
Rakel Eklund

Epidemiologi

Hjärntumörer – ingen ökning 44
Jonas Nilsson

Klinikreportage

Därför behövs Peritoneumkliniken 58
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Utbildning

Lymfatiska maligniteter 87

Immunterapi vid cancerbehandling 88

Träning vid cancerbehandling 89

SOTA Ovarialcancer 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Ytterligare ett ljus i tårtan.

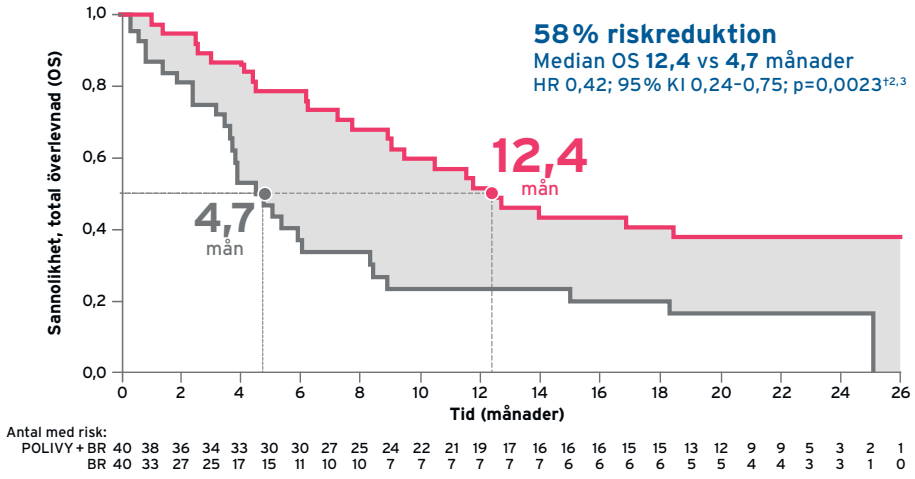
Nyhet!

NT-RÅDETS REKOMMENDATION TILL REGIONERNA[1]

Nu har du möjlighet att ge ett extra år till patienter med R/R DLBCL* som inte kan få stamcellstransplantation – redan vid första relaps[2,3].

POLIVY® mer än fördubblar totalöverlevnaden (OS)

(polatuzumab vedotin)



POLIVY®
polatuzumab vedotin

*Relapserat/refraktärt diffust storcelligt B-cell lymfom. †Median observationstid 22 månader och 30 månader.

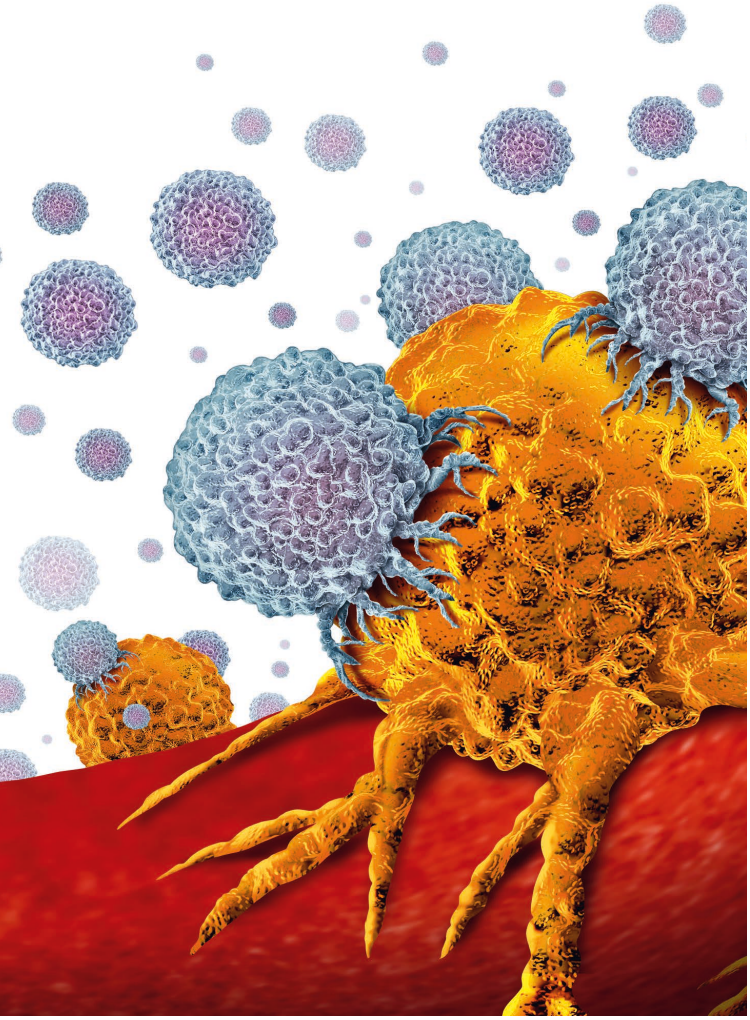
Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna 2020-09-11. Polivy (polatuzumab vedotin) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). 2. POLIVY produktresumé, fass.se 3. Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38(2):155-65

POLIVY® (polatuzumab vedotin) 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antikroppskonjugat. L01XC37 (Rx, EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2020-01-16. **Indikationer:** POLIVY i kombination med bendamustin och rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med relapserande/refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation. **Varningar och försiktighet:** myelosuppression, perifer neuropati, infektioner, levertoxicitet, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), tumörlyssyndrom (TLS). För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. För fullständig information se produktresumé, www.fass.se.

▼ 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. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche AB via sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Roche AB · Box 1228 · 171 23 Solna · 08-726 12 00 · www.roche.se

M-SE/00000411



ESMO 2020: Tidiga resultat väcker hopp vid spridd kastrationsresistent prostatacancer

Behandling med BiTE-molekylen AMG 160 visar lovande effekt mot metastaserad kastrationsresistent prostatacancer tillsammans med en hanterbar säkerhetsprofil. Det framgår av fas I-data som presenterats vid Europas viktigaste onkologikongress, ESMO.

– Det är oerhört angeläget att få fram behandlingar med nya verkningsmekanismer mot prostatacancer där varken cellgifter eller antihormonell behandling längre har någon effekt, säger Jeffrey Yachnin, sektionschef vid Centrum för Kliniska Cancerstudier på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Immunonkologiska terapier har rönt stora framgångar vid behandling av flera olika cancerformer, men för patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) har effekten varit begränsad. På senare tid har ett visst hopp satts till biomarkören prostataspecifikt membranantigen (PSMA = Prostate Specific Membrane Antigen) som är ett kliniskt validerat terapeutiskt mål vid prostatacancer.

AMG 160 är en immunonkologisk terapi som syftar till att stimulera kroppens eget immunsystem att angripa cancerceller. AMG 160 bygger på BiTE-teknologin (Bispecific T-cell Engager) vilket innebär att molekylen är uppbyggd av två olika antikroppsstrukturer: en som binder till CD3 som finns på T-celler, och en som binder till PSMA, ett protein som överuttrycks på metastaserade prostatacancerceller. Därutöver är AMG 160 konstruerad på så vis att dess halveringstid är förlängd vilket i sin tur möjliggör administrering så sällan som varannan vecka och att kontinuerlig infusion således inte krävs.

Källa: Amgen

Starka data för sotorasib (AMG 510) vid KRAS G12C-muterad lungcancer

Sotorasib (AMG 510) visar varaktig antitumoral effekt vid behandling av KRASG12C-muterad icke småcellig lungcancer. Det visar uppdaterade fas I-data från det kliniska utvecklingsprogrammet CodeBreaK 100 som nyligen presenterats på Europas viktigaste onkologikongress, ESMO.

– Med tanke på att patienterna i studien är tungt förbehandlade och att KRASG12C-proteinet länge betraktats som ”undruggable” är det här uppmuntrande resultat, säger docent Jan Nyman, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Resultaten har publicerats i New England Journal of Medicine.

Icke småcellig lungcancer, NSCLC, utgör över 80 procent av all lungcancer (NSCLC = non-small-cell lung carcinoma). Den vanligaste mutationen vid NSCLC är KRAS (Kirsten RAt Sarcoma virus) och KRASG12C är i sin tur den vanligaste undergruppen som återfinns i cirka 13 procent av fallen. Dessa mutationer är förknippade med sämre prognos och trots att man i närmare fyra decennier försökt ta fram läkemedel som riktas mot KRAS finns ännu ingen godkänd behandling. Sotorasib (AMG 510) är den första KRASG12C-hämmaren som nått klinisk fas.

På ESMO Virtual Congress 2020 presenterades data för bland annat 34 patienter med KRASG12C-muterad, avancerad icke småcellig lungcancer som behandlats med sotorasib (960 mg peroralt en gång per dag) och som erhållit i median två tidigare behandlingslinjer (0–10). Vid en medianuppföljning på 11,7 månader var den objektiva tumörresponsen (ORR = Objective Response Rate) 35,3 procent och 91,2 procent uppnådde sjukdomskontroll (DCR = Disease Control Rate).

För den totala NSCLC-kohorten i CodeBreaK 100 (n = 59), alltså patienter i samtliga doskohorter, rapporterades en responsduration (DOR = Duration of Response) på 10,9 månader vid data-cut off den 1 juni 2020 då 10 av 19 patienter fortfarande kvarstod på behandling. Den progressionsfria medianöverlevnaden (mPFS) hos patienter som behandlades med sotorasib var 6,3 månader. Vid den första av de responsbedömningar som genomförts med sex veckors intervall observerades tumörkrympning hos 71,2 procent av patienterna.

Säkerhet och tolerabilitet hos patienter med NSCLC (n = 59) överensstämde med tidigare resultat från CodeBreaK 100. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (TRAE = Treatment-Related Adverse Events) var diarré (25,4%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (20,3%), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (20,3%), fatigue (10,2%) och illamående (10,2%). Elva (18,6%) patienter hade TRAE av grad 3 eller högre, varav en hade ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till att behandlingen fick avbrytas.

– Det är hoppingivande att se ihållande antitumoral aktivitet mot dessa svårbehandlade tumörer och att patienterna tolererar behandlingen så pass väl. Resultaten som nu presenterats bådar gott inför fas III-studien CodeBreaK 200 där fem svenska centra kommer att medverka och som startar inom kort, säger Jan Nyman och tillägger att det nu pågår en kartläggning i Sverige om hur patienter med KRASG12C har behandlats, behandlingsresultat och vad som i övrigt kännetecknar denna patientgrupp.

KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors av Hong et al. har publicerats i New England Journal of Medicine. Se även kommentaren av LoRusso och Sebolt-Leopold, One Step at a Time — Clinical Evidence that KRAS Is Indeed Druggable.

Källa: Amgen

IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion
in combination with axitinib

BAVENCIO® (avelumab) in combination with axitinib is a first-line immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment for adult patients with advanced RCC[1,2]*

In the JAVELIN Renal 101 Trial

5.3 month improvement in mPFS[1,3]

- 13.3 months (95% CI: 11.1, 15.3) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 8.0 months (95% CI: 6.7, 9.8) with sunitinib in the overall population (HR: 0.69; 95% CI: 0.57, 0.83); *P*<0.0001

52.5% ORR rate[1,3]

- 52.5% ORR (95 % CI: 47.7, 57.2) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 27.3% (95% CI: 23.2, 31.6) with sunitinib in the overall population

* The overall study population in the JAVELIN Renal 101 Trial (N=886) included all patients, regardless of PD-L1 expression.[1]
mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate.

Ref: 1. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. SmPc Update August 2020. **2.** Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-1494. **3.** Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med March 2019; 380:1103-1115.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain–Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: augusti 2020**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

PP-BAV-SWE-0134, Sept-2020 SE-AVEKI-00006

Merck AB
Box 3033, 169 03 Solna
Tel. 08-562 445 00 www.merck.se

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

MERCK Pfizer

Långtidsdata ger hopp för patienter med lungcancer

Keytruda visade fördubblad femårsöverlevnad, 32 procent, i Keynote-024. Studien är världens första fas 3-studie med femårsdata av ett immunonkologiskt läkemedel vid icke-småcellig lungcancer.

Keynote-024, vars långtidsdata presenterades vid onkologikongressen ESMO, är en fas-3 studie av första linjens behandling med pembrolizumab i monoterapi hos patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer och högt PDL1 uttryck (TPS ≥ 50 procent) och som saknar mutationer i EGFR eller ALK. De första resultaten från Keynote-024 publicerades 2016.

Pembrolizumab visade på en femårsöverlevnad på 31,9 procent, att jämföra med 16,3 procent för jämförelsearmen med platina-baserad kemoterapi där en majoritet (99 av 150 patienter hade korsat över till pembrolizumab-armen). Pembrolizumab fortsatte därmed visa på signifikanta överlevnadsvinster (HR = 0.62 ; 95procent CI 0.48-0.81: P=inte presenterat; medianöverlevnad 26,3 månader (18,3-40,4 månader) vs. 13,4 månader (9,4-18,3 månader).

– Detta är värdefulla data och positiva nyheter för en mycket utsatt patientgrupp. Patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer har historiskt sett en femårsöverlevnad på mindre än 5 procent, säger Ronny Öhman, överläkare i lungmedicin vid Skånes universitetssjukhus.

Källa: MSD

Anna Stadling ny ambassadör

Sångerskan och artisten Anna Stadling, aktuell med låten ”När allt det här är över”, blir ny ambassadör för Bröstcancerförbundet. I rollen som ambassadör kommer hon att stödja och stärka bröstcancerdrabbade kvinnor genom att dela med sig av sin egen erfarenhet av sjukdomen. Anna diagnostiserades med bröstcancer i november 2015 och har genomgått behandling och rekonstruktion. Samarbetet inleds inför den internationella bröstcancermånaden då Anna väljer att bära Bröstcancerförbundets rosa band. Det band som symboliserar bröstcancer i hela världen, och vars intäkter odelat går till att bekämpa bröstcancer.

– Jag fick mitt bröstcancerbesked hösten 2015, bara ett par veckor efter att min man Pecka diagnostiserats med prostatacancer. Det var en helt ofattbar och turbulent situation. Vår son var fem år gammal, plötsligt befann vi oss i stormens öga.

Anna Stadling har en av Sveriges bästa pop-country-röster och är känd för ett uttryck och texter som berör. 2017 gav hon ut ”Efter stormen” tillsammans med Andreas Mattson. Skivan kom till under Annas behandling mot bröstcancer och innehåller bland annat ”När allt det här är över”. En låt som kommit att beskrivas som en nationalhymn i samband med corona-pandemin, men som egentligen beskriver Annas och hennes makes oro och hopp om framtiden under cancern.

– Genom musiken ventilerar jag mina känslor. 2016 var ett omvälvande år för hela familjen. Vi kämpade envist på och längtade tillbaka till vardagen. Det ville jag förmedla i ”När allt det här är över”. Med två parallella cancerbehandlingar kommer mycket tvivel. Men vi tog oss igenom, jag är tacksam för att det är över och att vi fick stanna kvar, säger Anna.

Källa: Bröstcancerförbundet

Nya metoder i kampen mot livmoderhalscancer

I Sverige vaccineras flickor mot vissa typer av HPV (humant papillomvirus). Kvinnor över 23 år erbjuds undersökning, så kallad screening, för att upptäcka förstadier till livmoderhalscancer (cervixcancer).

–Genom forskningen hoppas vi kunna bidra till den samlade kunskapen för att få till bättre laborativa metoder som kan hjälpa till vid förbyggande och behandling av livmoderhalscancer”, säger forskaren Malin Kaliff på Universitetssjukhuset Örebro.

Det finns ett behov av bättre metoder inom screeningen och vid både uppföljning och behandling av de som drabbas av sjukdomen. HPV är orsaken till nästan alla fallen av den här typen av cancer.

– Målet för studierna som vi har gjort var att undersöka så kallade biomarkörer, en biologisk markör, som i förlängningen skulle kunna användas för detta. Vi har mestadels undersökt tumörprover från kvinnor som har insjuknat i cervixcancer men också tittat på prover från screeningen, säger Malin Kaliff, molekylärbiolog på laboratoriemedicinska kliniken vid Universitetssjukhuset Örebro.

Analyserna är till största del metoder där virusets eller kvinnans DNA studeras. Forskarna har bland annat undersökt vilka genotyper av viruset som finns representerade, om det finns flera olika virustyper i samma prov och hur stor virusmängden är.

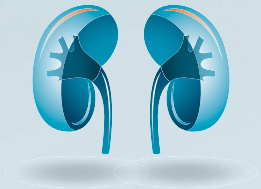
Vissa genotyper är vanligare än andra. Den grupp som Malin Kaliff har studerat är den grupp som infekterar slemhinnan i livmodertappen. Det finns högrisktyper som kan leda till cancer och sen finns det lågrisktyper som kan ge könsvårtor men som vanligtvis inte leder till cancer.

– Vi såg att i gruppen med kvinnor med cervixcancer, hade kvinnorna med tumörer som innehöll flera typer av HPV sämre prognos jämfört med dem med en typ. Det skulle kunna vara en användbar prognostisk markör i framtiden, säger Malin Kaliff.

Källa: Regionsjukhuset Örebro

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/DÅLIG PROGNOS



Signifikant fler objektiva responser jämfört med sunitinib[1]*
– 11% kompletta responser jämfört med 1%

Signifikant förlängd överlevnad jämfört med sunitinib[1]**
– oavsett PD-L1-uttryck

OPDIVO i kombination med YERVOY ger varaktiga responser***
– Median responsduration ej ännu uppnådd
– 59% av patienterna hade en pågående respons

*** 42% resp. 29%, p<0,0001; ** Riskkvot 0,66 (95% CI: 0,54 – 0,80); p<0,0001; *** Vid 30 månaders uppföljning.**

1 Tannir *et al.* Abstrakt 547, ASCO GU 2019.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 jul 2020.
Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:**
- Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 23 jul 2020.
Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

MAJ 2019 1506SE1902863

”Rehabiliteringsskuld efter pandemi-våren”

Regionernas resurser är fortfarande för små när det kommer till att hjälpa personer som är beroende av cancerrehabilitering. Spridningen av covid-19 har dessutom pressat vårdens resurser ytterligare. Även frivilligorganisationernas resurser har minskat genom att färre företag kunnat ställa upp med sponsring. Sammantaget skapar detta en rehabiliteringsskuld som drabbar cancerpatienter.

– Cancerdrabbade, som är vår målgrupp, är väldigt utsatta just nu, säger CancerRehabFondens generalsekreterare Pia Watkinson. Många av dem tillhör riskgruppen som kan drabbas hårt vid covid 19-smitta. Men behovet att få hjälp efter att ha gått igenom en tumörsjukdom har naturligtvis inte minskat. En undersökning av Fysioterapeuterna tyder på att en majoritet, 70 procent, av patienter med den typen av rehabiliteringsbehov bedömer att tillgången försämrats.

– Den bilden stämmer med de signaler vi får, säger Pia Watkinson. Vid sidan av ”vårdskulden” finns en rehabiliteringsskuld som ansvariga politiker och hela samhället måste förhålla sig till.

Den offentliga sjukvården har inte resurser nog att rehabilitera alla cancerdrabbade som är i behov av hjälp. Därför är frivilligorganisationer som CancerRehabFonden ett viktigt komplement till sjukvården. I CancerRehab-Rapporten redovisas uppgifter från Giva Sverige, som är en branschorganisation för civilsamhällesaktörer som lever på insamlade medel. De tyder på att hela den frivilliga sektorn drabbats av ett kraftigt intäktsbortfall under corona-våren. Det kan handla om en trettioprocentig nedgång jämfört med ett normalår. Huvudorsaken är färre sponsringsavtal.

– Om en stor del av företagets marknad försvunnit över en natt är det lätt att förstå att man inte prioriterar sponsring. Så i en situation där våra insatser behövs mer än någonsin riskerar våra resurser att minska, säger Pia Watkinson.

– Nu måste politikerna ta sitt ansvar, både genom att bygga ut sina egna rehabiliteringsresurser och genom att ge frivilligorganisationerna ett tillfälligt stöd, så att vi kan hjälpa till även framöver när det offentliga inte räcker till, säger Pia Watkinson.

Källa: CancerRehabFonden

Nu ger unik metod ny kunskap om reparation av DNA-skador

DNA-brott som lagas felaktigt kan orsaka stor skada på celler vilket i sin tur kan leda till celldöd eller sjukdomar som till exempel cancer. Med en ny metod har forskare från Chalmers nu identifierat en ny roll för proteinet CtIP som är en viktig komponent vid reparation av DNA-brott i människans celler.

– CtIP har ett flertal funktioner vid reparation av DNA-brott. Vi tror att den nya rollen vi har identifierat är en viktig pusselbit för att förstå hur våra celler reparerar sådana brott. En större förståelse för reparation av DNA-skador kan öka förståelsen för hur och varför vi drabbas av vissa sjukdomar, säger Fredrik Westerlund, biträdande professor i kemisk biologi.

DNA skadas och går sönder hela tiden i celler hos alla sorters organismer, från bakterier till människor. Om en DNA-sträng går av helt och inte lagas korrekt är risken stor för mutationer i genomet. Detta kan leda till att cellen dör eller till olika sjukdomar, till exempel cancer.

Alla celler har därför utvecklat olika system för att reparera brott på DNA. Kunskap om hur systemen för DNA-reparation fungerar, och varför det ibland går fel, kan ge ökad kunskap om sjukdomar – eller användas för att utveckla nya läkemedel.

Tidigare forskning har visat att proteinkomplexet MRN är en viktig komponent vid reparation av så kallade dubbelsträngsbrott, när DNA-molekylen slits isär. Det är också känt att proteinet CtIP, som är en så kallad kofaktor till MRN, är viktigt för flera av de senare stegen i DNA-reparationen.

– I vår senaste studie har vi visat att CtIP även är delaktigt i de första stegen av reparationen, där de fria DNA-ändarna kopplas till varandra för att reparation ska kunna påbörjas, säger Robin Öz, doktorand i kemisk biologi och förstaförfattare till studien som nyligen publicerades i den vetenskapliga tidskriften PNAS .

I studien har man använt sig av en ny metod som utvecklas i Fredrik Westerlunds forskargrupp på institutionen för biologi och bioteknik. Med metoden, som baseras på nanofluidik, studeras enstaka DNA-molekyler med hjälp av fluorescensmikroskopi. I fri lösning veckar DNA ihop sig till små nystan, men i så kallade nanokanaler, tunna glasrör, tvingas de långa molekylerna att sträcka ut sig.

– Många existerande metoder för att titta på enskilda DNA-molekyler är baserade på att hålla fast DNAt i ändarna, vilket medför att proteinerna inte kan binda in där. Eftersom DNA-ändarna är fria i vår metod kan man studera olika processer som sker på ändarna när olika proteiner tillsätts. Detta är unikt och gör att vi har kunnat karaktärisera den här funktionen hos CtIP, säger Robin Öz.

Källa: Chalmers

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, eller av icke-skivepiteltyp som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD*
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER

KEYTRUDA rekommenderas av NT-rådet[1]

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi REKOMMENDERAS **OAVSETT PD-L1-UTTRYCK**[1]

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 03/2020

Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

*Median OS vid icke-skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi med pemetrexed: ej uppnådd vs 11,3 månader; P<0,00001. Median OS vid skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med karboplatin och nab-/plaklitaxel 15,9 månader vs 11.3 månader; p=0,0008

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00049 01/2020

MSD ONKOLOGI

Onkologi i Sverige uppmärksammar

Underläkaren med SM-guld i maraton

Vem springer ifrån Carolina på onkologkliniken i Gävle?

Ung, synnerligen rask och nybliven doktor. Med ett rykande färskt SM-guld i maraton i fickan kan man nog tveklöst utnämna 27-åriga Carolina Wikström till Sveriges just nu snabbaste kvinnliga läkare. Nu siktar hon på OS nästa år samtidigt som hon funderar på vilken väg hon ska välja inom yrket.

I juni i år blev Carolina Wikström, född i Hudiksvall och uppvuxen i Uppsala, färdig läkare. Eftersom hon bevisligen går fort fram i livet fick hon direkt ett vikariat som underläkare på onkologkliniken på Gävle sjukhus.

– Jag hade egentligen tänkt utbilda mig till civilingenjör, kanske som en stilla protest gentemot mina föräldrar som båda är läkare. Men trots att jag först var lite motvillig tog intresset för medicin över och jag har aldrig ångrat mitt val. Läkare är ett tryggt yrke och jag gillar att man aldrig blir fullärd.

Carolina tyckte att alla blocken i utbildningen var intressanta men insåg tidigt att hon framförallt lockades av de medicinska specialiteterna.

– Jag trivs mycket bra här på onkologen trots stundtals svåra samtal och situationer. Som ny doktor får man dock bra stöd och handledning här vilket känns tryggt.

TRÄNAR TVÅ GÅNGER PER DAG

Men nu till den i alla avseenden snabba och framgångsrika löparkarriären. För märkligt nog har denna svenska mästare inte alls hållit på att träna på elitnivå länge.

– Jag har hållit på att springa sedan gymnasiet men bara för motionens skull. Mamma och jag brukade springa tillsammans, hon har alltid varit en aktiv löpare som har deltagit i olika lopp, bland annat flera maraton. Först för två år sedan fick jag för mig att satsa på strukturerad träning på elitnivå, berättar hon och tillägger att hon numera tränar två gånger om dagen.

– Det brukar bli någon mil per pass, ett pass före jobbet och ett efter, säger hon och får det att låta enkelt.

När Carolina, som tränar för löparklubben Roslagen, sprang sitt första maraton 2018, kom hon i mål på tiden 3, 11.

– Jag ville se hur bra jag kunde bli så sedan dess har jag tränat hårt.

En satsning som verkligen lönat sig för den 5 september i år vann hon obekymrat SM-guldet i maraton på tiden 2, 33, 59.

Carolina Wikström tog SM-guld i maraton i början av september. Nu siktar Sveriges snabbast underläkare på OS nästa år.

LÅNGA LOPP TUFFT MENTALT

– Mitt mål är att så småningom nå 2, 25 och jag siktar på att få komma med till OS i Tokyo nästa år. Tyvärr är det inte ofta Sverige skickar någon till maraton, urvalet är väldigt hårt, men om maraton i Valencia i december blir av ska jag försöka kvala in.

Att säga att hon vann maratonloppet ”obekymrat” stämmer nog inte riktigt.

– Nej, det är väldigt tufft mentalt att springa så långa sträckor. Jag har ett mantra där jag under loppets gång frågar mig själv hur trött jag är egentligen, nog kan jag springa lite till? Jag brukar ta en kilometer i taget och försöka komma in i en härlig rytm.

Det säger sig självt att man inte har mycket tid över för annat om man arbetar heltid som doktor och springer två mil varje dag.

– Jag skulle säkert må bra av såväl styrketräning som yoga, men mitt sätt att koppla av är olämpligt nog att sjunka ner framför Netflix på kvällarna. Det skulle inte heller skada om jag förbättrade mina matvanor lite, säger hon med ett skratt.

Med sina 27 år har hon både en lovande löpar- och läkarkarriär framför sig och gott om tid att fundera över vilken väg hon ska gå – eller springa.

– Det är inte otänkbart att jag så småningom försöker kombinera mina två världar – idrotten och medicinen – genom att till exempel satsa på idrottsmedicin.

EVELYN PESIKAN
FOTO: DECA TEXT & BILD & RYNO QUANTZ

Vakenkirurgi vid maligna gliom:

Så kan patientens **cerebrala funktioner** kartläggas under **pågående operation**

När en elak gliacellstumör, ett gliom, vuxit in i hjärnvävnaden står vården och patienten inför en svår balansgång. Att ta bort så mycket som möjligt av tumören ökar överlevnaden. Samtidigt innebär en operation risker för att kroppsliga och kognitiva funktioner påverkas, framför allt om tumören ligger i känsliga områden.

Att ha möjlighet att genomföra öppen kirurgi där patienten är vaken har nationellt och internationellt blivit allt viktigare för centra som vill hålla högsta kvalitet i behandlingen av hjärntumörpatienter. Här beskriver neurokirurgen **Rickard L Sjöberg** kunskap och erfarenheter från de senaste årens användning av metoden vid Norrlands universitetssjukhus.

Neurokirurger brukar ofta använda begreppet ”Eloквent Kortex” som beteckning på områden där neurokirurgiska ingrepp (eller skada på hjärnan av andra skäl) kan förväntas leda till ”handikappande neurologiska bortfall”[1]. Inom modern gliomkirurgi betraktas det som allt viktigare att undvika sådana bortfall. Ett skäl till detta är observationer som talar för att kirurgiskt orsakade bortfall av motorik och tal kan vara förknippade med förkortad överlevnad, åtminstone hos patienter med höggradiga gliom[2]. Ett annat och kanske än viktigare skäl är att även om maximal resektion tycks förlänga överlevnaden i grad II-IV gliom[3,4], kan kirurgi i typfallet, inte ens i kombination med andra behandlingsmodaliteter, bota sjukdomen. Av detta skäl betonas idag betydelsen av att gliomkirurgen eftersträvar en optimal ”onko-funktionell balans” i avvägningen mellan kirurgisk radikalitet och risken för kirurgiskt

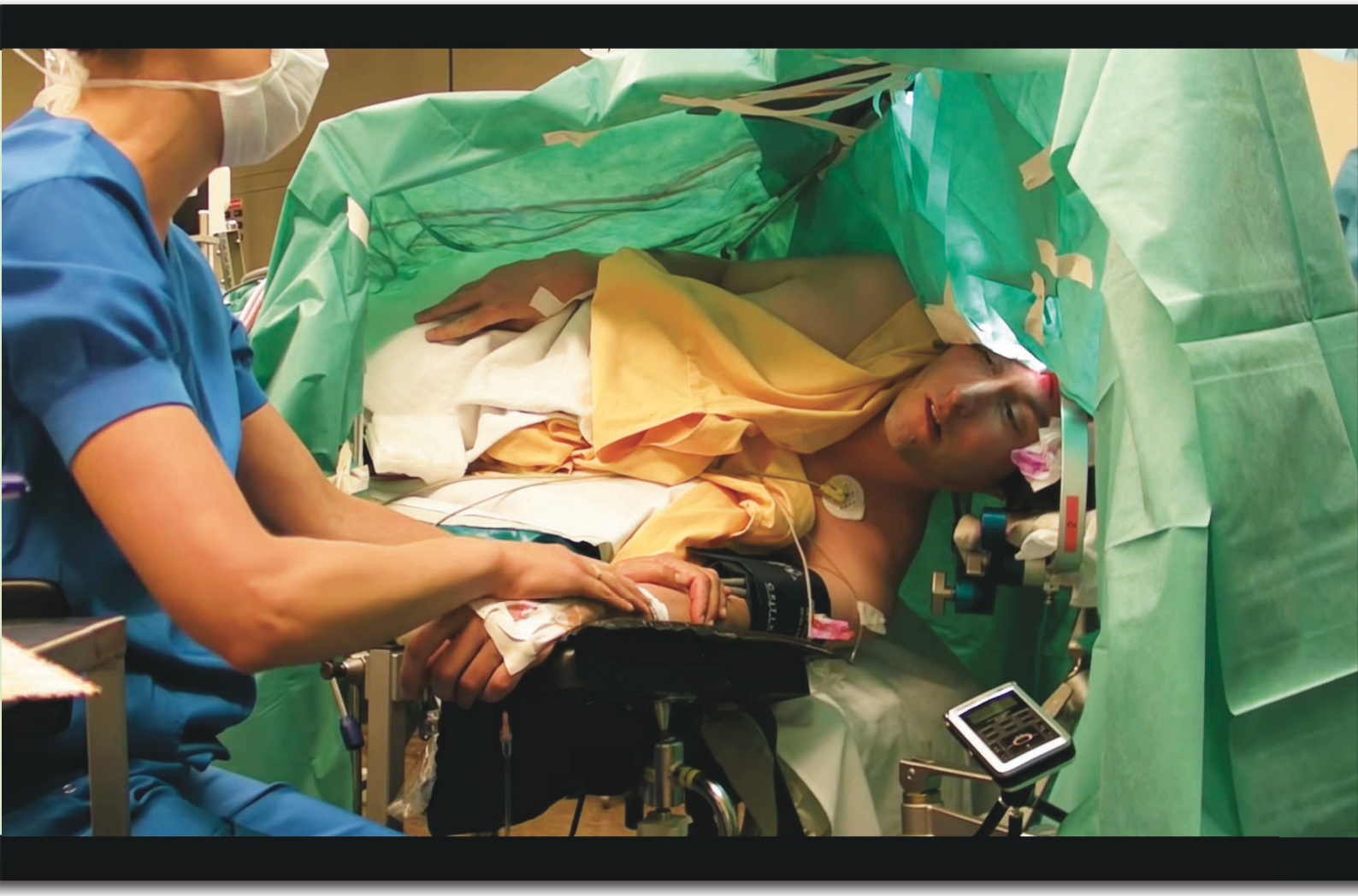


Bild 4. Screencap från Youtube.

orsakade förluster i livskvalitet[5]. Kirurgen har alltså, enligt detta synsätt, anledning att sträva efter att förlänga gliompatientens liv men också att hålla i åtanke värdet i att detta liv har en rimlig livskvalitet.

FÖRNYAT INTRESSE

Denna typ av resonemang har lett till ett förnyat intresse för funktionsbevarande neurokirurgiska hjälptekniker. Ett exempel på en sådan teknik är den funktionella magnetkameraundersökningen, med vars hjälp det dels är möjligt att skapa ungefärliga kartor över såväl funktionella cerebrala nätverk som den individspecifika lokalisationen av exempelvis tal eller motorik. Andra exempel är transkraniell magnetisk stimulering och användning av motoriska stimulerings-potentialer.

Den enklaste, äldsta och samtidigt mest exakta av dessa tekniker är dock att helt enkelt neurologiskt och neuropsykologiskt testa och kartlägga patientens cerebrala funktioner under pågående operation. Så kallad ”vakenkirurgi”.

Det i grunden enkla i att inte ha neurokirurgiska patienter sövda illustreras av Bengt Ljunggren som beskriver hur en av de första hjärntumör-operationerna i Sverige kom att bli vakenkirurgisk, närmast av en slump. Detta ska ha skett på Serafimerlasarettet i Stockholm 1922 då en ung Herbert Olivecrona opererade ett akustikusneurinom på sin andra neurokirurgiska patient, med denne liggande med ansiktet mot golvet. Den så kallade ”dropparen” (som ansvarade för att hålla patienten sövd genom att droppa eter på patientens mask) kom enligt beskrivningen att placeras under operationsbordet och där bli så påverkad av eterångorna att han somnade trots att narkosen knappast hade någon effekt alls på patienten. Det enklaste bedömdes i denna situation vara att släpa undan dropparen och fortsätta operationen, som ska ha tagit 6 timmar, i lokalbedövning. Detta ska ha bidragit till att lokalbedövning i början av 1900-talet blev vanligt som enda anestesi vid de neurokirurgiska operationerna på Serafimerlasarettet[6]. Möjligheten att operera på detta sätt såväl då som nu har naturligtvis sin grund i det faktum att hjärnan till skillnad från hjärnhinnor och skalp helt saknar känsel.

KARTLADE HJÄRNANS FUNKTION

Även om metoden senare, i takt med att narkosteknikerna förfinades, kom att överges av de som arbetade inom gliomkirurgins mittfåra kom flera internationella centra med framförallt epilepsikirurgisk inriktning och senare även

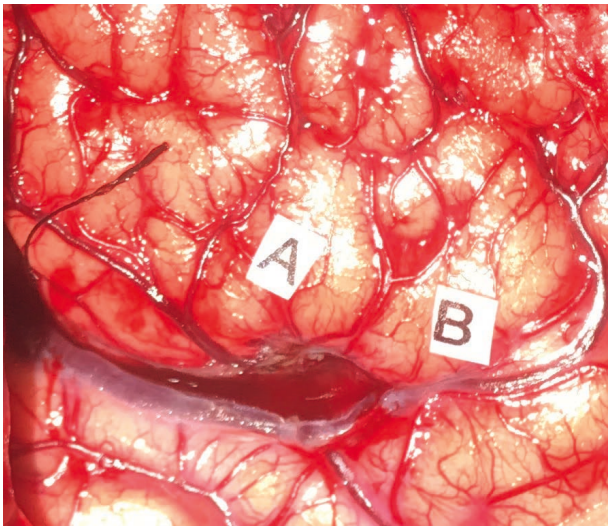


Bild 1. Kortikal kartläggning av patient med långtradig insulär tumör på vänster sida. Lapparna med bokstäver markerar områden i anslutning till pars triangularis i vänster gyrus frontalis inferior där direkt kortikal stimulering slagit ut talförmåga på patienten. Under dessa ses den öppnade fissura Sylvi.

med neuro-onkologisk inriktning att fortsatt använda denna teknik. Att metoden på sikt överlevde berodde inte på dess anestesiologiska smidighet utan att den möjliggjorde en tämligen exakt kartläggning av hjärnans funktioner i kombination med övervakning av neurologisk funktion under resektion. Direkt kortikal stimulering på vaken patient hade använts kliniskt och vetenskapligt redan av tidiga neurokirurger som Harvey Cushing och kom att vidareutvecklas av bland andra Wilder Penfield och Herbert Jasper vid Montreal Neurological Institute för användning vid epilepsikirurgi[7]. Principen är helt enkelt att monopolär eller bipolär stimulering av hjärnans yta normalt antingen orsakar aktivitet eller sensationer (såsom exempelvis frivillig eller ofrivillig rörelse av en kroppsdel) eller slår ut aktivitet (såsom till exempel tal – Bild 1). Liknande principer kan användas även för stimulering av djupa vitbanesystem. Under 30- och 40-talen kom en viktig användning av denna teknik, inte minst i Montreal, att bli neurovetenskaplig kartläggning av den ”typiska” hjärnans funktion. Ett annat och kanske än viktigare användningsområde var dock kartläggningen av den enskilda patientens funktion i samband med epilepsikirurgisk behandling. Eftersom lokalisation av funktioner dels kan variera mellan individer dels också påverkas av exempelvis gliomsjukdomen har denna logik alltså under de senaste tre decennierna gradvis vunnit alltmer mark i neuroonkologiska sammanhang[8].

LINKÖPING FÖRST

I Sverige åter-introducerades metoden inom gliomkirurgisk verksamhet i Linköping 2007[9]. Under det senaste decenniet har det därifrån, i överensstämmelse med den internationella trenden inom området, spridits till de flesta av landets neurokirurgiska centra (Bild 2).

På Norrlands universitetssjukhus i Umeå kom vi efter erfarenhetsutbyte med i första hand Universitetssjukhuset i Linköping men också de epilepsikirurgiska och gliomkirurgiska verksamheterna på University Medical Center (UMC) i Utrecht i Nederländerna, att inkorporera tekniken i vår gliomkirurgiska arsenal 2015. Idag genomförs vid vår klinik ett tiotal vakenkirurgiska tumör-resektioner om året

Bild 2. Neurokirurgerna Sverre Boström och Peter Milos genomför en vakenkraniotomi på Universitetssjukhuset i Linköping 2012.
Foto: Rickard L Sjöberg och Tommy Bergenheim.

Verzenios®
abemaciklib

Den enda CDK4 & 6-hämmaren med kontinuerlig dosering[1,2]

VERZENIOS GER EN SIGNIFIKANT* FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

i kombination med fulvestrant vid behandling av patienter med HR+, HER2- lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare mottagit endokrin behandling jämfört med placebo plus fulvestrant[1,3]

*Verzenios i kombination med fulvestrant visade en förlängd överlevnad med 9,4 månader med en medianöverlevnad om 46,7 månader jämfört med 37,3 månader för placebo plus fulvestrant (HR=0.757; 95% konfidensintervall, 0,606-0,945; P=.01)

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Verzenios (abemaciklib)** L01XE50, Proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg **Indikationer:** Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försitighet:** Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-01-17 **För ytterligare information och priser se** www.fass.se Rx F Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

1. Verzenios (abemacklib) Produktresumé, www.fass.se **2.** Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast CAncer: Current Controversies and Future Dierections. Curr Oncol Rep. 2019; 21:25:1-9. **3.** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progressed on Endocrine Therapy–MONARCH 2. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0065 02/2020
Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2020 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

som en förstärkt del av den reguljära gliomkirurgin . Metodens effektivitet i form av ökad överlevnad återstår att visa i randomiserade kliniska prövningar. De effekter som kunnat påvisas i retrospektiva studier är positiva men begränsade och något svårtolkade. Som ofta är fallet inom kirurgisk verksamhet har dock den praktiska kirurgisk-kliniska erfarenheten vägt tungt i den trend mot ökat användande av vakenkirurgi som ses världen över. Möjligheten att med hjälp av denna metod stärka kirurgens förmåga att korrekt bedöma när en resektion bör avslutas innan makroskopisk radikalitet uppnåtts, såväl som när det är möjligt att driva en resektion i lite längre riktning mot full radikalitet blir helt enkelt snabbt svår att avstå ifrån för centra som vill hålla högsta kvalitet i sin verksamhet.

> ***Som ofta är fallet inom kirurgisk verksamhet har dock den praktiska kirurgisk-kliniska erfarenheten vägt tungt i den trend mot ökat användande av vaken-kirurgi som ses världen över.***

MÖJLIGHET ATT MONITORERA

I Umeå har vi upplevt metoden som särskilt värdefull vid operation av tumörer av lägre grad i anslutning till områden med funktion som brukar betraktas som elokvent. Särskilt gäller detta resektioner av gliom i anslutning till misstänkt språkbärande områden och i insula. Tekniken har för oss också gjort resektioner av tumörer som involverar ansiktets primära motorkortex möjlig. Detta då man under operationen kan monitorera och i högre utsträckning än vad som annars skulle ha varit möjligt säkerställa att resektionen inte leder till oacceptabel påverkan på ansiktsmotorik eller tal. Vid vissa centra, som exempelvis Hugue Duffaus Montpellier, betonas dock på goda grunder att tekniken är potentiellt användbar vid i princip all kirurgi av gliacellstumörer med misstänkt lägre och högre grad.

Den exakta metoden genom vilka vakenkirurgiska ingrepp genomförs varierar i världen. I Sverige har naturligtvis rutinerna kommit att präglas av att metoden introducerats och spridits via Linköping och genom ett kontinuerligt erfarenhetsutbyte och samarbete mellan centra, men variationer finns även här. I Umeå genomförs operationen idag normalt med patienten sövd under en inledande fas där skalle och dura öppnas. Under denna fas genomförs också ofta en enkel förberedande neurofysiologisk test-stimulering av motorisk funktion i kartläggningssyfte och om den kirurgiska approachen är transsylviär (framförallt vid kirurgi i insula), öppnas också fissura Sylvii med patienten sövd. Under denna fas görs också en första preliminär definition av tumörområdet med neuronavigation och ultraljud. Duran återförslutes därefter tillfälligt och patienten väckes innan vaken kortikal stimulering, i samarbete med neurofysiologiskt team genomförs, följt av tumörresektion.

Patienten ligger under operationen fastspänd i trepunktsstöd i en position som i samarbete med undersköterska, narkossköterska, operationsssjuksköterska och kirurg normalt utprovats tillsammans med patienten eftermiddagen före ingreppet. Skalpblockad kompletterar lokalbedövningen i incisionsområdet och en låg dos av den adrenalinhämmande alfa-2-agonisten dexmedetomidin ges ofta under den vakna fasen. Då operationen avslutas gör vi det idag oftast i lättare sedering utan larynxmask eller reintubation.

ÖVERVAKNING GENOM SAMTAL

I Umeå sker sedan 2016 övervakning och neurologisk testning under den vakna fasen av operationen av en för ändamålet särskilt rekryterad neuropsykolog, som utöver riktad neurologisk och neurokognitiv testning också brukar övervaka patienten genom att helt enkelt intervjua och samtala om patientens liv, uppväxt och intressen. Den period under en neurokirurgisk operation då en patient behöver och orkar vara vaken ligger enligt vår erfarenhet oftast kring 2–3 timmar. Under denna tid bör alltså helst merparten av de känsliga delarna av tumörresektionen ha klarats av, såväl som den föregående kortikala kartläggningen med elektrisk stimulering som genomförs med bipolär eller monopolär stimuleringspenna. När det gäller psykologiska test arbetar vår neuropsykolog Mattias Stålnacke, som också är doktorand vid Umeå universitet, idag bland annat med att ta fram och utprova ett lämpligt, robust och för sammanhanget anpassat neuropsykologiskt testbatteri. I nuläget utgör dock enkel objektsbenämning och så kallat Stroop-test av exekutiv funktion, i kombination med enkla bedside-tester av motorisk funktion testningens kärna.

Ett utvecklingsprojekt i samband med medicintekniska avdelningen har hos oss också fokuserat på att ta fram för sammanhanget särskilt anpassade elektroniska bildskärmar via vilka testningen kan genomföras. Lösningen med en neuropsykolog som ansvarig för patientkontakt och testning under operationen är densamma som länge funnits och förespråkats av bland annat Utrecht och Montpellier och som torde bli allt vanligare såväl i Sverige som internationellt även om andra lösningar (till exempel logoped, narkossköterska, neurokirurg, eller biomedicinsk analytiker) förekommer.

Det tidsspann under vilket vi har funnit det praktiskt rimligt att hålla patienten vaken innebär en viss tidspress under operationen. Trots detta överstiger tiden med vaken patient naturligtvis med god marginal längden för det normala kliniska patientmötet. En trevlig bieffekt av de samtal som förs mellan neuropsykolog och patient mellan testsituationerna under denna tid är att de ger en djupare inblick i det universum varje patients liv är, än vad som annars normalt hinns med i modern sjukvård.

FASCINERANDE SAMBAND

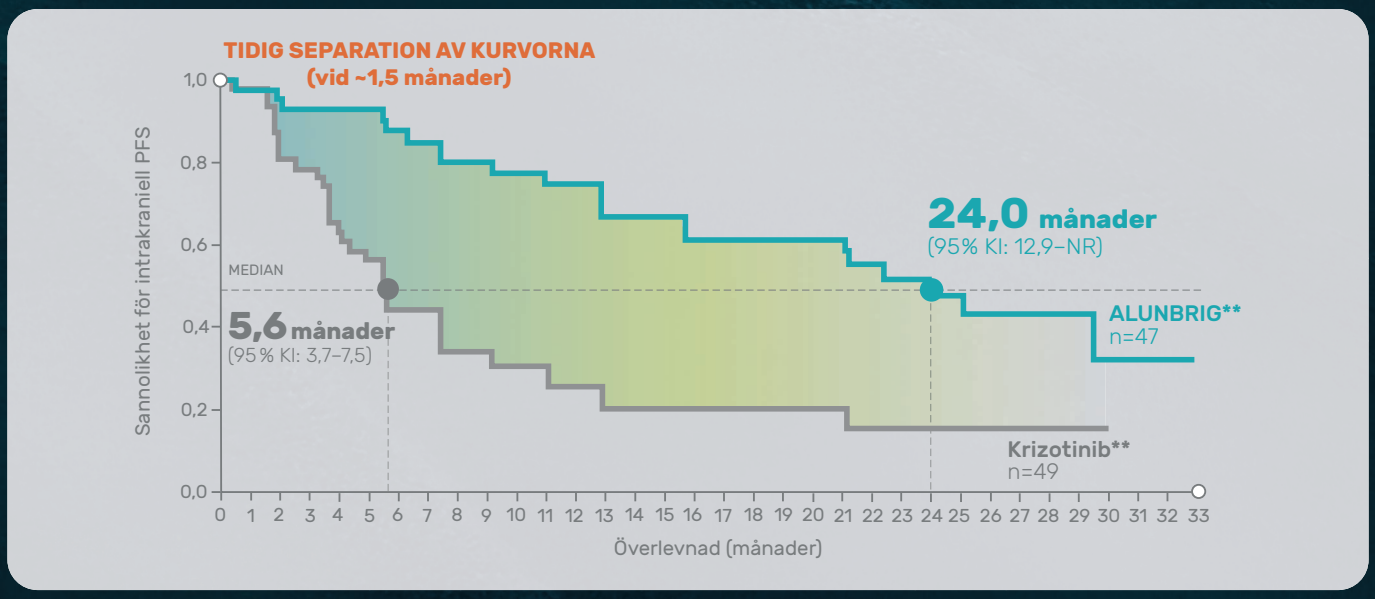
Hjärnan som fenomen, begrepp och forskningsobjekt har ju under senare år kommit att spela en alltmer, närmast me-

NY INDIKATION! FÖRSTA LINJENS BEHANDLING FÖR ALK+ PATIENTER MED AVANCERAD NSCLC[1]

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

69 % RISKREDUKTION FÖR INTRAKRANIELL PROGRESSION ELLER DÖD VS KRIZOTINIB HOS PATIENTER MED HJÄRNMETASTASER VID BASELINE[1,2]

- **Resultat från subgruppsanalys från ALTA 1L**
- **HR= 0,31 (95% KI: 0,17-0,56) p< 0,0001[1,2*]**
- **Antal patienter med inträffade händelser (intrakraniella) för Alunbrig, n= 21 och krizotinib n= 32, p<0, 0001[1,2]**



Primärt effektmått (BIRC*) – PFS mån (95 % KI): Alunbrig (n=137) 24 mån (18,5; NR) vs krizotinib (n=138) 11 mån (9,2; 12,9), p < 0,0001.

*BIRC-assessed, Blinded Independent Review Committee. Intrakraniell progressionsfri överlevnad (PFS) definierades som radiologisk progression, eller död, elller en händelse som krävde strålbehandling av hjärnan.[2] **Alunbrig doserades 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod med 90 mg en gång dagligen, krizotinib doserades två gånger dagligen med 250 mg. KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; NR, not reached.

Referenser: 1. ALUNBRIG produktresumé. **2.** Camidge DR, et al. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

▼ 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.

Alunbrig® (brigatinib) filmdragerad tablett, L01XE43, Rx, F. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig® finns i tre styrkor som innehåller 30mg, 90mg och 180mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig® är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **ADMINISTRATION:** Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig® kan tas med eller utan föda. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig®. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1 2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig® var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig®. **FÖRPACKNING:** Alunbrig® 30 mg, 90 mg samt 180 mg tillhandahålls i blisterförpackning om 28 filmdragerade tabletter. Alunbrig® finns tillgängligt som startförpackning: Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller: Alunbrig® 90 mg: 1 blisterkarta med 7 filmdragerade tabletter samt Alunbrig® 180 mg: 3 blisterkartor med 21 filmdragerade tabletter. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår för 1 linjens behandling. Ingår i läkemedelsförmånen from 14 december 2018 som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 1 april 2020. Ombud i Sverige för innehavaren av godkännandet för försäljning: Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 6 tr, 111 20 Stockholm, www.takeda.se.

C-APROM/SE/BRI/0001 Maj -20

Takeda | ONCOLOGY

Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.

ALUNBRIG®
BRIGATINIB

tafysisk roll i mänsklighetens eviga arbete med att förstå sig själv. Med tanke på detta kan det ofta finnas anledning att fascineras över hur förhållandevis grovhugget praktiska gliomkirurgiska operationer kan te sig. Att som kirurg arbeta med detta prosaiska hanterande av hjärnvävnad och tumörvävnad samtidigt som man fascineras av patientens berättelse om sitt liv och sina tankar sätter onekligen den filosofiska debatten om relationen mellan kropp och själ i en intressant belysning. Ett exempel på en situation där denna lite halsbrytande filosofiska dimension av vakenkirurgin blivit särskilt tydlig och uppmärksammad utanför operationssalen under senare år, är det filmklipp den professionella operasångaren Ambrož Bajec-Lapajne lagt upp på Youtube (Fig 4). I klippet visas en film han tagit av sig själv sjungandes till pianoackompanjemang medan han 2015 opererades vaket av neurokirurgen Pierre Robe, i Utrecht. Det medicinska syftet med detta är naturligtvis i grunden en individuellt anpassad neurofunktionell testning och monitorerering av det slag som vi även exempelvis hos oss i Umeå försöker arbeta mot.

> ***En trevlig bieffekt av de samtal som förs mellan neuropsykolog och patient mellan testsituationerna under denna tid är att de ger en djupare inblick i det universum varje patients liv är, än vad som annars normalt hinns med i modern sjukvård.***

I slutändan handlar dock naturligtvis användningen av vakenkirurgisk teknik inte om att skapa upplevelser som inbjuder till filosofiska spekulationer eller spännande filmer, utan om att driva behandlingen av maligna gliom framåt. Målet med metodens introduktion i Sverige torde vara att låta det gliomkirurgiska fältet röra sig mot en situation där man helt enkelt opererar fler patienter och gör detta på ett säkrare sätt. Där man kanske tidigare alltför ofta med hänvisning till begreppet elokvent kortex undvikit att använda kirurgi i behandling av maligna gliom öppnar denna teknik nu nya dörrar.

Förhoppningen idag är därmed alltså att vi med vakenkirurgin och andra funktionsbevarande neurokirurgiska hjälptekniker i ryggen allt oftare ska kunna lämna frågan om en tumör ser ut att ligga i eller i anslutning till vad som enligt anatomiböckerna brukar definieras som eloquent kortex. Istället går vi mot individbaserade funktionella hjärnkartor och mot individbaserade bedömningar av vad som är att betrakta som elokvent kortex för den enskilda patienten.

REFERENSER:

1. Spetzler, R.F. & Martin, N. (1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476-483'

2. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 2009 Sep;65(3):463-9

3. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhyar F, Yarascavitch B, Algird A, Kachur E, Cenic A, Sharieff W, Klurfan P, Gunnarsson T, Ajani O, Reddy K, Singh SK, Murty NK. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2015 Jun;17(6):868-81. doi: 10.1093/neuonc/nou349

4. Jakola AS, Myrmel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. JAMA 2012 Nov 14;308(18):1881-8

5. Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:83-91.

6. Ljunggren B. Herbert Olivecrona: Founder of Swedish neurosurgery. Journal of Neurosurgery, 78: 142-149.

7. PMID: 8416233Penfield W & Jasper H. 1954 Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little, Brown, Boston

8. Berger MS, Ojemann GA. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology. Stereotact Funct Neurosurg. 1992;58(1-4):153-61. doi: 10.1159/000098989.

9. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2559-65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818..

10. Milos P, Metcalf K, Vigren P, Lindehammar H, Nilsson M, Boström S. Vakenkirurgi vid låggradiga gliom rekommenderas: Goda resultat av 7 års erfarenheter i Linköping. Läkartidningen, 2016, 113, D4FI

RICKARD L SJÖBERG, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE I NEUROKIRURGI VID UMEÅ UNIVERSITET OCH NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, RICKARD.SJOBERG@UMU.SE

NÄR METASTASER BLIVIT VERKLIGHET[1,2]

ZYTIGA® (abirateronacetat)* är den enda andra generationens hormonbehandling (NHT) som är subventionerad för behandling av patienter med nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)[1]

ZYTIGA®* vid nydiagnostiserad högrisk mHSPC ger i genomsnitt 16,8 månaders förlängd överlevnad, jämfört med enbart ADT[1,2]:

(HR: 0,66; 95 % KI 0,56–0,78; p<0,0001)

ZYTIGA® ingår i läkemedelsförmånen när docetaxel inte är lämpligt.[1]
*i kombination med prednison eller prednisolon samt androgen deprivationsterapi (ADT).[1]

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Filmdragerade tabletter 500 mg. **ATC-kod:** L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas. Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit. Datum för senaste översyn av produktresumé 06/2020. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:
1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Juni 2020, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

CP-155508 JC-200131-3

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Proteomik och **genomik** för nya möjligheter inom **cancerdiagnostik**

Ett nytt sätt att identifiera cancerbiomarkörer har utvecklats av forskare vid Lunds universitet. Den nya tekniken möjliggör mycket känslig, snabb och kostnadseffektiv identifiering av biomarkörer för cancer. Detta skapar nya möjligheter för tidigare diagnos av cancer och därmed också effektivare behandling. Forskningen, som här beskrivs av **Mattias Brofelth** och **Carl Borrebaeck**, har publicerats i Nature Communication Biology.

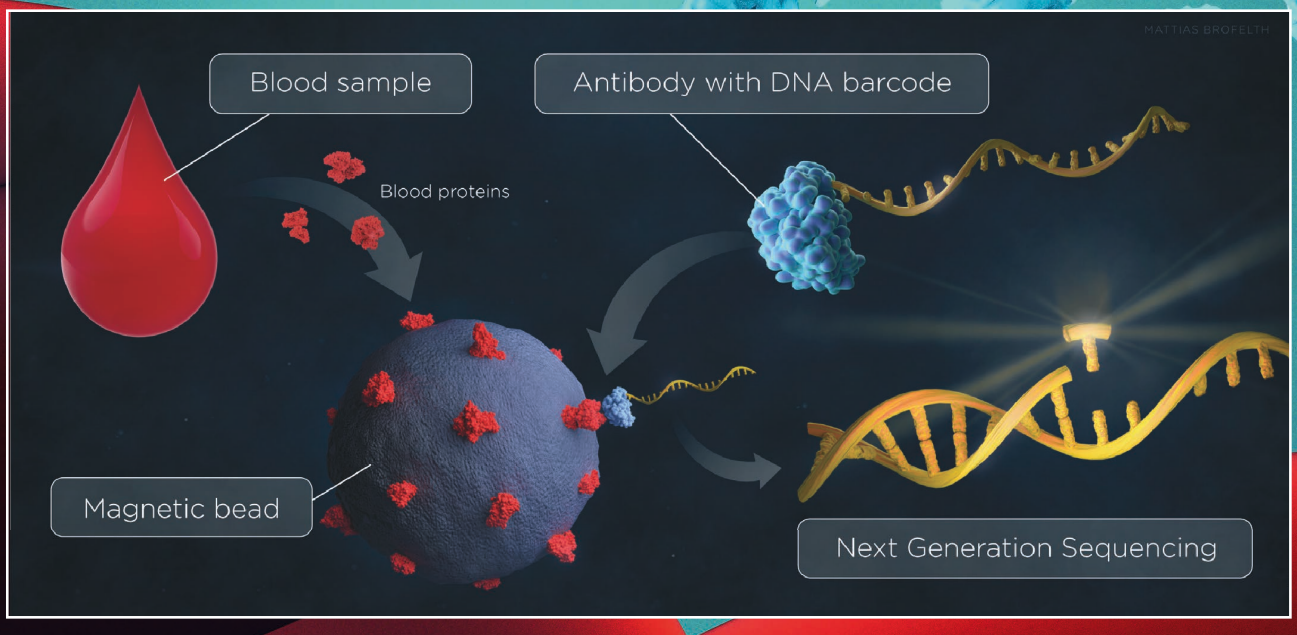
Analys av blodets dynamiska uppsättning av proteiner är en utmanande uppgift till följd av blodproteomets enorma komplexitet. Samtidigt är blodproteomet en rik källa av information som till stor del är outforskad i jakten på relevanta biomarkörer (Borrebaeck, 2017). Genom att exempelvis studera skillnader i uttryck av olika proteiner som är kopplade till immunförsvaret är det möjligt att tidig detektera respons på förändringar i kroppen till följd av en begynnande sjukdom så som en växande tumör. Att dessutom kombinera informationen från ett flertal proteiner i en så kallad multiplex biomarkörsignatur ökar möjligheten att hitta ett unikt ”fingeravtryck” för en specifik sjukdom, jämfört med att mäta enskilda markörer. Blodbaserade biomarkörsignaturer har stor potential att kunna ge vägledning vid screening, diagnos, prognos, monitorering eller behandling av tumörsjukdomar.

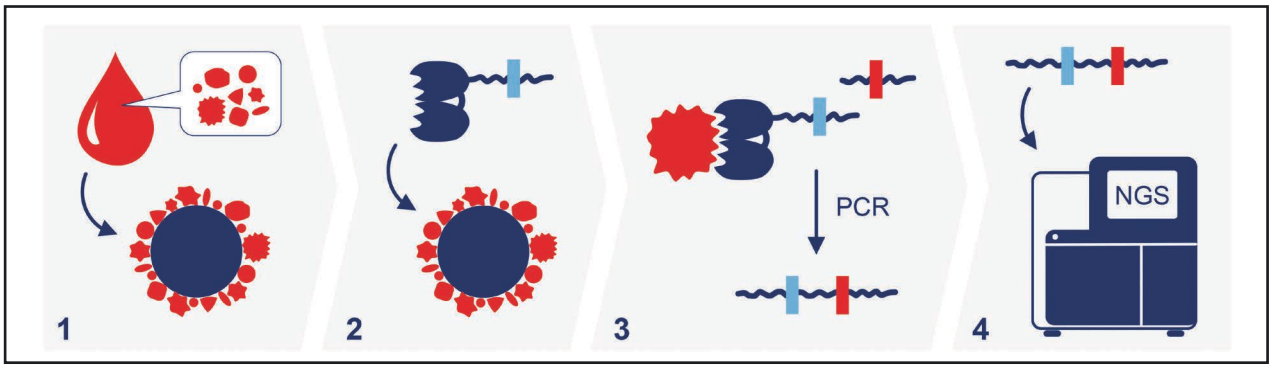
För att övervinna blodproteomets utmaningar krävs tekniska innovationer i kombination med avancerad bioinformatik. Affinitetsproteomik är en teknik som med framgång har använts för denna uppgift. Ett exempel är mikroarrayer på chip (biomatriser) som baseras på antikroppars förmåga att ur det komplexa blodprovet fiska fram sitt specifika protein och ge en signal i proportion till dess koncentration (Haab, 2001) (Schröder, 2013). Vi har tidigare visat att biomarkörsignaturer går att identifiera i ett blodprov för sjukdomar såsom bland annat cancer i pankreas (Mellby, 2018), bröst (Carlsson, 2008) samt i olika autoimmuna sjukdomar (Delfani, 2017).

SYNERGI MELLAN FORSKNINGSFÄLT

Dessa teknologiska framsteg har banat väg för en fortsatt utveckling och vi publicerade nyligen en konceptstudie för nästa generations teknikplattform, kallad ProMIS – Protein detection using Multiplex Immunoassay in Solution (Brofelth, M., Ekstrand, A.I., 2020). Konceptet bygger på att kombinera antikropparnas målsökande egenskaper med genomikens förmåga för

i **samklang** öppnar





Figur 1 – Principen för ProMIS. I Steg 1 blandas en droppe blod med kulor där blodproteiner fastnar genom en biotin/streptavidin-koppling; I Steg 2 tillsätts antikroppar märkta med en specifik DNA-etikett till kulorna; I Steg 3 utrustas DNA-etiketten med ett provspecifikt index och amplifieras med hjälp av PCR; I Steg 4 avkodas DNA-etiketten med NGS.

ultrakänslig detektion med hjälp av NGS (Next Generation Sequencing) (Figur 1). Denna synergi mellan forskningsfälten uppnås genom att koppla en unik DNA-etikett till varje antikropp. Syntetiskt DNA kan idag rutinmässigt produceras efter önskemål och vi designade våra etiketter som en kort sekvens av nukleotider, specifik för varje antikropp. Detta ger oss möjligheten att ”läsa av” och kvantifiera DNA-etiketten med NGS vilket resulterar i att vi kan mäta vilket målprotein (biomarkör) som antikroppen har bundit. Analysen av blodprovet kan då göras helt i lösning genom att först märka alla proteiner i blodprovet med biotin och sedan binda upp dem till magnetiska kulor (beads) med hjälp av streptavidin. Kulorna kan separeras och tvättas med hjälp av en magnet, vilket också möjliggör en framtida övergång till en helt automatiserad process baserat på robotisering.

DESIGNAR OM ANTIKROPPAR

För att demonstrera konceptet använde vi ProMIS för att analysera serumprov från cancerpatienter med pankreascancer (PDAC) och jämförde dessa med friska individer. 17 antikroppar valdes utifrån att de tidigare visat förmåga att särskilja grupperna i publicerade (Mellby, 2018) och opublicerade studier med hjälp av biomatriser. Antikropparna designades om för att kunna utrustas med varsin DNA-etikett. En mikroliter var av de biotinylerade blodproven blandades med de magnetiska kulorna. Proteiner som inte bundit till kulorna tvättades bort med hjälp av en magnet och därefter tillsattes en mix av alla antikropparna till varje rör för att binda till sina respektive målprotein. Efter en ny tvätt användes PCR för att fästa NGS-adaptorer och ett provspecifikt index till antikropparnas DNA-etikett. Genom att ändra antalet PCR-cykler går det också att styra DNA-amplifieringen. Eftersom DNA-etiketterna till de antikroppar som tillhör varje prov nu har ett provspecifikt index kan alla olika prov blandas för att parallellt sekvenseras med NGS med hjälp av en Illumina NextSeq 500. Efter sekvenseringen analyserades resultatet men hjälp av så kallad unsupervised PCA (principal component analysis) och maskininlärning för att studera hur väl PDAC-proven kunde separeras från kontrollerna. Maskininlärningen var av typen Support Vector Machine (SVM) med leave-one-out (LOO) korsvalidering, som genererar en ROC-kurva (receiver operating characteristic) där AUC-värdet (arean under ROC-kurvan) anger hur väl grupperna kan klassificeras.

”Genom att utföra analysen i lösning undviker vi också den mer krävande logistiken med att producera biomatriser, till exempel lokalisation av antikroppar med hög precision, variationer och fysiska begränsningar av biomatrisens ytor.

ProMIS koncept undviker flera inneboende begränsningar med dagens biomatriser, vilket resulterar i en snabbare, känsligare och robustare testprincip. Genom att utföra analysen i lösning undviker vi också den mer krävande logistiken med att producera biomatriser, till exempel lokalisation av antikroppar med hög precision, variationer och fysiska begränsningar av biomatrisens ytor. Metoden blir därigenom mer flexibel och det går att använda standardiserade 96-hålsplattor för att skala upp och effektivisera analysen av ett stort antal prov med mindre behov av operatörer. Principen att läsa av signalen via DNA gör det också enklare att amplifiera signalen, vilket tillsammans med kapaciteten och känsligheten i NGS möjliggör analys i ett större dynamiskt område och detektion av biomarkörer med mycket låg koncentration.

Serumproven delades upp i tre separata försök. I det första försöket analyserades 20 prov varav 10 PDAC stadium IV och 10 kontroller. DNA-etiketterna för alla antikroppar

Varje år får cirka 4000 svenskar beskedet att de har lungcancer.[1] Prognosen för överlevnad har förbättrats de senaste tio åren men trots det är lungcancer fortfarande den cancerform som flest dör av.[2] 5-årsöverlevnaden på 17 procent för män och 24 procent för kvinnor är långt ifrån tillfredsställande.[3] Tillsammans kan vi genom forskning och utveckling förändra situationen.

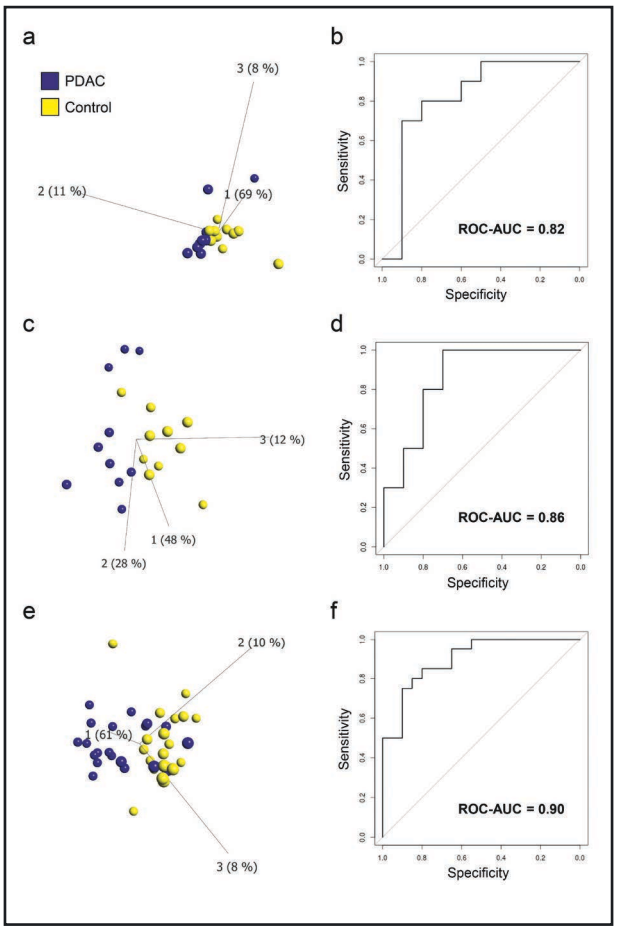
– Tillsammans kan vi rädda liv.

AstraZeneca

www.astrazenecaconnect.se

Referens 1-3: Cancer i siffror 2018, Socialstyrelsen och Cancerfonden.

SE-6753-06-20-ONC



Figur 2 – Resultat från tre oberoende försök med totalt 80 serumprov. Analysen gjordes med unsupervised PCA (principal component analysis) och supervised klassificering med SVM (support vector machine). a-b: Försök 1 med 10 PDAC stadium IV och 10 kontroller; c-d: Försök 2 med 10 PDAC stadium IV och 10 kontroller; e-f: Försök 3 med 10 PDAC stadium IV, 10 PDAC stadium III och 20 kontroller.

i alla prov kunde framgångsrikt hittas vid analys av sekvenserna från NGS vilket demonstrerade proof-of-concept för metoden. Dessutom grupperade proverna efter sjukdomsstatus i PCA (Figur 2a) och gav ett ROC-AUC-värde på 0.82 med SVM (Figur 2b). Försöket upprepades med 20 nya oberoende prov och ett liknande resultat erhölls med PCA (Figur 2c) och ROC-AUC på 0.86 (Figur 2d). Det tredje försöket gjordes med ytterligare 40 nya serumprov varav 20 PDAC (10 stadium IV och 10 stadium III) och 20 kontroller. Återigen kunde DNA från alla antikroppar hittas och separeras på PCA (Figur 2e) och klassificeras med ROC-AUC på 0.90 (Figur 2f).

Med dessa konceptuella försök har vi demonstrerat hur ProMIS kan användas för att studera uttrycket av olika biomarkörer i blodprov. Panelen av 17 antikroppar, utvalda med biomatrisanalys för sin förmåga att kunna särskilja PDAC-prov från kontroller, fungerade väl i ProMIS-metoden för att särskilja cancerprover från kontroller med hög noggrannhet. Multiplexiteten kan enkelt skalas upp eftersom rekombinanta antikroppsfragment kan selekteras mot de flesta målprotein med hjälp av fag-display. Dessa kan sedan utrustas med DNA-etiketter, vilka kan genereras i ett enormt antal unika kombinationer. Den snabba utvecklingen som idag sker inom genomiken och sekvensering gör också att kapaciteten för ProMIS snabbt växer, vilket ökar förmågan att generera kliniskt värdefull information om sjukdomsassocierade förändringar som i slutändan kommer gynna både patienter och samhälle.

https://www.nature.com/articles/s42003-020-1068-0

REFERENSER

Borrebaeck, C. (2017). Precision diagnostics: moving towards protein biomarker signatures of clinical utility in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 17, 199–204.

Brofelth, M., Ekstrand, A.I. (2020). Multiplex profiling of serum proteins in solution using barcoded antibody fragments and next generation sequencing. *Communications Biology*, 3, 339.

Carlsson, A. (2008). Serum proteome profiling of metastatic breast cancer using recombinant antibody microarrays. *European Journal of Cancer*, 44, 472–480.

Delfani, P. (2017). Deciphering systemic lupus erythematosus-associated serum biomarkers reflecting apoptosis and disease activity. *Lupus*, 26, 373-387.

Haab, B. (2001). Protein microarrays for highly parallel detection and quantitation of specific proteins and antibodies in complex solutions. *Genome biology, 2*, RESEARCH0004.

Mellby, L. (2018). Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 2887–2894.

Schröder, C. (2013). Plasma protein analysis of patients with different B-cell lymphomas using high-content antibody microarrays. *Proteomics Clinical Applications*, 7, 802–812.

MATTIAS BROFELTH, PHD, CREATE HEALTH TRANSLATIONAL CANCER CENTER OCH INSTITUTIONEN FÖR IMMUNTEKNOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS.BROFELTH@IMMUN.LTH.SE

CARL BORREBAECK, PROFESSOR, CREATE HEALTH TRANSLATIONAL CANCER CENTER OCH INSTITUTIONEN FÖR IMMUNTEKNOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, CARL.BORREBAECK@IMMUN.LTH.SE

NU GODKÄND

BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

Den första och enda behandlingen som godkänts specifikt för vuxna patienter med *BRAF*^{V600E}-muterad mCRC, som tidigare har fått systemisk terapi[1,2]

FÖRLÄNGD TOTAL ÖVERLEVNAD

I EN FAS-3 PRÖVNING PÅ *BRAF*^{V600E}-MUTERAD mCRC

Referenser:
1. Produktresumé https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_sv.pdf; **2.** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** - enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation; - i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumé för BRAFTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**: Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska därför undvikas. Samtidig administrering av substanser som är CYP3A4-substrat ska ske med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2020-06-03. Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

SE/BRAF/08/20/0008 Augusti 2020

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Pierre-Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108, plan 9 | 115 26 Stockholm | Sweden

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)

Forskare från KTH/SciLifeLab och Stanford har identifierat en ny typ av cancerceller som får hudcancer att växa och sprida sig ur sin miljö. Upptäckten kan ge ökad förståelse även för andra cancertyper och kan leda till att nya mål för läkemedel undersöks. Resultaten, som nyligen publicerades i en artikel i den vetenskapliga tidskriften Cell, refereras här av forskaren **Kim Thrane**.

Där tumörer angränsar till omgivande frisk vävnad finns en nyupptäckt typ av cancerceller som är specialiserade på att hjälpa tumören att växa och sprida sig. Dessa utgör bara en liten del av alla cancerceller i en tumör, men har en stor inverkan på sjukdomsförloppet, exempelvis genom att aktivera celldelning i andra cancerceller eller genom att dämpa immunresponser och därmed hjälpa tumören att undkomma kroppens immunförsvar.

Dessa relativt få cancerceller spelar alltså en avgörande roll för tumörens tillväxt och spridning, men fram tills nu har vi inte vetat om att de existerar. Att blockera signalvägar som den här typen av cancerceller använder sig av skulle kunna bli en framtida behandling för skivepitelcancer, och möjligen också andra cancerformer. Upptäckten skulle med andra ord kunna vara av stor betydelse för kommande behandlingsmetoder.

I samarbete med Stanford University School of Medicine i USA har vi från Kungliga Tekniska Högskolan (KTH) genomfört en utförlig kartläggning av skivepitelcancer i huden[1]. Skivepitelcancer drabbade år 2016 cirka 6 500 personer i Sverige och är den hudcancerform som ökar mest. Många fall kan botas med operation och eventuellt strålbehandling, men spridd sjukdom behandlas vanligen med cytostatika och immunterapi som blockerar PD-1/PD-L1[2].

PROTOTYP FÖR CARCINOM

Skivepitelcancer uppstår i celltypen keratinocyter i hudens yttersta lager, epidermis. Epidermis har normalt en ordnad struktur där keratinocyter delar sig vid basalmembranet och sedan förskjuts uppåt och blir plattare i takt med att de kommer närmare hudytan där de till slut dör. Vid skivepitelcancer störs emellertid denna struktur och basalmembranet invaderas av cancerceller. Detta förlopp är mycket likt det som sker när cancer uppstår i annan epitelvävnad i kroppen, såsom magtarmkanalen, luftvägar och runt olika organ. Cancer som uppstår i epitelceller kallas gemensamt carcinom och omfattar ungefär 90 procent av alla cancerfall. Skivepitelcancer kan därför fungera som en prototyp för carcinom och vi tror att resultaten från denna studie kan ge ökad förståelse för tillväxt och spridning av många former av cancer.

En fördel med att studera just skivepitelcancer är att både tumörer och motsvarande normal vävnad är relativt lättillgänglig, och förutom att analysera tumörer från tio patienter har vi inkluderat normal hudvävnad från alla patienter. På så sätt har vi kunnat identifiera skillnader som uppstår i vävnaden runt omkring en tumör, utöver just cancercellerna.

För att klassificera och profilera enskilda celler har vi analyserat deras genaktivet med en numera ganska vanlig metod inom cell- och molekylärbiologisk forskning kallad singel-cell RNA-sekvensering. Genom denna metod kan man visa vilka gener som är aktiva i varje enskild cell och sedan gruppera liknande celler baserat på genuttrycksprofiler. Många celltyper har väldokumenterade genuttrycksprofiler och med hjälp av dessa kan man klassificera grupper av celler som exempelvis keratinocyter eller immunceller. Man kan dessutom få en mer detaljerad bild av

Specialiserade celler driver tillväxt och spridning av

skivepitelcancer

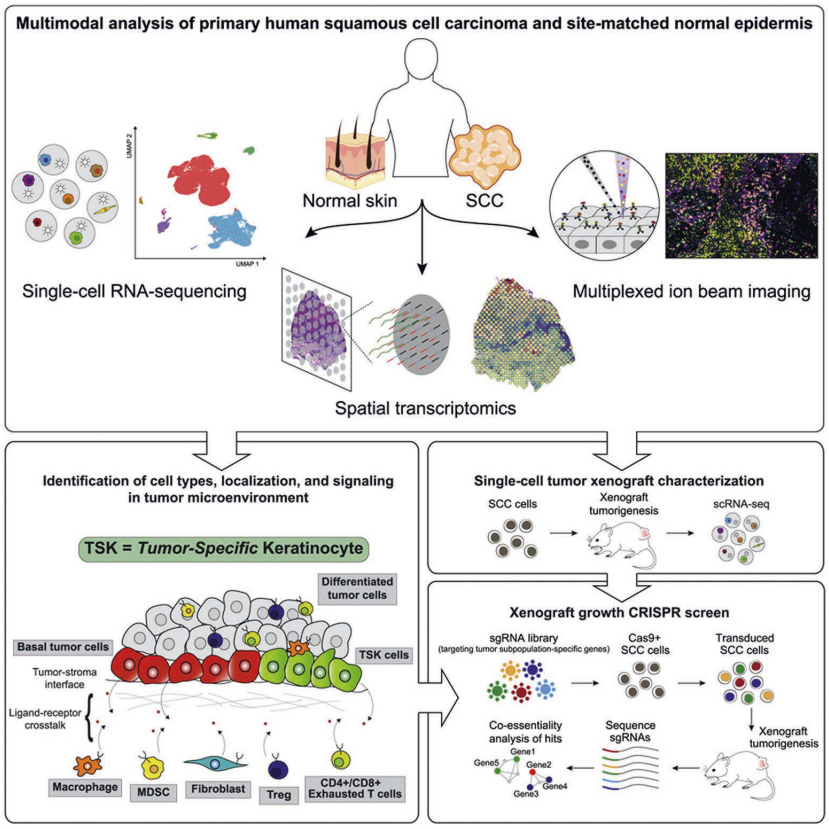
vilken typ av keratinocyt eller vilken typ av immuncell det rör sig om.

TRE SUBPOPULATIONER

Efter att ha särskilt keratinocyterna från andra celltyper gjorde vi en mer utförlig indelning av de keratinocyter som kom från patienternas friska hudvävnad och fann att de bestod av tre subpopulationer. Vi undersökte vilka gener som skiljde grupperna åt och identifierade markörgener för varje subpopulation som vi sedan kunde jämföra med tidigare studier. Vi fann att de tre subpopulationerna motsvarade basalceller, cyklande celler och differentierande keratinocyter, som alla fyller kända funktioner i normal hudvävnad.

Vi upprepade proceduren med de keratinocyter som kom från patienternas tumörvävnad och fann tre subpopulationer vars genuttryck liknade de tre som fanns i normal hud. Basalceller, cyklande celler och differentierande keratinocyter fanns alltså alla i varsin cancervariant i tumörerna. Utöver dessa tre kunde vi dessutom identifiera en tumörspecifik subpopulation som vi kallar TSK (tumor-specific keratinocytes). De här cellerna hade en unik genuttrycksprofil och liknade inte någon celltyp som förekommer i normal hudvävnad.

Vid närmare efterforskning fann vi att gener som var karakteristiska för TSK var involverade i processer för cellmigration och nedbrytning av extracellulär matris, vilket tyder på att dessa celler har tillförskaffat sig invasiva egenskaper. Vi ställde oss därför frågan om de genomgått EMT (Epithelial-Mesenchymal-Transition) – en process varvid epitelceller övergår till mesenkymala celler. EMT förekommer bland annat under fosterutveckling där epitelceller får kapaciteten att vandra från ett område till ett annat, men kan också manifestera i cancer där processen ger cancercellerna förmågan att släppa fäste och sprida sig[3]. Vi använde oss av en databas som sammanställt flera set av gener som kännetecknar biologiska processer[4] och jämförde mot de genuttrycksprofiler som vi tagit fram för de olika keratinocyt-typerna. Därmed kunde vi bekräfta att de invasiva TSK-cellerna hade EMT-egenskaper, dock i varierande utsträckning. Det har tidigare beskrivits att cancerceller med fenotypisk plasticitet, som befinner sig i mitten av ett EMT-spektrum, är kritiska för tumörens spridning[3].



Figur 1. Tumörvävnad och normal hud från tio patienter analyserades med tre kompletterande metoder för att identifiera celltyper, deras placering och signalering. Ett modellsystem sattes upp i möss, och gener essentiella för tumörtillväxt undersöktes genom att slå ut gener som identifierats i patienternas cancerceller[1].

> ***Kombinationen av singel-cell RNA-sekvensering och Spatial Transcriptomics hjälpte oss att lägga pusslet om vilka celltyper som finns i tumörerna, vad de har för funktioner, och var de finns.***

HJÄLP ATT LÄGGA PUSSLET

Sammantaget fanns alltså fyra subpopulationer av keratinocyter i tumörerna men eftersom singel-cell RNA-sekvensering görs efter att tumörerna dissocierats till enskilda celler kan den här metoden inte svara på hur olika celltyper förhåller sig till varandra. Vi tog därför en del av varje tumör och analyserade med Spatial Transcriptomics (ST) som är utvecklad på avdelningen för genteknologi på KTH, i professor Joakim Lundebergs forskningsgrupp. ST är också baserat på RNA-sekvensering, men istället för enskilda celler, analyseras ett tvärsnitt av intakt vävnad som också färgas och fotograferas i mikroskop så att genuttrycket kan kombineras med histologi[4].

Kombinationen av singel-cell RNA-sekvensering och Spatial Transcriptomics hjälpte oss att lägga pusslet om *vilka* celltyper som finns i tumörerna,

vad de har för funktioner, och var de finns. TSK-cellerna var nästan uteslutande belägna längs tumörernas yttre gräns, intill omgivande vävnad, vilket ytterligare bekräftar deras roll som invasiva, och potentiellt kommunikativa med andra celler.

Cancerceller omges av andra celltyper i ett komplext ekosystem, tumörens mikromiljö, och kan undkomma kroppens immunförsvar genom olika mekanismer. För att ta reda på vilka celltyper som medverkar i de här mekanismerna sökte vi i deras genuttrycksprofiler efter välkända gener kopplade till immunsuppression. Bland andra undersökte vi PD-L1, den ligand som deaktiverar cytotoxiska T-celler genom att binda PD-1, och fann att den uttrycktes nästan uteslutande av migrerande dendritiska celler och endast minimalt av cancerceller och andra celltyper. Det indikerar att immunterapi med anti-PD-1/PD-L1 involverar en mer komplex mekanism än att det är cancercellerna som uppregulerar liganden och dämpar immunrespons. För att nämna ett annat exempel fann vi att CD276, var produkt är ett ytprotein har kopplats till rekrytering av regulatoriska T-celler (Tregs) och inhibering av T-cellsrespons, uttrycktes av TSK-celler och fibroblaster. PD-L1 och CD276 representerar två separata mekanismer som gör att tumörerna kommer undan kroppens immunförsvar och med hjälp av ST kunde vi också se att de sker i olika regioner av tumören.

För att förstå vilka gener som är essentiella för tumörers tillväxt sökte vi en modell där cancercellerna skulle efterlikna vad vi tidigare observerat i patienttumörerna.

OMFATTANDE SIGNALERING

Utöver ST använde vi en ytterligare metod som analyserar intakt vävnad, och som avslöjar hur olika celltyper angränsar till varandra. Med hjälp av multiplexed ion beam imaging (MIBI)[6] analyserade vi 38 proteinmarkörer specifika för stromala, immun-, och cancerceller och genererade högupplösta bilder över tumörernas mikromiljö. Fibroblaster, makrofager och Tregs var vanligast förekommande vi tumörernas yttre gräns, medan cytotoxiska T-celler och neutrofiler var exkluderade från tumörerna, vilket indikerar att positioneringen av Tregs inhiberar de sistnämndas tillträde. B-celler var den enda celltyp som uppvisade utbredd infiltrering i tumörerna.

Vi gick tillbaka till genuttrycksprofilerna som erhållits med singel-cell RNA-sekvensering för att få en upp-

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

fattning om vilka celltyper som kommunicerar med varandra, samt vilka signalvägar det sker genom. Eftersom många par av ligander och receptor är välkända kunde vi para ihop celltyper baserat på vilka gener för ligander och receptorer de uttryckte. Det visade att TSK-cellerna deltog i omfattande autokrin och parakrin signalering, och interagerade speciellt mycket med fibroblaster, makrofager, endotelceller och myeloidderiverade suppressorceller. TSK-cellernas positionering i tumörernas yttre gräns, deras omgivande celltyper, samt höga aktivitet i cell-cell-signalering styrker ytterligare teorin om att de här cellerna är drivande för sjukdomsförloppet.

För att förstå vilka gener som är essentiella för tumörers tillväxt sökte vi en modell där cancercellerna skulle efterlikna vad vi tidigare observerat i patienttumörerna. Vi lät därför cellinjer av human skivepitelcancer växa i möss och analyserade sedan med singel-cell RNA-sekvensering. Tumörerna som bildades i mössen visade sig bilda fyra subpopulationer av keratinocyter motsvarande de vi identifierat i patienttumörerna. När samma cellinjer istället fick växa in vitro blev subpopulationerna inte alls lika distinkta, vilket visar att tumörens mikromiljö är nödvändig för att återskapa en tillförlitlig modell.

Med hjälp av CRISPR/Cas9 testade vi sedan att slå ut gener som vi identifierat som karakteristiska för de olika subpopulationerna av keratinocyter. Förutom gener nödvändiga för celldelning och nukleotidmetabolism visade det sig att ett stort nätverk av gener, specifikt för TSK-cellerna, behövdes för tumörtillväxt. Bland dessa fanns ITGB1, CD151, FERM1 vars produkter är ytproteiner involverade i integrinsignalering. Det verkar alltså som att det här nätverket behövs för att TSK-cellerna ska kunna kommunicera med andra celler i tumörens mikromiljö. För att testa den här teorin slog vi också ut de här generna i cancerceller som fick växa *in vitro* och fick så bekräftat att de, jämfört med *in vivo*-systemet, inte hade alls samma effekt på tumörtillväxten.

POTENTIAL SOM BEHANDLING

Vi ställde oss frågan om TSK-cellerna och deras signalering var unik för skivepitelcancer och undersökte därför data från andra cancerformer[7]. Det visade sig att de tumörer med TSK-liknande genuttrycksprofil gav sämre överlevnad i sex olika cancerformer av typen carcinom och specifikt kunde vi se att FERM1 var återkommande amplifierad i genomet i de 31 cancerformer vi undersökte.

Tillsammans indikerar de här upptäckterna att blockering av TSK-cellers integrinsignalering skulle kunna ha potential som behandling mot flera cancerformer.

På senare år har allt fler studier fokuserat på tumörens mikromiljö i syfte att förstå cancers uppkomst och spridning, samt att identifiera nya terapeutiska mål. Här har singel-cell RNA sekvensering varit ett effektivt verktyg för att klassificera kända och nya celltyper, samt att förstå deras funktioner. Men för att rekonstruera hur celltyperna positionerar sig till varandra i tumörens mikromiljö behövs andra metoder, och nya tekniker riktar sig därför till att detektera RNA och/eller proteiner in situ. I den här studien analyserade vi intakt vävnad med både ST och MIBI, där ST ger en global bild av hela genuttrycket medan MIBI detekterar ett begränsat antal proteinmarkörer, men i högre bildupplösning. Vi har tidigare använt ST för att studera malignt melanom, där vi kunde påvisa heterogenitet i genuttryck inom och mellan patienters metastaser. Vi identifierade också en genuttrycksprofil i metastasernas yttre gräns, mellan tumörceller och stroma, som var delad mellan patienter[8].

REFERENSER:

1. Ji AL, Rubin AJ, Thrane K, Jiang S, Reynolds DL, Meyers RM et al. Multimodal Analysis of Composition and Spatial Architecture in Human Squamous Cell Carcinoma. Cell. 2020;182(2):497-514.e22. doi:10.1016/j.cell.2020.05.039

2. Cancerfonden: Skivepitelcancer. Tillgänglig via: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/skivepitelcancer, besökt 22 augusti 2020.

3. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell. 2017;168(2017):670-691. doi:10.1016/j.cell.2016.11.037.

4. Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. Cell Syst. 2015;1(6):417-425. doi:10.1016/j.cels.2015.12.004

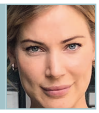
5. Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, Lundmark A, Navarro JF, Magnusson J, et al. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. Science. 2016;353(6294):78–82. doi:10.1126/science.aaf2403

6. Keren L, Bosse M, Marquez D, Angoshtari R, Jain S, Varma S, et al. A Structured Tumor-Immune Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer Revealed by Multiplexed Ion Beam Imaging. Cell. 2018;174(6):1373-1387.e19. doi:10.1016/j.cell.2018.08.039

7. TCGA Research Network: https://www.cancer.gov/tcga.

8. Thrane K, Eriksson H, Maaskola J, Hansson J, Lundeberg J. Spatially Resolved Transcriptomics Enables Dissection of Genetic Heterogeneity in Stage III Cutaneous Malignant Melanoma. Cancer Res. 2018;78(20):5970-5979. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0747

KIM THRANE, DOKTORAND PÅ KTH:S AVDELNING FÖR GENTEKNOLOGI PÅ SCIENCE FOR LIFE LABORATORY (SCILIFELAB), KIM.THRANE@SCILIFELAB.SE



KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1–3*]

NYA DATA
(SEKUNDÄRT EFFEKTMÅTT)

- Överlevnaden i patientgruppen som lottades till att få kombinationsbehandlingen var vid 42 månader 70,2 % jämfört med 46,0 % för gruppen som fick enbart hormonhämmande behandling.[1,3**]
- Utökade analyser av studien visade också att kombinationsbehandling med ribociklib och aromatashämmare minskade risken att dö med 30,0 % jämfört med enbart aromatashämmare.[1,3***]

*** För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.
**** (median-OS ej uppnått vs. 40,9 månader [95 % CI: 37,8-NE]; HR=0,712 [0,535-0,948]; p=0,00973).**
***** (median-OS ej uppnått vs. 40,7 månader [37,4-NE]; HR=0,699 [0,501-0,976]).**

Referenser: 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. **3.** Kisqali produktresumé, daterad 2019-09-19.

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) ribociklib 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. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 19 september 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 eller elektroniskt via https://psi.novartis.com

KISQALI® ribociklib NOVARTIS

SE1912783631

Antihistaminet desloratadin och överlevnad i cancer – så ser det **intressanta sambandet** ut

Kan en högst vanlig allergimedicin förbättra överlevnaden hos patienter med den allvarliga hudcancersjukdomen malignt melanom? En ny forskningsstudie från Lunds universitet tyder på att så kan vara fallet.

”Tidigare studier har visat att samma antihistaminer har överlevnadsvinster i bröstcancer. Nu ser vi samma sak när det gäller malignt melanom. Men det krävs mer forskning för att konfirmera resultaten”, skriver här professor **Håkan Olsson**, Lunds universitet. Han är en av forskarna bakom studien som nyligen publicerats i den vetenskapliga tidskriften Allergy.

Antihistaminer är välbeprövade läkemedel vars främsta användning varit vid allergi och närbesläktade tillstånd samt vid autoimmuna sjukdomar. Tidigt utvecklade antihistaminer hade vissa besvärande biverkningar som risk för sedering och hjärtbiverkningar som omöjliggjorde dess användning. Moderna antihistaminer har till stor del varit biverkningsfria förutom lätt sedering i enstaka fall och har globalt använts av miljontals patienter i olika åldersgrupper. De preparat som framförallt använts i Sverige är cetirizin, ebastin, loratadin, desloratadin, fexofenadin och klemastin.

Tidiga studier av antihistaminer och dess roll vid tumörsjukdomar har varit motsägelsefulla, bland annat beroende på att man inte särskilt olika typer av antihistaminer.

Vår forskargrupp kom i kontakt med antihistaminer och dess roll för canceröverlevnad genom att vi i en initial studie såg en överlevnads-vinst vid bröstcancer hos patienter som hade autoimmuna sjukdomar[1]. Vid fortsatta analyser kunde vi visa att det inte var autoimmuniteten i sig själv som betingade överlevnadsvinsten utan bruket av antihistaminet desloratadin.

STUDIER AV BRÖSTCANCER

Vid studier av bröstcancer (n=61 627) sammanlänkade vi cancerregister, dödsorsaksregister och läkemedelsregistret i en nationell populationsbaserad studie. Vi valde att studera tidsperioden 2005 till 2013 då desloratadin då fortfarande var under patentskydd.

Från cancerregister hämtades födelseår och kalenderår. Sjukdomsstadium imputerades då TNM-stadium var ofullständigt och delvis felaktigt åren 2008–2012 i cancerregistret. Desloratadin uppvisade en signifikant bättre överlevnad

”Tidiga studier av antihistaminer och dess roll vid tumörsjukdomar har varit motsägelsefulla, bland annat beroende på att man inte särskilt olika typer av antihistaminer.

både peridiagnostiskt och postdiagnostiskt. Både hos patienter med hormonreceptorpositiva och hormonreceptornegativa tumörer sågs en överlevnadsvinst som väl matchade andra terapimodaliteter. Även en bättre överlevnad sågs hos användare av loratadin och ebastin. Antihistaminerna cetirizin, fexofenadin och klemastin uppvisade ingen överlevnadsvinst mot icke-användare. Då loratadin metaboliseras till desloratadin är det oklart om loratadin har en egeneffekt. Om man slog ihop användare av desloratadin och loratadin minskade risken för en kontralateral bröstcancer talande för en möjlig preventiv effekt. Den vanliga terapidosen med desloratadin har varit 5–10 mg och i vissa fall med urticaria 20 mg/dag. Data antyder att en högre dos är bättre, men data är inte signifikant, sannolikt beroende på att för få är högdosanvändare. En lag time-analys pekar på att 4 års behandling är bättre än 1 års behandling. Resultaten vid bröstcancer har redovisats på ASCO, AACR och San Antonio Breast Conference[5-8]. Bröstcancerstudien är nu publicerats i Acta Oncologica[3]. Patent för desloratadin-behandling av bröstcancer har erhållits i USA och Europa.

”Resultaten vid bröstcancer och melanom har fått oss att gå vidare och studera desloratadin och överlevnad vid andra tumörsjukdomar i nationella registermaterial. Preliminära data pekar på att lungcancer, pancreascancer, magsäckscancer, colorektalcancer, njurcancer, blåscancer, prostatacancer och Hodgkins sjukdom uppvisar en förbättrad överlevnad.

	Not adjusted			Adjusted**			
Antihistamine type	**HR**	**95% CI**	**P**	**HR**	**95% CI**	**P**	
Desloratadine	0.456	(0.287 - 0.725)	0.001	0.569	(0.329 - 0.982)		0.043
Cetirizine	1.009	(0.708 - 1.439)	0.959	0.962	(0.638 - 1.453)		0.856
Loratadine	0.501	(0.284 - 0.883)	0.017	0.534	(0.277 - 1.028)		0.061
Clemastine	1.237	(0.805 - 1.901)	0.332	1.005	(0.582 - 1.736)		0.984
Ebastine	1.531	(0.729 - 3.214)	0.261	1.032	(0.332 - 3.204)		0.957
Fexofenadine	0.688	(0.222 - 2.135)	0.518	0.901	(0.225 - 3.609)		0.883

Tabell 2. Antihistamine use* and melanoma mortality. Not adjusted and adjusted** hazard ratios and 95% confidence intervals for melanomaspecific mortality of antihistamine users with melanoma compared with non-users***. Fritz et al, Allergy, March 2020.

GÅTT VIDARE MED MELANOM

Vi har därefter fortsatt med studier vid malignt melanom (n=24562, 26576) genom att använda oss av kvalitetsregistret vid melanom 2005–2014 och sammanlänka detta med dödsorsaksregister, läkemedelsregister och socioekonomiska registret LISA. Vi valde en tidsperiod där desloratadin fortfarande var patentskyddad och där ännu ingen immuncheckpoint-behandling gavs. I överlevnadsanalyser har vi i regressionsanalyser samstuderat ålder, kön, utbildningsgrad, och tumörkarakteristika som tjocklek, sentinel nodepositivitet, och histologi. En signifikant överlevnadsvinst sågs både för desloratadin och loratadin oavsett ålder, kön, utbildningsgrad och tumörkarakteristika[2]. Risken för att få ett nytt melanom var också lägre hos desloratdin/loratadinanvändare. Ingen effekt sågs för cetirizine, fexofenadin, ebastin eller klemastin.

Parallellt med våra studier har studier utförts av en forskargrupp på Kreftens Bekaempelse i Danmark där man vid lungcancer sett att kemoterapi i lag med katjoniska amfifiliska antihistaminer förbättrade sjukdomsprognos[9]. Mekanismen som föreslagits är en lysosomal membranskada.

ANDRA TUMÖRSJUKDOMAR

Resultaten vid bröstcancer och melanom har fått oss att gå vidare och studera desloratadin och överlevnad vid andra tumörsjukdomar i nationella registermaterial. Preliminära data pekar på att lungcancer, pancreascancer, magsäckscancer, colorektalcancer, njurcancer, blåscancer, prostatacancer och Hodgkins sjukdom uppvisar en förbättrad överlevnad [4]. Däremot ses ingen överlevnadsvinst för hjärntumörer, ovarialcancer, livmodercancer, non-Hodgkinlymfom eller akut leukemi. Tumörpanoramat liknar väldigt mycket tumörformer som svarar på immuncheckpoint-blockad.

Patentansökningar har gjorts för desloratadin som terapi vid melanom och de andra tumörsjukdomarna hösten 2019.

UNDERLIGGANDE SJUKDOMAR

Varför förklarar inte underliggande sjukdomar som behandlas med antihistaminer fynden? När vi i de matematiska modellerna justerar för allergi kvarstår fynd. Analyser visar inget ”collider stratification bias”. Antihistaminer har getts för samma indikationer men bara desloratadin och i viss mån loratadin påverkar överlevnad. Tumörformer som

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

- signifikant längre totalöverlevnad med JEVTANA jämfört med mitoxantron (15,1 mån jämfört med 12,7 mån) med 30 % reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron*

Överkom resistens efter behandling med docetaxel[1,2]

*Medianöverlevnad mån (95 % CI) 15,1 (14,1-16,3) resp 12,7 (11,6-13,7), HR 0,70 (95% CI 0,59-0,83), p-värde < 0,0001, Jevtana 25 mg/m^2 + prednison 10 mg jämfört med mitoxantron 12mg/m^2 + prednison 10 mg

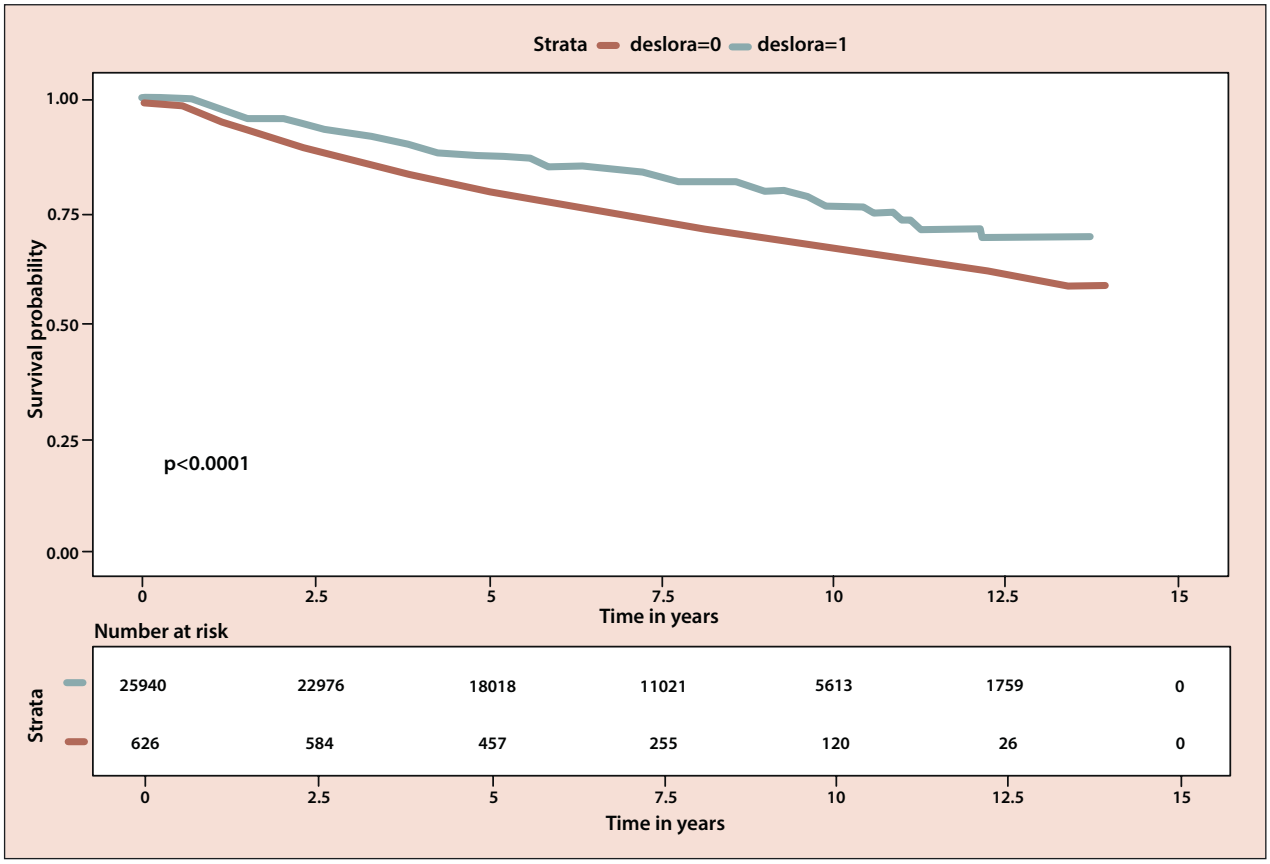
Referenser: 1. Produktresumé Jevtana, 2. Azarenko O et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2092-2103.

JEVTANA® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m^2 administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: juli 2019.

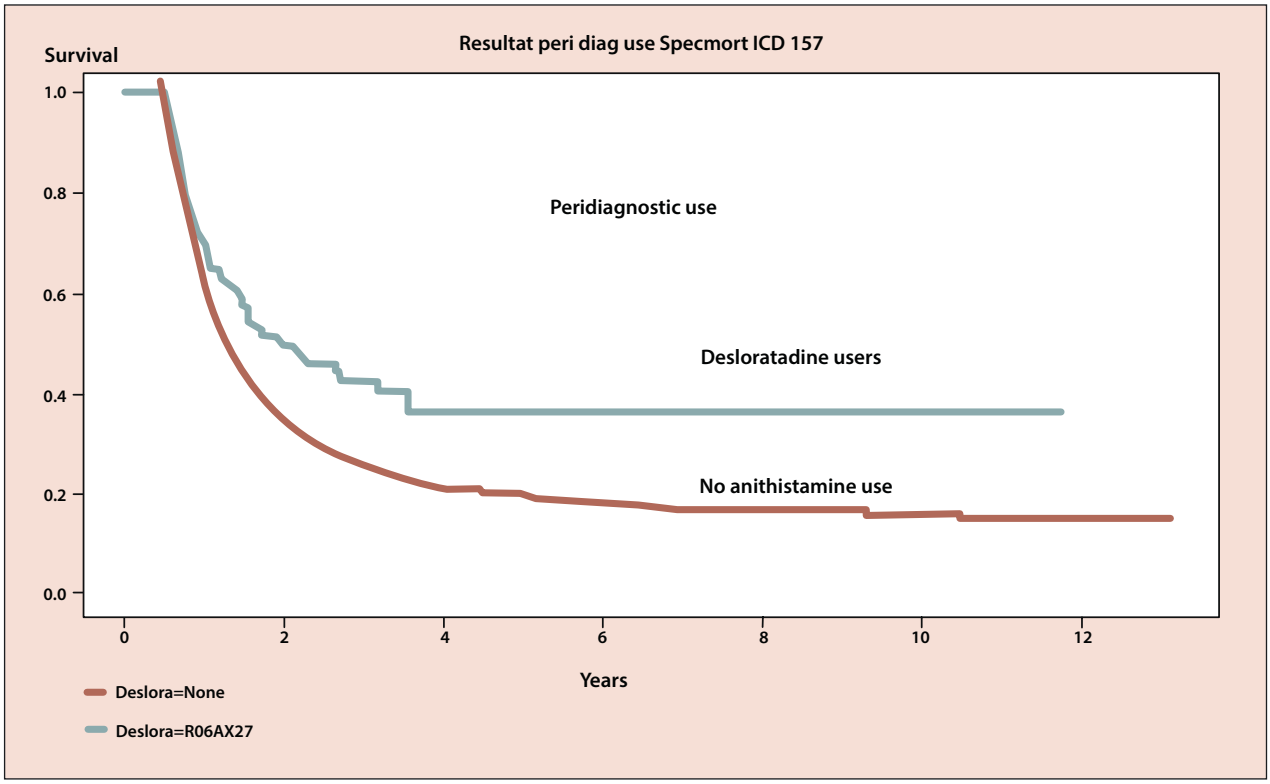
C-SE-2000002 (v 1.0) JUN 2020

SANOFI GENZYME

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se



Fritz et al, Allergy, March 2020. Tumörspecifik överlevnad hos användare och icke användare av desloratadin.



Tumörspecifik överlevnad vid pancreascancer hos användare och icke användare av desloratadin.

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

Yescarta® (Axikabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10^8 celler infusionsvätska, dispersion. R_x. 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 kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 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 cytokinfrisättningssyndrom. 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 bredspektrum-antibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reaktivering, 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. Minimiinformation: 06/2020 Baserad på produktresumé: 06/2020.

Reference:

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, June 2020.

KLINIKER KVALIFICERADE FÖR YESCARTA:

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Skånes universitetssjukhus, Lund
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala

SE-CTH-2020-07-0005 | Date of preparation: August 2020

GILEAD Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800

Kite A GILEAD Company

uppvisar överlevnadsvinster överensstämmer i stort med tumörformer som svarar på immunterapi. Preliminära djurförsök där djur är immunkompetenta och saknar allergi uppvisar antitumöreffekt av desloratadin. Effekt finns också vid tumörformer där ingen annan terapi finns. Tidigare studier av allergiker har inte konsekvent visat på ändrad risk eller prognos vid tumörsjukdomar. Överlevnadskurvor visar på en möjlig kurativ effekt.

MEKANISMEN BAKOM?

Vad kan mekanismen bakom denna effekt vara och varför är desloratadin unikt? Desloratadin är en högpotent full invers-antagonist vilket innebär att substansen kan hämma även basal eller konstitutiv H1-signalering (signalering utan närvaro av endogent histamin). Detta skiljer desloratadin från första generationens H1-antagonister som var neutrala antagonister och bara blockerade histamininducerad receptoraktivering (till exempel är klemastin beskriven som en neutral antagonist).

Kombinationen hög potens, fullständig invers-antagonism, lång halveringstid och hög distributionsvolym, vilket de andra jämförda antihistaminer saknar, är en trolig förklaring till att effekten av desloratadin skiljer sig från andra antihistaminer. Desloratadin är en mycket potent blockerare av basal H1-receptormedierad NF-kB-aktivering mycket mer än exempelvis cetirizin.

Det finns också möjlighet av antitumöreffekter som ej är beroende av H1-receptorblockad som lysosomal membranskada, effekt på tumörtillväxfaktorer (såsom Stat3-påverkan), myeloid suppressorcell-påverkan, IgE-effekt på epithelialaceller, påverkan på dendritiska celler, konverterande av TH-2 till TH-1 svar, effekt på PD-1, CTLA-4 eller PD-L1, eller okända immuneffekter. Flera av dessa effekter har beskrivits i olika cell- eller djurmodeller. Vi har nu startat djurförsök för att bättre klarlägga möjlig mekanism.

KONKLUSION OCH DISKUSSION

Sammantaget visar våra studier att desloratadin och i viss mån loratadin ökar tumörspecifik överlevnad vid en rad cancersjukdomar. Detta inkluderar också en del cancersjukdomar där effektiv behandling saknas. Överlevnadskurvorna talar för att långtidsöverlevnad uppnås på likartat sätt som vid immuncheckpoint-behandling. En preventiv effekt kan också finnas i och med att en lägre risk för brösttumör 2 och melanom 2 finns. Behandlingen är till stor del biverkningsfri. Initiala preliminära resultat pekar på att en högre dos och längre behandling skulle ytterligare förbättra prognos. Resultat behöver konfirmeras med djurförsök och humana randomiserade studier och en eventuell synergi med andra immunbehandlingar studeras. Studier behöver göras av tumörer som svarar på desloratadin och om dessa bildar tertiära lymfoida strukturer som visats hos reponders vid annan immunterapi[10].

I ett globalt perspektiv hos mer ekonomiskt utsatta befolkningar skulle denna behandling kunna ha en mycket stor betydelse.

De aktuella studierna har skapat ett påtagligt problem på grund av att antihistaminer nu ges parallellt med immuncheck-blockad för att motverka hudbiverkningar. Detta medför att det kan bli svårt avläsa vad egentligen som åstadkommer antitumöreffekten, PD-L1 eller desloratadin eller båda?

Fotnot:
I forskargruppen ingår förutom H.O. (PI).
Bröstcancer; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker), Rickard Einefors (läkare), Per Broberg (statistiker).
Melanom; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker) Hanna Eriksson (docent), Isbelle Kratowski (doktorand), Christian Ingvar (professor), Matteo Bottai (statistiker), Kari Nielsen (docent)
Andra tumörsjukdomar; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker).
Våra studier har erhållit generöst stöd av ERC Adv Grant, Cancerfonden, Berta Kamprads Stiftelse och Henning och Ida Perssons stiftelse.

REFERENSER

1. Einefors R, Kogler U, Ellberg C, Olsson H. Autoimmune diseases and hypersensitivities improve the prognosis in ER-negative breast cancer. SpringerPlus. 2013;2(Jul 30):357.

2. Fritz I, Wagner P, Bottai M, Eriksson H, Ingvar C, Krakowski I, Nielsen K, Olsson H. Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival. Allergy 2020 (March 14)

3. Fritz, I. Wagner P, Broberg, P. Einefors, R, and Olsson H. Desloratadine and Loratadine stand out among common H1-antihistamines for association with improved breast cancer survival. Acta Oncologica 2020 May 27:1-7.

4. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Improved survival in tumors that respond to immune checkpoint therapy with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine (submitted)

5. Olsson H, Einefors R, Broberg P. Longer use of second generation antihistamines after breast cancer diagnosis strongly improves prognosis both in patients with hormone receptor positive and negative breast cancer. peer reviewed abstract ASCO; 2015; Chicago.

6. Olsson H, Broberg, P. Einefors, R, Fritz I. Effects of of antihistamines on survival of breast cancer. peer reviewed abstract ASCO; 2018; Chicago.

7. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Desloratadine and loratadine increase survival in breast cancer. 2019 peer reviewed abstract. San Antonio Breast Cancer Symposium.

8. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Substantial survival benefit of antihistamine use in a number of malignancies : a nation-wide Swedish observational study. peer reviewed abstract AACR 2020.

9. Ellegaard AM, Dehlendorff C, Vind AC, et al. Repurposing Cationic Amphiphilic Antihistamines for Cancer Treatment. EBioMedicine. 2016 Jul;9:130-9.

10. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, ----- Olsson H, ------Jönsson G. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. Nature. 2020:577, 7791, 561-565.

HÅKAN OLSSON, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, PATOLOGI OCH CANCEREPIDEMIOLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, HAKAN.OLSSON@MED.LU.SE

En ny epidemiologisk studie visar att det inte skett någon ökning av den årliga incidensen av hjärntumörer mellan 1980 och 2012, en tidsperiod då mobiltelefonanvändandet ökat kraftigt. Data ska dock tolkas med försiktighet, skriver ST-läkaren Jonas Nilsson i en sammanfattning av studien som är baserad på historiska data.

– studie på historiska data indikerar ingen ökning av hjärntumörincidensen på analyserade tumörgrupper

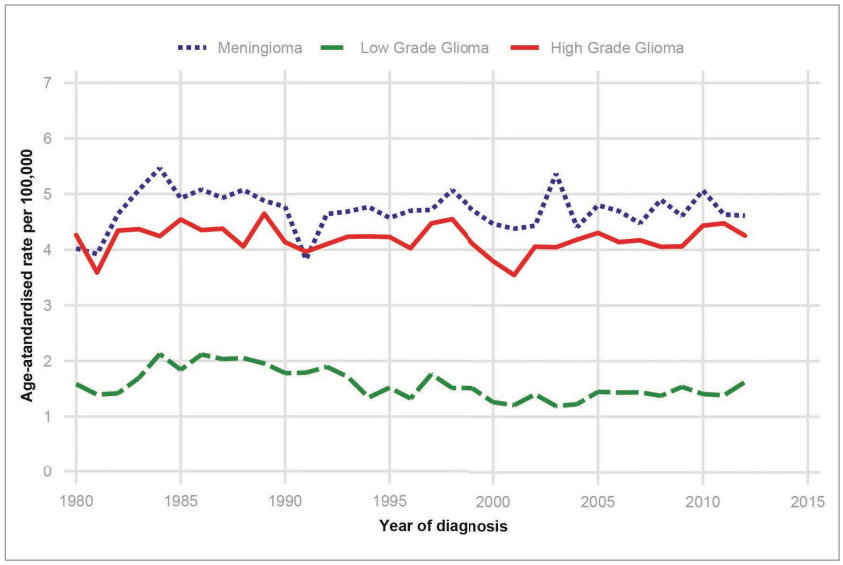
Ingen ökning av hjärntumörer

Under de senaste åren har det debatterats huruvida miljöfaktorer kan påverka incidensen av hjärntumörer i den generella populationen. En av de huvudsakliga faktorer som har omnämnts i dessa sammanhang är användandet av mobiltelefoner. Sedan introduktionen av mobiltelefoner under 80-talet har användandet ökat kraftigt och når nu ut till nästan alla världens hörn. Enligt *International Telecommunication Union* fanns det år 2014 nära sju miljarder mobiltelefonabonnemang världen över.[1] Eftersom

mellan 1980 och 2012

utbredningen är så omfattande så är det av högsta vikt att ta reda på dess potentiellt skadliga effekter hos människan. Under 2011 samlade the *International Agency for Research on Cancer (IARC)* flertalet experter inom området för att i en arbetsgrupp diskutera resultaten av aktuella studier. Man beslutade att riskklassificera mobiltelefoni som ”möjligt carcinogen för människan” baserat på tecken till en ökad risk för uppkomst av hjärntumörtypen gliom.[2]

FIGUR A – ÅLDERSSTANDARDISERAD INCIDENS



KARTLÄGGA SAMBAND

För att närmare ge stöd till ett beslutsfattande för riskklassificering hos strålsäkerhetsmyndigheten (SSM) fick vi i uppdrag att genomföra en epidemiologisk studie baserad på historiska data. I studien samlades det in data från det svenska cancerregistret för att identifiera samtliga hjärntumördiagnoser mellan åren 1980–2012 och för att sedermera beräkna incidensen av hjärntumörtyperna låggradiga gliom, höggradiga gliom samt meningeom under denna period. Vidare samlade vi via *Statistiska Centralbyrån (SCB)* in data på inkomst hos dessa patienter för att analysera eventuella samband mellan inkomst och incidens. Totalt identifierades 30 255 primära hjärntumörer hos 30 142 patienter (tabell 1).[3]

Avseende meningeom såg vi en ökning av incidensen i åldrarna 0–39, 40–59 och 60–74, medan en sjunkande incidens sågs i åldersgruppen ≥ 75 år. Män och kvinnor visade på en minskning respektive ökning av incidensen (tabell 2). Sammantaget alla åldrar sågs ingen signifikant incidenstrend av meningeom (figur A).

Vi såg en diskret minskning av den årliga incidensen av höggradiga gliom hos patienter i åldersgruppen 0–39 år och en diskret ökning i åldersgruppen 60–74 år. Ingen skillnad mellan kön iakttogs (tabell 2). Sammantaget förelåg ingen övergripande incidenstrend av höggradiga gliom (figur A).

SIGNIFIKANT MINSKNING

Vi kunde visa en statistiskt signifikant minskning av den årliga incidensen av låggradiga gliom under tidsperioden 1980–2012 (figur A). Avseende åldersgrupperingar såg vi denna signifikanta minskning av låggradiga gliom i samtliga åldersgrupper över 40 år. Även för män och kvinnor kunde vi se denna signifikanta minskning av incidenstrend för låggradiga gliom (tabell 2).

Vid låga inkomster (0–99 tkr/år) sågs lätt sjunkande incidens för meningeom och låggradiga gliom. Vid inkomstgrupperna 100–199 tkr/år och 200–359 tkr/år sågs lätt ökande incidenser för samtliga tumörentiteter. Data gällande inkomst bör dock tolkas med stor försiktighet.

Sammantaget har det inte skett någon ökning av den årliga incidensen för undersökta tumörentiteter mellan 1980 och 2012, en tidsperiod då mobiltelefonanvändande har ökat kraftigt. Data ska dock tolkas med försiktighet eftersom vi inte har undersökt det faktiska sambandet mellan mobiltelefoner och hjärntumörer och att det kan finnas ytterligare hittills okända faktorer som kan påverka utvecklingen av hjärntumörer.

TABELL 1: ANTAL NYA FALL PER TUMÖRTYP

Tumörtyp	Nya fall, n	Proportion %
Meningeom	13,441	44.4
LGG	4,555	15.1
HGG	12,259	40.5
Totalt	30,255	100

*LGG – Låggradiga gliom, HGG – Höggradiga gliom.

REFERENSER:

1. Union IT. Measuring the Information Society Report 2014 [Available from: https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/publications/mis2014/MIS2014_without_Annex_4.pdf.

2. IARC. IARC Risk Classification 2011 [Available from: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf.

3. Nilsson J Bergqvist M, Holgersson G, Järås J, Bergström S, Henriksson R. No support for increased brain tumour incidence between years 1980 and 2012, based on data from the Swedish National Register. 2019.

JONAS NILSSON, DOKTORAND PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET.
ST-LÄKARE RADIOLOGI, GÄVLE SJUKHUS,
JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

TVÅ DOSERINGSALTERNATIV FÖR KEYTRUDA® I MONOTERAPI

400 mg var 6:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka

Dosering var 6:e vecka betyder så få som 8 infusioner per år*

Dosering för KEYTRUDA® som kombinationsbehandling är 200 mg var 3:e vecka

Stabiliteten för KEYTRUDA® efter spädning är 96 timmar i kylskåp och kan innefatta 6 timmar i rumstemperatur

Infusionstiden för båda doseringsalternativen är 30 minuter

*52 veckor/6=8.66 infusioner per år)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 11/2019

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna: • efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar. KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med: • avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom. • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer; - som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och som progredierat under eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS. KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med: • metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK, med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed. • metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjens behandling med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel. • avancerad njurcellscancer (RCC) i första linjen med axitinib. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen med platinabaserad kemoterapi och 5 flurorouracil (5 FU), vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-KEY-00056 04/2020

MSD ONKOLOGI

TABELL 2: INCIDENSTRENDER – DIAGNOS, ÅLDER OCH KÖN.

Tumörtyp	Kategori	Grupp	Nya fall, n	Estimat	95% CI	P-värde
Meningeom	Kön	Män & Kvinnor	13,441	0.001	-0.013; 0.014	0.914
		Män	4,021	-0.037	-0.051; -0.023	<0.001
		Kvinnor	9,420	0.042	0.023; 0.062	<0.001
	Ålder	0-39 år	947	0.007	0.004; 0.009	<0.001
		40-59 år	4,462	0.030	0.023; 0.036	<0.001
		60-74 år	4,925	0.009	0.003; 0.015	0.003
		≥75 år	3,107	-0.045	-0.054; -0.036	<0.001
LGG	Kön	Män & Kvinnor	4,555	-0.016	-0.024; -0.007	0.001
		Män	2,502	-0.020	-0.030; -0.009	<0.001
		Kvinnor	2,053	-0.012	-0.022; -0.002	0.017
	Ålder	0-39 år	2,361	-0.001	-0.006; 0.003	0.566
		40-59 år	1,295	-0.005	-0.009; -0.001	0.021
		60-74 år	706	-0.005	-0.008; -0.003	<0.001
		≥75 år	193	-0.004	-0.005; -0.003	<0.001
HGG	Kön	Män & Kvinnor	12,259	-0.002	-0.011; 0.008	0.708
		Män	7,124	0.002	-0.016; 0.019	0.822
		Kvinnor	5,135	-0.008	-0.017; 0.002	0.097
	Ålder	0-39 år	1,340	-0.004	-0.006; -0.001	0.005
		40-59 år	4,321	-0.001	-0.006; 0.004	0.640
		60-74 år	5,439	0.006	0.001; 0.012	0.029
		≥75 år	1,159	-0.003	-0.009; 0.002	0.223

*CI - Konfidensintervall

LONSURF® *(trifluridin + tipiracil) tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter. ATC-kod L01BC59*

Sammansättning*

Lonsurf 15 mg/6,14 mg: filmdragerade tabletter innehållande 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid). *Lonsurf 20 mg/8,19 mg:* filmdragerade tabletter innehållande 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

***Indikationer**

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och dag 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet*

Benmärgssuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x10^9/l, om trombocytantalet är < 75x 10^9/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov.

Nedsatt njurfunktion: Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med nedsatt njurfunktion ska noggrannt övervakas; patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet

Nedsatt leverfunktion: rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen.

*Proteinuri: ö*vervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling.

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2, hämmare av OCT2 eller MATE1, substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin), hormonella preventivmedel.

Fertilitet*

*Graviditet och amning**: rekommenderas ej

*Preventivmetod**: Kvinnor i fertil ålder och män ska använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med Lonsurf och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

Mycket vanliga: neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarré, illamående, kräkningar, trötthet

Vanliga: nedre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, hypoalbuminemi, dysgeusi, perifer neuropati, dyspné, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, övre luftvägsinfektion, konjunktivit, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, monocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, sömnlöshet, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, svindel, huvudvärk, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, rodnad, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hosta, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, obehag, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit *Erfarenhet efter marknadsintroduktion:* Interstitiell lungsjukdom

Överdosering*

*Egenskaper** Trifluridin är en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinas, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation. Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike www.servier.com

Senast godkända SPC: September 2019 *Övrig information.* R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

LONSURF® licensieras till Servier av Taiho, utvecklas i globalt samarbete och marknadsförs i respektive länder.

SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

M-PRO-19-LON-040-PF-Sep

Immunterapi vid **pankreascancer?**

Efter många, många års basal forskning och minst lika många trevande kliniska försök är idag immunterapi vid cancer en klinisk realitet. Men när det gäller pankreascancer har framstegen dröjt – här förklarar **Åke Andrén-Sandberg** vad detta sannolikt beror på.

Det mest slående exemplet vad gäller framsteg är kanske malignt melanom, som vid spridning förr var en obotlig sjukdom men som idag någon gång kan botas och ofta hållas i schack av immunterapi[1]. De mest lyckade immunterapierna hittills är baserade på att T-cellerna kan identifiera cancerceller genom deras unika antigen och sedan döda dem. Immunterapin utnyttjar denna centrala egenskap genom ett flertal identifierade mekanismer, exempelvis förstärkning av de endogena T-cellernas antitumorala aktivitet genom överföring av genetiskt modifierade tumörspecifika T-celler. Därigenom kan man bryta immundämpande funktioner inducerade av cancern, vilka ska-

dar T-cellernas naturliga immunövervakning[2]. Trots att man kommit långt kunskapsmässigt avseende basal biologi och vid några cancerformer kliniskt, har framstegen uteblivit vid pankreascancer. Det är därför av intresse att veta vad som skiljer pankreascancern från de tumörer där immunterapier lyckats.

PREKLINISKA MODELLER

Duktal pankreascancer har klassiskt beskrivits som tämligen ointressant immunologiskt vad avser djurmodeller eftersom cancern nästan helt saknar intratumorala CD8+ T-celler. När man prövat immunologiska modeller som visat effekt på andra cancertyper har pankreas-cancern sällan haft någon effekt, exempelvis då man prövat interleukin 2, onkolytiska virus, ”checkpoint”-blockad, TGF-beta-inhibitorer, neoantigenvacciner och CD47-blockad[3]. Även om de som enstaka behandling inte haft någon effekt kan det naturligtvis inte uteslutas att de kan bidra till effekt av kombinationsbehandlingar.

Kronisk inflammation inducerar eller driver tumörprogressionen

Det är känt sedan 1993 kliniskt att kronisk pankreatit kan ge upphov till pankreascancer, men de biologiska mekanismerna har huvudsakligen kartlagts i musmodeller. Det är klarlagt att muterat *Kras* i dessa modeller är obligata och att komponenter i den inflammaotiska processen driver tumörutvecklingen: interleukin 6, medfödda (”innate”) immunceller och regulatoriska B-celler medan interleukin 13 omvandlar makrofager till tumörstödjande makrofager. CD4+ T-celler producerar interleukin 17 som verkar som tumörpromotorer för vissa cancrar. Utöver detta hämmar CD4+ T-celler CD8+ T-cellers svar på tumörutveckling. Detta bara taget som exempel på det komplexa molekylärbiologiska spelet som gör att kronisk inflammation i pankreas kan utveckla pankreascancer.

Maligna celler påverkar immunförsvaret negativt

Det förefaller som om aktiverat *Kras* orkestrerar immunsuppressionen vid pankreascancer. Ett indicium på detta är att om man ”tystar” *Kras*-uttrycket så går både pankreascancern – på möss – och den omvandlade mikromiljön kring cancercellerna i regress. Det senare talar också för att det finns ett betydelsefullt samspel mellan cancercellerna och mikromiljön omkring dem. Sannolikt förstärker båda faktorerna varandra. Det är visat att pankreascancerceller utsöndrar ett otal cytokiner och chemokiner, exempelvis GM-CSF, CCL2, CXCL1, CXCL2 och CXCL5, vilka alla rekryterar och differentierar immunosuppressiva benmärgsceller. Av dessa har exempelvis CXCL1 visats vara av stor betydelse för att excludera ”goda” T-celler från tumören.

T-cellssvaret kan framkallas genom vaccination i tumören

Målet med vaccinationer är att instruera T-cellernas verkan på – i detta fall – tumörcellerna, och de experimentellt starkaste effekterna av vaccinationer når man genom att injicera immunstimulerare direkt in i pankreascancern[5]. Avgörande tycks vara om man lyckas generera tumörspecifika T-celler, vilka påvisats i tumörvävnad hos långtidsöverlevande patienter med pankreascancer[6]. Det förefaller som det också behövs något adjuvans, men valet av substans kan vara avgörande eftersom det i experimentella modeller förefaller som om vissa har en positiv effekt medan andra snarast ökar cancerns tillväxthastighet.

Det är också av intresse att strålning har en immunstimulerande effekt via T-celler via flera olika vägar. Exempelvis vidgar stålningen spektrat av T-cellskloner. Strålning inducerar också ett ökat uttryck av MHC klass 1 på tumörcellerna som då gör dem lättare att identifiera för T-celler.

> **”De flesta kliniska försök med immunonkologi på pankreascancer har varit helt negativa.**

Andra immunceller kan bidra

Medan T-celler oftast behöver MHC-molekyler på ytan för att kunna verka på tumörcellerna kan NK-celler (”natural killer cells”) förgöra också MHC-negativa celler. Det är emellertid sällsynt med NK-celler i pankreascancer, bland annat eftersom cancercellerna uttrycker den NK-hämmande liganden CD155. Inte desto mindre tycks NK-celler vara viktiga för att förhindra recidiv efter R0-resektioner.

Omogna lymfocyter tycks snarast vara tumörpromoterande, men det är visat att de har förmåga att frisätta inflammatoriska cytokiner vilket naturligtvis ger en möjlighet att de trots allt skulle kunna användas också med tumörhämmande verkan[7].

Andra benmärgsceller kan också vara direkt tumoricida och makrofager kan manipuleras att få antifibrotiska egenskaper, vilket kan vara en fördel vid behandling med cytostatika. Neutrofiler, eosinofiler och mastceller producerar reaktiva oxidantia, vilket också i princip borde kunna manipuleras för att förstöra cancerceller tillsammans med de andra immunoreaktiva cellerna.

KLINISKA FÖRSÖK NEGATIVA

De flesta kliniska försök med immunonkologi på pankreascancer har varit helt negativa[8]. De tidigaste försöken med PD-1/PDL1-antagonister var alla negativa avseende pankreascancer, trots att man fick effekt på flera andra cancerformer. Detsamma skedde vid prövning av CTLA-4-antagonister och då man kombinerade PD-1-blockad med inhibitorer av indoleamindeoxygenas[9]. Inte heller kombinationen av ovanstående antikroppar med cytostatika har givit bättre resultat än vad man kunde förvänta sig av cytostatika enbart.

Förstärkning av T-cellseffekter

Agnostiska antikroppar till stimulerande receptorer – ex-

empelvis på NF-kappaB-celler – har framställts, och av dessa har anti-CD40 (CD40 tillhör TNF-receptorfamiljen) visat lovande resultat vid pankreascancer, även om storleken på svaren kunde önskas vara mer fullständiga[10]. Det är också visat att överföring av tumörspecifika T-celler som enstaka terapi inte är tillräckligt för att få en bestående remission.

Kombinationen av cyclofosfamid (som i låga doser hämmar Treg, regulatoriska T-celler) med vaccin baserade på tumörceller har visats öka antalet tumörspecifika T-celler.

> **Immunterapi vid pankreascancer är ingen omöjlighet, men för närvarande är vägen till målet lång.**

Kliniska pågående försök

Ett problem är fortfarande vår oförmåga att skilja olika subtyper av pankreascancer från varandra. I en studie beräknades <2 procent av cancrarna ha förutsättningar genetiskt-immunologiskt att svara på de nuvarande försöken till immunterapi, i första hand då vid mikrosatellitinstabilitet[11].

De försök som pågår för närvarande är nästan helt inriktade på att använda multipla angreppspunkter via T-cellspåverkan. Ett exempel är en studie som ger både gemcitabin och nab-paclitaxel kombinerat med en immunagonist riktad mot CD40 tillsammans med anti-PD-1. Det pågår också försök där man blockerar PD-1/PDL1 samtidigt som man blockerar immunsuppressiva fibroblaster, matrixproteiner och benmärgsceller (exempelvis CSF1R, BTK CCR2 och CXCR2). Ytterligare angreppsmodeller är att kombinera immunterapi med cytostatika för att öka de senares effekt. Ett exempel på det är att använda CCR2-inhibition, vilket visats ge effekt vid lokalt avancerad pankreascancer[2].

I en översikt publicerad i maj 2019[2] redovisas sammanlagt 17 olika studier – utan förklaring av hur långt de kommit – av immunterapi vid pankreascancer. Dessa försök är med all sannolikhet alla mycket dyra men visar att universitet och industrin (främst i USA) har en stark tro på att det är möjligt att komma vidare avseende immunterapi vid pankreascancer.

KONKLUSION OCH DISKUSSION

Det är sannolikt att immunterapi vid pankreascancer kommer att behöva påverka flera steg av immunförsvaret där en rad faktorer ska samverka för att ge effekt[2]. Med nuvarande kunskap bygger man de flesta kliniska försök på T-celler – för aktivering och för modulering till att bli tumörspecifika. Det finns klara indicier för att det finns fler hinder för immunterapi vid denna typ av cancer jämfört också andra gastrointestinala cancrar. En koordinering av de immunologiska reaktionerna vid pankreascancer behövs således – vilket i sin tur kräver samordning av forskningen och forskarna.

Immunterapi vid pankreascancer är ingen omöjlighet, men för närvarande är vägen till målet lång.

REFERENSER

1. Dany M, Nganga R, Chidiac A, Hanna E, Matar S, Elston D. Advances in immunotherapy for melanoma management. Hum Vaccin Immunother 2016; 12: 2501-51.

2. Balachadnran VP, Beatty GL, Dougan SK. Broadening the impact of immunotherapy to pancreatic cancer: challenges and opportunities. Gastroenterology 2019; 156: 2056-72.

3. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer 2012; 12: 237-51.

4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 1433-7.

5. Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Levy S, Alam IS, Mayer AT, Gambhir SS, Levy R. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. Sci Transl Med. 2018; 10: eaan4488

6. Balachadnran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-time survivors of pancreatic cancer. Nature 2017; 551: 512-6.

7. McAllister F, Bailey JM, Alsina J, Nirschl CJ, Sharma R, Fan H, Rattigan Y, Roeser JC, Lankapalli RH, Zhang H, Jaffee EM, Drake CG, Housseau F, Maitra A, Kolls JK, Sears CL, Pardoll DM, Leach SD. Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia. Cancer Cell 2014; 25: 621-37.

8. Beatty GL, Eghbali S, Kim R. Deploying immunotherapy in pancreatic cancer: defining mechanisms of response and resistance. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2017; 37: 267-78.

9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2443-54.

10. Beatty GL, Li Y, Long KB. Cancer immunotherapy. Activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. Expert Rev Anticancer Ther 2017; 17: 175-86.

11. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O, Bachet JB, Maréchal R, Demetter P. Prevalence of microsatellite instability in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Gastroenterology 2018; 154: 1061-5

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

nerlynx® ▼
(neratinib)

NERLYNX® (neratinib) INGÅR I HÖGKOSTNADSSKYDDET

NERLYNX är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.

NERLYNX är nästa behandlingssteg för att ytterligare reducera risken för recidiv*[1–4]

* Recidiv definieras som en invasiv sjukdomshändelse eller död.

1. Nerlynx (neratinib 40 mg filmdragerad tablett). Produktresumé senast uppdaterad 11/02/2020; 2. Chan A, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:367–77; 3. Martin M, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–1700; 4. Gnant M et al. SABCS 2018: poster #P2-13-01.

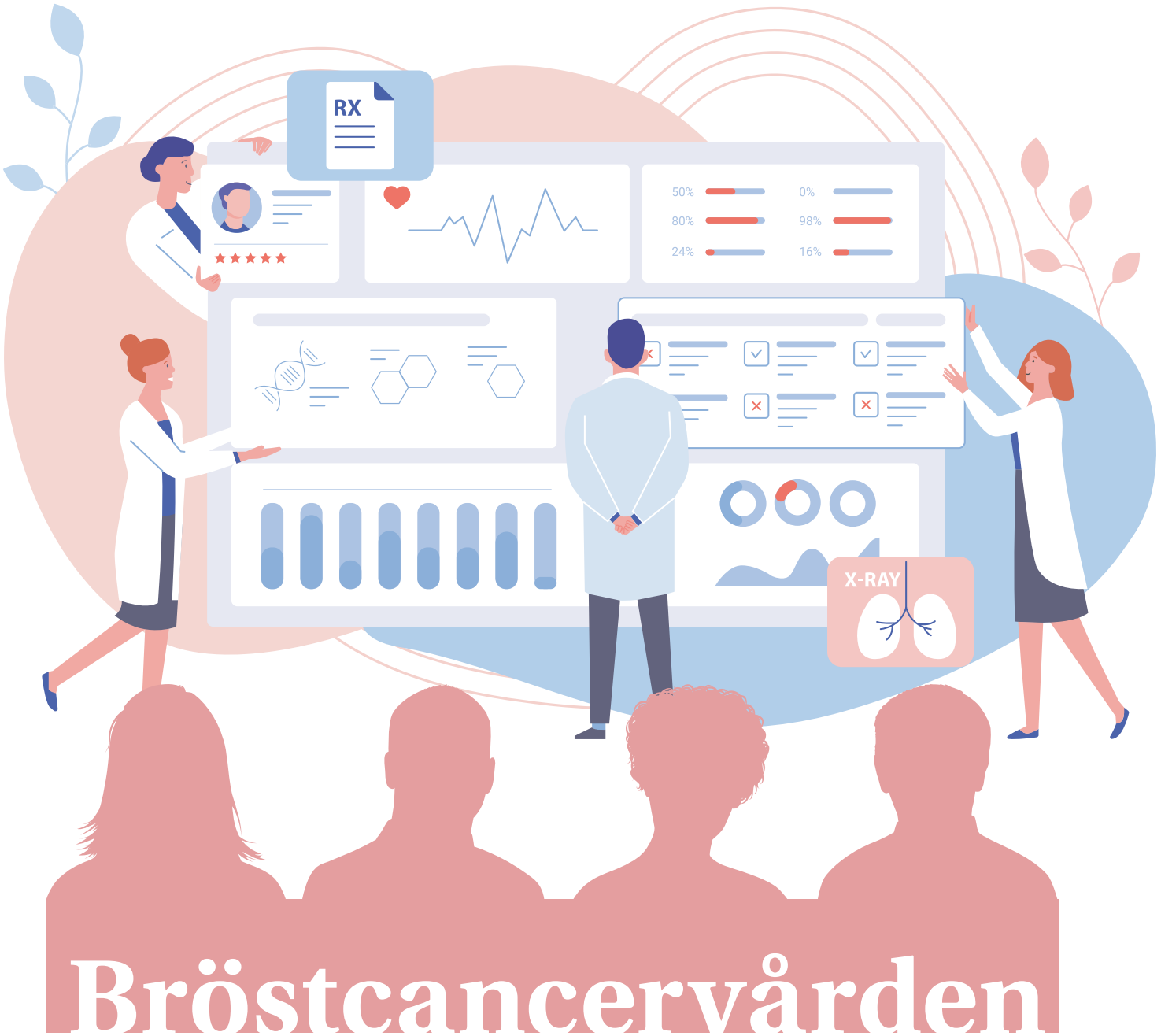
Nerlynx® (neratinib), L01XE45, Filmdragerad tablett 40 mg, RX,F Indikation: Nerlynx är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig administrering med följande läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4/P-gp-isoformen av cytokrom P450: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesört, rifampicin. Samtidig administrering med måttliga CYP3A4/P-gp-hämmare: flukonazol, diltiazem, verapamil, erytromycin. Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Varningar och försiktighet För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående diarré, äldre, patienter med signifikant kroniskt magtarmbesvär, nedsatt njurfunktion, vänsterkammarfunktion, protonpumpshämmare, H2-receptorantagonister och antacida, graviditet, hud och subkutan vävnad, samtidig behandling med hämmare av CYP3A4 och P-gp se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackning och priser, samt mer information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: 11 februari 2020

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Pierre Fabre Pharma Norden AB, Karlavägen 108 ; Plan 9, 115 26 Stockholm, Sverige, Tel: 08–625 33 50

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

SE/NER/06/20/0001



Bröstcancervården i Jönköping först ut med individuella patientöversikter

De åtta diagnosspecifika individuella patientöversikterna (IPÖ) som är på väg att införas i cancervården i Sverige har alla sitt ursprung i en nationell generisk modell. Arbetsgruppen för IPÖ bröstcancer var de som först kom igång med att utveckla en patientöversikt enligt den generiska modellen. Hösten 2018 började Onkologkliniken vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping att registrera palliativa patienter i det nya verktyget och sedan januari 2019 använder de det även för patienter med primär bröstcancer.

Per Nodbrant, verksamhetschef för Onkologkliniken i Jönköping, berättar att önskemålet att snabbt få överblick över patienternas sjukdomshistoria och möjligheten att följa upp och utvärdera verksamheten var drivkrafter bakom att de satte igång.

– Patientöversikten med sitt upplägg och sin layout med figurer och grafer kan verkligen göra skillnad, inte minst vid de interna terapikonferenserna. Patientöversikten ger en snabb överblick av journalinnehållet och det bidrar till en effektivare och bättre handläggning av patientfallen, säger han.

Per Nodbrant ser också att IPÖ ger många fördelar och möjligheter i samband med uppföljning och styrning av verksamheten och att de tidigare saknat ett bra verktyg för sådant. De har inte på något enkelt sätt kunnat få fram vilka patienter med en viss diagnos som står på en viss typ av behandling eller vilka resultat det genererar.

FÅR SNABBT VIKTIGA SVAR

– Vi har rätt bra koll på klinikens volymer för besök, behandlingar, diktat, vårddygn med mera. Men sådant som vilken typ av vård och behandling vi producerar och hur det går för patienterna vet vi mycket mindre om. Med patientöversikten kan vi snabbt besvara flera viktiga frågeställningar där vi tidigare enbart kunnat göra kvalificerade gissningar, säger Per Nodbrant.

Tack vare patientöversikten kan de plocka fram data som är av stor betydelse för klinikens verksamhet och utveckling såväl medicinskt som ekonomiskt, till exempel förskrivning och kostnader för CDK4/6-hämmare för 2019, hur många patienter per år som uppfyller inklusionskriterierna för att ingå i en klinisk strålbehandlingsstudie, hur många som under 2019 har inkluderats i någon klinisk studie och hur stor andel av de strålbehandlade patienterna som erhållit adjuvant bröstcancerbehandling.

– Vi kan även snabbt följa upp att läkarna är medvetna om klinikens behandlingsrekommendationer, där det kan vara aktuellt med flera preparat och vi kanske av kostnadsskäl valt att rekommendera ett av dem. Det är förstås extra viktigt nu när det börjar komma flera konkurrerande preparat på samma indikation, säger Per Nodbrant.

UTVECKLAR OCH TESTAR

Kollegan Maria Ekholm är bröstonkolog och en av dem som ansvarat för införandet av patientöversikten inom deras verksamhet. Hon leder också arbetet i den nationella diagnosspecifika arbetsgrupp som utvecklar, testar och arbetar med implementering av patientöversikten för bröstcancer. I den ingår läkarrepresentanter från de fyra sjukhus i landet där det finns pilotverksamheter inom bröstcancerområdet samt en patientrepresentant.

Maria Ekholm berättar att patientöversikten numera är ett självklart inslag i verksamheten, ett verktyg man loggar in till samtidigt som man loggar in i journalsystemet på morgonen. Nya patienter registreras vid första besöket och sedan sker kontinuerlig registrering i samband med varje vårdkontakt, förutsatt att någonting ändras som kräver en registrering.

”Vi kan även snabbt följa upp att läkarna är medvetna om klinikens behandlingsrekommendationer, där det kan vara aktuellt med flera preparat och vi kanske av kostnadsskäl valt att rekommendera ett av dem. Det är förstås extra viktigt nu när det börjar komma flera konkurrerande preparat på samma indikation.

De använder IPÖ både inför och under mötena med patienterna. Läkarna får en snabb överblick över sjukdomshistorien och behöver de leta upp detaljinformation i patientjournalen är det lätt att via översiktsvyn se exempelvis när ett läkemedel sattes ut eller när en metastas upptäcktes eller försvann. Hon berättar att patienter och närstående också uppskattar översiktsvyn, eftersom det kan vara svårt för dem att komma ihåg allting, till exempel när de hade en viss behandling och varför den sattes ut.

– De flesta av kollegorna var positivt inställda till patientöversikten redan från början men visst tar det ändå tid att få nya rutiner att sätta sig, säger Maria Ekholm.

GEMENSAMT ANSVAR

Hon berättar att de från start var tydliga med att de tagit beslut om att införa IPÖ och att registreringen därmed inte var frivillig. Kollegor som glömmer får en påminnelse och får registrera i efterhand. Men hon säger också att de hjälper varandra att komplettera då det förstås kan hända att någon glömmer att fylla i, även om det är tydligt att huvudansvaret för registreringen ligger på den som träffat patienten.

– Eftersom vi alla insett fördelarna med patientöversikten känner alla ett gemensamt ansvar att det ska fungera och då är det ingen som motsätter sig våra rutiner, säger hon. När man väl får in rutinerna tar registreringen inte mycket tid i anspråk och det är välinvesterad tid med tanke på hur mycket tid man det sparar på sikt, menar Maria Ekholm.

De använder även patientöversikten i uppföljningen av primär bröstcancer och kan med några enkla klick ange att patienten är recidivfri eller om patienten fått ett recidiv, information som sedan kan direktöverföras till det nationella kvalitetsregistret Bröstcancerregistret.

Liksom Per Nodbrant kommenterar även Maria Ekholm hur värdefullt verktyget är vid de interna terapikonferenserna, där mycket tid kan sparas genom att alla får snabb och enkel tillgång till de uppgifter som behövs för att kunna fatta kloka behandlingsbeslut.

– Och vi hade jättestor nytta av datauttagsmodulen under covid-19-pandemin då vi enkelt kunde söka fram patienter för vilka det skulle kunna bli aktuellt med ändrad behandling vid förvärrat pandemiläge, säger hon.

KONTINUERLIGT SAMARBETE

Även om de är väldigt positiva till hur patientöversikten för patienter med bröstcancer fungerar idag ser de också stora möjligheter för fortsatt utveckling, till exempel när det gäller rapportering av biverkningar och patientrelaterade mått (PROM).

– Vi samarbetar tätt med det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer, vilket bland annat inkluderar arbete med att få till direktöverföring av inrapporterade data för att undvika dubbelregistrering. Och det pågår ett kontinuerligt samarbete mellan alla åtta diagnoser för att patientöversikterna ska vara så generiskt uppbyggda som möjligt, säger Maria Ekholm.

Per Nodbrant tycker att det är bra att patientöversikten också utvecklas och implementeras för fler cancerdiagnoser.

– På en länsklinik som vår, där det är vanligt att personalen arbetar med flera diagnoser, är det en stor fördel att det är en generisk modell där man kan känna igen sig när man rör sig mellan teamen. Både ur ett effektivitets- och patientsäkerhetsperspektiv.

Att det fortfarande krävs dubbelregistrering av data för att patientöversikten ska fungera optimalt är dock något som Per Nodbrant hoppas ska bli löst så snart som möjligt. Han menar att det är både ineffektivt och patientosäkert med manuell inmatning av samma data i två system.

– Jag vet att det pågår ett stort arbete med patientöversikten för att möjliggöra detta för många uppgifter, såsom lab-, läkemedels och strålbehandlingsdata. Men för att det ska bli verklighet för all journaldata måste vi också göra ett arbete för att strukturera vår befintliga journal, säger han, och menar att de inte kan invänta att det jobbet ska bli klart innan de får in patientöversikten i vardagsarbetet.

FÅR HJÄLP ATT GÖRA EN PLAN

Patientöversikten för bröstcancer används idag på Onkologklinikerna i Jönköping, Umeå, Södersjukhuset och Sankt Görans sjukhus i Stockholm. Sahlgrenska i Göteborg och Universitetssjukhuset i Örebro står på tur att implementera systemet.

– Hade inte pandemin kommit emellan hade de startat i våras, säger Ida Spång Rosén, onkolog och kollega till Maria Ekholm och Per Nodbrant i Jönköping.

Ida Spång Rosén jobbar på deltid som koordinator för införandet av patientöversikten för bröstcancer. Det betyder att hon kan stötta nya kliniker vid start och införande.

Hon berättar att uppstarten inom en verksamhet kan se lite olika ut, beroende på skillnader i rutiner och arbetssätt. Koordinatorns funktion är att hjälpa verksamheterna och personalteamen att göra en plan för hur införandet ska göras på bästa sätt just där.

Koordinatorsuppdraget sträcker sig i nuläget till mitten av 2021. Vill man få tillgång till patientöversikten därefter går det bra, men som det ser ut just nu kommer det då inte att finnas samma möjligheter till koordinatorsstöd. Så länge Ida Spång Rosén arbetar i koordinatorsuppdraget är den som är intresserad av att införa patientöversikt bröstcancer välkommen att kontakta henne på ida.spang.rosen@rjl.se.

https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/patientoversikter/

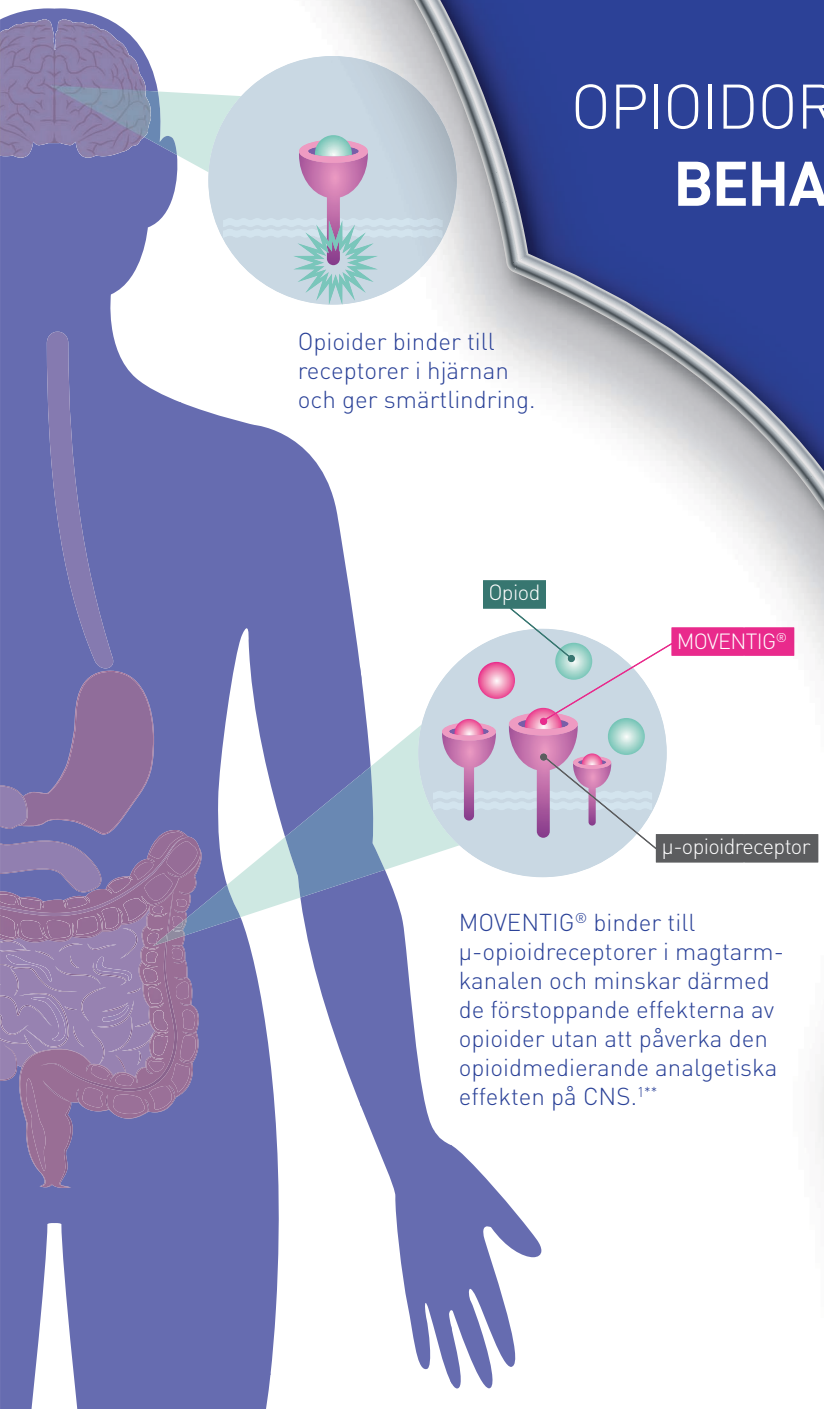
FAKTABAKGRUND: **MARIA EKHOLM** OCH **PER NODBRANT**
TEXTBEARBETNING: **BO ALM**

moventig®
naloxegol

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING?
BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

MOVENTIG® (naloxegol)

- Perifert verkande μ–receptor antagonist[1]
- En tablett dagligen under opioidbehandling[1]
- Används med opioider oavsett dos[1*]



En tablett dagligen

REFERENS:

1. MOVENTIG, Summary of Product Characteristics, September 2019.

***Minst 30 morfinekvivalenter (meu) opioider per dag.**
****Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.**

KYOWA KIRIN

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39
SE-164 40 Kista | Sweden | +46 8 50 90 74 10
productse@kyowakirin.com | www.kyowa-kirin.com

MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg filmdragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan Moventigtabletten krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond.

Indikation: Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan.# För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Moventig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC 09/2019.

KKI/SE/MOV/0006 10/2019

VÅRD UTAN VÄNTAN

Nya Perituskliniken i Lund vill beta av

Stockholm har Sophiahemmet, Göteborg har Carlanderska men först nu har södra Sverige fått ett eget privatsjukhus – i september öppnade cancerkliniken Peritus i Lund. Med fokus på urologi erbjuder kliniken toppmodern utrustning, avancerad specialistvård och snabba ledtider.

– Vi är ett komplement till den offentliga vården, säger professor emeritus Per-Anders Abrahamsson som hoppas att Peritus ska kunna hjälpa till att beta av den stora ”vårdskulden” inom urologi.

Göran Ahlgren, docent, urolog, medicinskt ansvarig läkare:

”Jag har arbetat i den offentliga vården, varav merparten på Skånes universitetssjukhus, nästan hela mitt yrkesliv. På Peritusskliniken är vi inte ute efter att konkurrera med den svenska sjukvården, vår uppgift är att vara ett komplement och en resursförstärkning. Att vi har alla stadier i vårdprocessen på vår klinik, från diagnos till behandling, gör att vi kan erbjuda väldigt korta ledtider.

Vi har fyra operationssalar och tillgång till den allra bästa utrustningen, inklusive en operationsrobot, en kirurgisk teknik jag har arbetat med sedan 2006.

Det har funnits ett visst motstånd från vårt eget skrå inför starten av den här kliniken, men vi har mestadels fått positiva reaktioner. För att vi ska kunna hjälpa till att beta av den stora vårdskuld som har uppstått nu i samband med pandemin är det viktigt att få till ett samarbete med Region Skåne. Vi hoppas på ett vårdgarantiavtal inom högst ett halvår.”

den stora ”vårdskulden” inom urologi

Professor emeritus Per-Anders Abrahamsson är mycket stolt över att Perituskliniken, enda privata sjukhuset i södra Sverige, har kunnat byggas på bara två år.

Det är inte varje dag ett nytt sjukhus öppnar i Sverige så det är med spänd förväntan Onkologi i Sverige besöker Perituskliniken någon vecka före det officiella öppnandet den 7 september. Kliniken ligger i Medicon Village i Lund, ett snabbt växande kluster inom life science beläget bara ett stenkast från både Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus.

– Vi har byggt ett nytt sjukhus från grunden på bara två år, säger Per-Anders Abrahamsson som är medicinskt ansvarig och den som stolt visar oss runt i de skinande nya lokalerna.

På förekommen anledning, många har ställt frågan, passar han också på att förklara valet av namn på kliniken. Peritus betyder expert på latin, ett ovanligt passande namn just här.

ENTUSIASTISK NYBYGGARANDA

I likhet med de övriga specialisterna på kliniken har han en minst sagt gedigen erfarenhet från den offentliga vården i Sverige och en meritlista inom urologi (han är bland annat före detta generalsekretare för EAU, European Association of Urology) som är alldeles för lång för att tas upp här. Men trots, eller kanske just på grund av, att han och kollegorna är riktiga veteraner råder en entusiastisk nybyggaranda på kliniken som har ett 30-tal anställda.

– Vi har inte startat den här kliniken som en kritik mot den offentliga vården men om den hade fungerat optimalt hade vi förstås inte behövts, konstaterar han. Det finns ett utbrett missnöje och frustration bland landets sjukhuspersonal som inte bara handlar om löner utan om arbetsvillkor. Många vill ha en förändring. Det har inte varit några svårigheter för oss att rekrytera personal. Vi erbjuder bra arbetstider och har program för kompetensutveckling för både sjuksköterskor och läkare.

Men de som kommer att ha störst glädje av den nya kliniken är nog alla patienter som står i vårdkö.

– Sverige har lägst antal vårdplatser per invånare i Europa och beslutsvägarna inom sjukvården är långa. Vår ambition är att avlasta den offentliga vården genom att kapa väntetiden för patienter som väntar på att få vård för sina urologiska problem. I augusti hade 27 000 patienter i Skåne inte fått vård enligt vårdgarantin.

KORTA LEDTIDER

Trots detta har det hittills inte varit möjligt för kliniken att få ett vårdgarantiavtal med regionen.

– Man har inte kunnat skriva avtal med ett fiktivt sjukhus, men nu när vi har öppnat och allt är igång kan vi teckna avtal när det gäller försäkringsbolagen. Och eftersom organiserad screening för prostatacancer nu är initierat i Skåne och Västra Götaland kommer allt fler att söka vård hos oss på grund av de korta ledtiderna, förutspår Per-Anders Abrahamsson och förtydligar vad korta ledtider innebär för patienten.

Det var ett stort ögonblick för både verksamhetschefen Åsa Dahm och medicinskt ansvarige Per-Anders Abrahamsson när de efter två års intensivt arbete fick nyckeln till nya kliniken.

Åsa Dahm, VD, verksamhetschef:

”Efter två års intensivt arbete har vi fått ihop ett fantastiskt, högkompetent team och i princip är all utrustning på plats. Det var ett mycket viktigt symboliskt ögonblick för oss när vi fick nyckeln hit för någon vecka sedan. Utöver personal- och driftsfrågor har jag haft ett helhetsansvar när det gäller allt från inredningsdetaljer till catering och säkerhetsfrågor. Vi har bara anlitat fem-sex leverantörer när det gäller all utrustning, så det har ändå varit ganska smidigt. Jag har haft stor hjälp av mina tidigare erfarenheter, har bland annat arbetat nästan tio år som sjuksköterska inom urologi, onkologi och intensivvård samt forskat inom kemiteknik och immunteknologi. Även min kommersiella erfarenhet av upphandling och förhandling inom medicinteknik har varit värdefull under arbetet med att starta Perituskliniken. Innan jag började här var jag under 14 år ansvarig projektledare för ett stort tyskt medicintekniskt bolag.”

Peter Leander, röntgenansvarig:

”Jag har arbetat i den offentliga vården i 33 år. Jag är docent i diagnostisk radiologi och har bland annat varit klinikchef och regionöverläkare. Med fyra år kvar till pensionen var jag inte svårövertalad när jag fick erbjudande om att starta en helt ny röntgenverksamhet här. Vår maskinpark är i absolut världsklass. Vi har kunnat köpa in det bästa av det bästa och använder oss av supermodern teknologi. Med korta beslutsvägar och närhet till våra remitterande läkare har vi möjlighet att bedriva diagnostik i absoluta frontlinjen. Det känns jättespännande att få vara med om detta mot slutet av yrkeslivet.”

– Tiden från magnetkamera till ultraljud och fusionsbiopsi via perineum garanteras till mindre än ett dygn och svar plus behandlingsrekommendation ges inom en vecka – tio dagar.

Eftersom hela utredningskedjan är samlad på ett ställe beräknas den totala ledtiden hamna på cirka två veckor. Att jämföra med ledtider på allt från 60 till 130 dagar i den offentliga vården.

– Vårt motto, ”Vård utan väntan”, kommer att styra vår verksamhet, fastslår han.

Perituskliniken erbjuder vård och behandling av personer med allt från prostatacancer till enklare urologiska besvär, även hos kvinnor.

KAN SNABBT STÄLLA OM

– Alla patienter måste selekteras medicinskt. Eftersom vi inte har tillgång till intensivvård, endast en postoperativ plats för intermediär vård kan vi av säkerhetsskäl inte ta emot de svåraste fallen. Vi har ögonen på oss och har inte råd att göra några misstag, säger Per-Anders Abrahamsson.

Till en början räknar Peritus med att ta emot mellan tio och femton patienter om dagen. Om ett år ska man kunna hantera upp till 60 patienter varje dag och ha omkring 35 anställda.

Han understryker att en av klinikens främsta tillgångar utöver den avancerade specialistkompetensen är flexibiliteten, att man snabbt kan ställa om verksamheten för att svara mot efterfrågan.

– Vi är revirlösa och kan enkelt anpassa oss till att vid behov även ge vård inom endokrin kirurgi eller inom gynekologi.

På Peritus finns det nio vårdplatser, hälften är enkelrum och standarden är

Jonas Ingimarsson, anestesiolog med erfarenhet av intensivvård:

”Jag kommer närmast från Thoraxkliniken i Lund och tycker att det är jättespännande att för första gången i mitt långa yrkesliv få uppleva starten av ett nytt sjukhus. När man är med från början känner man sig mer delaktig.”

Ingrid Johansson, intensivvårdssjuksköterska:

”De senaste 26,5 åren har jag arbetat inom intensivvården i Lund. 23 år på IVA och resten på NIVA och jag har alltid gillat och trivts med mitt arbete. Så det var inte någon trötthet som gjorde att jag nappade på ett tips från en kompis om att söka jobb på Peritus. Det kändes bara som något nytt och stimulerande att ta steget hit. Jag har ju aldrig varit med om att vara med från början någonstans tidigare. Det har varit otroligt mycket att göra sedan jag kom hit i början av augusti. Inget här var ju klart, det var tomt i skåpen och vi har fått beställa precis allt som behövs till bland annat akutvagnar. Men det är en underbar känsla att få bestämma och påverka, att vara med om att skapa en ny verksamhet, främst inom postoperativ vård. Det är en härlig blandning av människor här och eftersom kliniken inte är så stor så pratar man med alla, inte bara de närmaste kollegorna.”

hög. De fint möblerade rummen som går i milda färgtoner kunde lika gärna ligga på ett hotell. Här finns också den senaste tekniken inom säkerhetsövervakning och all medicinsk utrustning, inklusive röntgen med PET-DT, magnetkamera och robotkirurg är i absolut toppklass.

Bakom satsningen på Peritus står flera tunga investerare – familjen Andersson, Mellby Gård, Mats Paulsson, Peab (som äger en stor del av fastigheterna i Medicon Village) samt Göran Ennerfelt och Antonia Ax:son Johnsson. Sammanlagt har de investerat cirka 300 miljoner kronor.

SAMARBETE MED FORSKARGRUPPER

– Vi har skrivit kontrakt på 20 år så detta är ett långsiktigt åtagande, säger Per-Anders Abrahamsson.

Peritus kommer även att satsa på klinisk forskning framöver, bland annat kan det bli aktuellt att delta i randomiserade fas II- och III-studier av nya läkemedel inom olika sjukdomar, inte bara cancer.

– Det finns planer på samarbeten med olika forskningsgrupper i Medicon Village, bekräftar han. Och på sikt planerar vi att bli kompletta när det gäller andra cancersjukdomar än inom urologi. Det finns planer på att bygga

Kraftigt magnetfält

MAGNETOM

Warning sign:
Símbolo de advertencia:
Varningstecken:
Varoitusmerkki:
Sinal de aviso:

3T

MR - Magnetic Field
Campo magnético RM
MR-magnetfält
NMR - magneettikenttä
Campo magnético de RM

High Frequency Field
Campo de alta frecuencia
Högfrekvensfält
Suurtaajuuskenttä
Campo de alta-frequência

Prohibited signs (Danger!):
Símbolos de prohibición:
Förbudstecken:
Varoitussymbolit:
Sinais de proibição:

Implants susceptible to electromagnetic effects,
e.g. cardiac pacemakers, defibrillators, hearing aids, insulin pumps, medication pumps

Implantes sensibles a los campos electromagnéticos,
p. ej. Marcapasos, desfibriladores, audífonos, bombas de insulina, dosificadores de medicamentos

Elektromagnetiskt känsliga implantat,
t.ex. pacemakers, defibrillatorer, hörapparater, insulinpumpar, medicindoseringsinstrument

Sähkömagneettisten häiriöiden vaara implanteille,
esim. sydämentahdistimelle, defibrillaattoreille, kuulolaitteille, insuliinipumpuille ja lääkkeiden annostelulaitteille

Implantes susceptíveis a efeitos electromagnéticos,
p. ex. estimuladores cardíacos, desfibrilhadores, aparelhos de correcção auditiva, bombas de insulina, bombas de medicamentos

Implants made of metal and other metal objects in the body such as splinters
Implantes de metal y otras piezas metálicas en el cuerpo, p. ej. fragmentos
Implantat av metall och övriga metallföremål i kroppen t.ex. splitter
Metalliset implantit ja muut kehossa olevat metalliesineet, kuten sirpaleet.
Implantes de metal e outros objectos metálicos no corpo, tais como estilhaços

Metal parts and medical instruments of all types
Elementos metálicos e instrumentos médicos de cualquier tipo
Metalldelar och alla sorters medicinska instrument
Kaikenlaiset metalliesineet ja lääketieteelliset instrumentit
Partes metálicas e instrumentos médicos de todos os tipos

Open fire
No smoking
Fuego abierto
Prohibido fumar.
Öppen eld
Rökning förbjuden
Avotuli
Tupakointikielto
Fogo aberto
Não fumar

Mechanical watches, electrical data carriers, such as pocket calculators, digital clocks, etc.
Relojes mecánicos, soportes de datos electrónicos, p. ej. calculadoras de bolsillo y relojes digitales
Mekaniska klockor, elektroniska databärare som som minikräknare, digitalklockor osv.
Mekaaniset kellot, sähköiset tietovälineet, kuten taskulaskimet, digitaalikellot jne.
Relógios mecânicos, portadores eléctricos de dados, tais como minicalculadoras, relógios digitais, etc.

Fire extinguishers with magnetizable metal housing
Extintores con carcasa de metal magnetizable
Eldsläckare med metallhölje som kan magnetiseras
Palosammuttimet magnetoituvalla metallikuorella
Extintores de incêndio com estruturas metálicas magnetizáveis

Data carriers, such as credit cards and identity cards with magnetic stripe, magnetic tapes
Soportes de datos, p. ej. tarjetas de crédito, cheque electrónico y carnés con banda magnética, cintas magnéticas
Databärare som kreditkort, checkkort och identitetskort med magnetremsor, magnetband
Magneettijuovalla varustetut luottokortit ja henkilökortit, magneettinauhat
Suportes de dados, tais como cartões de crédito e cartões de identificação com faixas magnéticas, fitas magnéticas

Caution !!
Caution
Strong magnetic field
Serious danger

PERTUSCLINIC

Erika Faritzson, sjuksköterska:

”Jag arbetade på urologen i Malmö tidigare och är anställd här på Perituskliniken sedan början av augusti. Att bli erbjuden ett jobb här från start var inget man kunde tacka nej till precis. Sådant här händer bara en gång i livet, att man får vara med och påverka en verksamhet från början.”

Johan Andersson, Mellby Gård, styrelseordförande och en av tre investerare:

”Vi är tre familjer som känner varandra väl, vi har alla en relation till cancer och vi har känt Per-Anders Abrahamsson i många år. När idén om en ny cancerklinik kom upp nappade vi direkt. Vi kände att detta var en chans för oss att ge något tillbaka till samhället, att tillföra kapacitet genom en ny ”state of the art”-verksamhet. Vi vet ju att det finns ett stort behov och långa vårdköer.

Det har varit en lärorik process att bygga upp denna klinik på rekordkort tid. Vi har totalt investerat 300 miljoner kronor, 100 miljoner per familj. För oss handlar det inte om att göra kortsiktiga vinster, detta engagemang är något vi gör med hjärtat och dessutom under väldigt lång tid. Vårt kontrakt löper på 20 år.

Vår hållning är att Perituskliniken ska vara till för alla. Mottot är vård utan väntan, inte att några ska gå före i kön. Det handlar inte om en plånbokstyrd verksamhet utan om medicinska prioritetsbedömningar. Tack vare den snabba, moderna teknik vi använder oss av och att allt är samlat på ett ställe kan vi minska ledtiderna dramatiskt och därmed bidra till minskade vårdköer.”

ut kliniken i flera etapper och då även inkludera immunterapi, cytostatikabehandling och strålterapi.

– En donation på 300 miljoner kronor från familjen Rausing till en stiftelse avseende behandling av bröstcancer i Region Skåne öppnar upp för samarbete med Perituskliniken i framtiden.

Eftersom Onkologi i Sverige inte är på plats vid det högtidliga öppnandet av kliniken den 7 september ställer vi den klassiska frågan via mail: Vem var den allra första patienten?

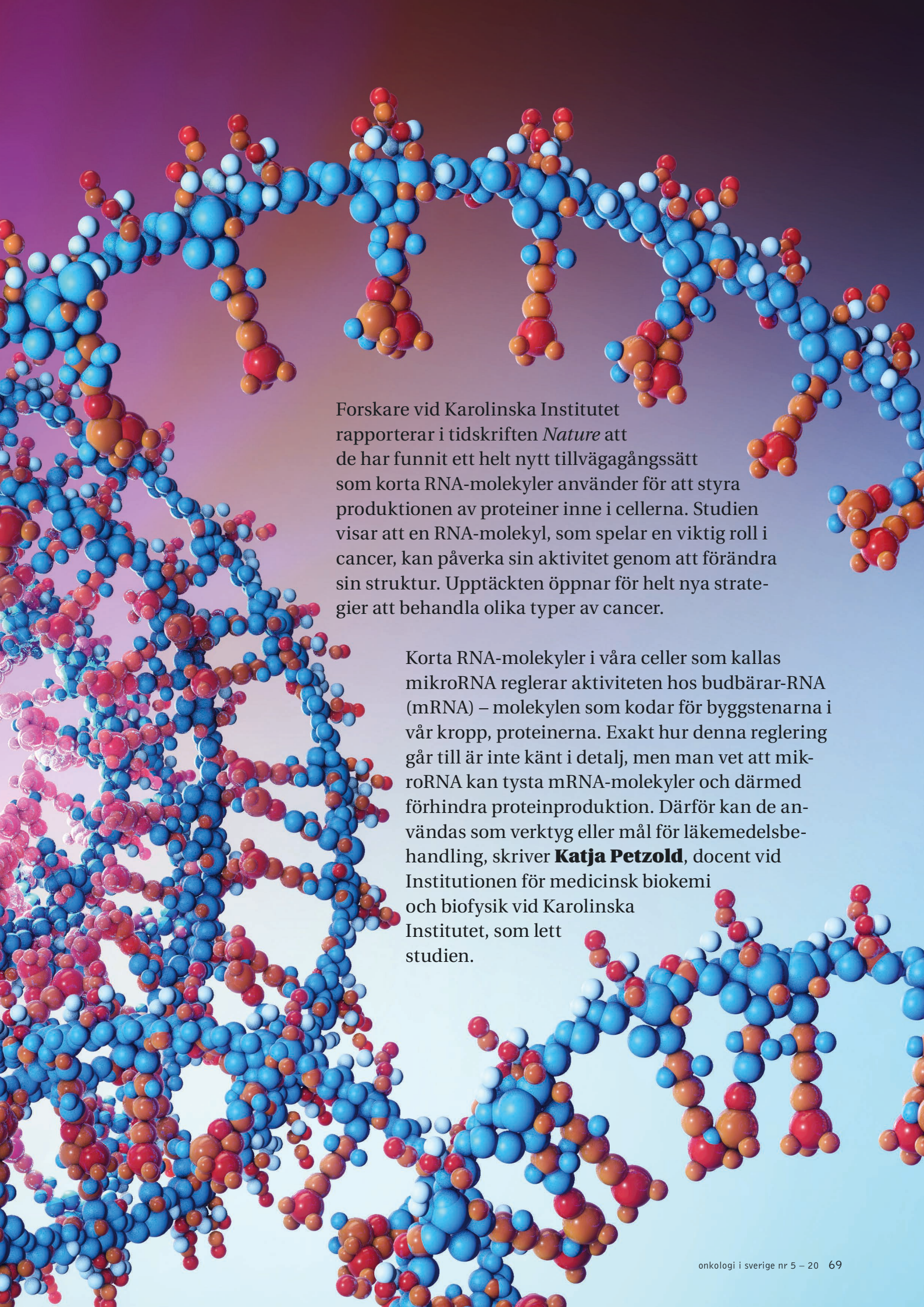
– Det var en man som sökte för blåstömningssvårigheter. Han är redan uppsatt för operation med laser på grund av godartad prostataförstoring, svarar professor Abrahamsson.

Vård utan väntan var ordet.

Göran Ahlgren, Per-Anders Abrahamsson och Jonas Ingimarsson utanför Perituskliniken i Lund som öppnade i början av september.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: PÄR OLSSON

Ny kunskap om hur **RNA** rör sig kan bidra till nya **läkemedel mot cancer**



Forskare vid Karolinska Institutet rapporterar i tidskriften *Nature* att de har funnit ett helt nytt tillvägagångssätt som korta RNA-molekyler använder för att styra produktionen av proteiner inne i cellerna. Studien visar att en RNA-molekyl, som spelar en viktig roll i cancer, kan påverka sin aktivitet genom att förändra sin struktur. Upptäckten öppnar för helt nya strategier att behandla olika typer av cancer.

Korta RNA-molekyler i våra celler som kallas mikroRNA reglerar aktiviteten hos budbärar-RNA (mRNA) – molekylen som kodar för byggstenarna i vår kropp, proteinerna. Exakt hur denna reglering går till är inte känt i detalj, men man vet att mikroRNA kan tysta mRNA-molekyler och därmed förhindra proteinproduktion. Därför kan de användas som verktyg eller mål för läkemedelsbehandling, skriver **Katja Petzold**, docent vid Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik vid Karolinska Institutet, som lett studien.

P53, proteinet som är känt som genomets portvakt och en viktig cancerregulator, aktiverar transkription av mikroRNA 34a (miR-34a) och är i en återkopplingsslinga reglerad av miR-34a, riktad mot Sirt1, som inaktiverar p53. MiR-34a tillhör den klass av mikroRNA som reglerar proteinuttryck via RNA-induced silencing complex – RISC. RISC består av proteinet Argonaute (här hAgo2) som är laddat med en guide-RNA (en miRNA). Guiden kodar information för målet, som behöver regleras, i de första åtta baserna, så kallade seed-sequence. Om seed består av de åtta Watson-Crick-basparen regleras miRNA mest effektivt, och tills nu har man inget annat medel för att förutsäga miRNA-effektiviteten annat än genom sekvensen av seed – åtta av 22 nukleotider av hela mikroRNA.

KÄRNMAGNETISK RESONANS

Vi utforskade därför hur hela miRNA-sekvensen, dess struktur och även strukturändring förklarar regleringseffektiviteten av miRNA med exemplet miR-34a. Vi studerade strukturen av mikroRNA och dess förändringar, för vi vet att en struktur i sig själv inte kan förklara funktionen. Man kan tänka sig det som att en bild av en stängd sax som ser ut som en dolk, bara om den öppnar sig får den funktionen att skära. Tidigare har man sagt att en struktur relateras till en funktion, men nu måste vi utveckla det mer: en RNA-molekyl behöver ändra sin struktur för att uppfylla sina funktioner. En RNA-molekyl kan även ha flera olika strukturer som kan relatera till olika funktioner eller växla mellan att sätta på och stänga av funktionen.

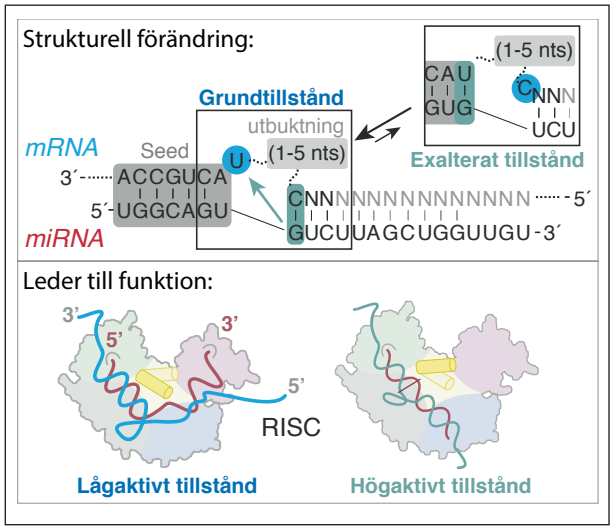


Bild: på övre delen ser man hur en miR-34a (röd) binder till en av många olika mRNA (blå). Minst 500 olika mRNA som regleras av miR-34a har en utbuktning som gör det möjligt för dem att ändra sin struktur. Vi har mätt strukturen som är dominerande (kallad grundtillstånd) och sedan upptäckt att det finns en till struktur som RNA kan anta (kallad exalterat tillstånd). För att hinna byta från grundtillstånd till exalterat tillstånd måste ett baspar ordna om sig (här en CG till en UG) och det leder till en förlängd seed-region. På den undre delen kan man förstå vad som händer om seed-regionen blir förlängd i RISC-komplexet en stor strukturell ändring leder till bättre bindning av hela mRNA och därför till en mer effektiv nedreglering.

I vår studie använde vi kärnmagnetisk resonans (NMR, magnetröntgens atom-upplösta syskon) för att avslöja att miR-34a ändrar sin struktur via en ändring i basparning (bild, övre del). Vi använde ett avancerat NMR-experiment som heter $R_{1\rho}$ relaxation dispersion, som kan mäta rörelse av en atom och olika tillstånd/strukturer av denna atom, därtill olika tillstånd som hela miRNA kan befinna sig i. Dessa tillstånd kallar vi exalterade tillstånd, för att de har lite mer energi, motsvarande en vätebindning, än grundtillståndet. Grundtillståndet är strukturen man kan avbilda med experiment som Kryo-EM eller röntgenkristallografi och är RNA:s mest stabila tillstånd, som molekylen spenderar mest tid i. Exalterade tillstånd är i kemisk jämvikt med grundtillståndet och finns bara under ett ögonblick, till och med kortare än en blinkning. Vi har upptäckt att miR-34a, som formar ett komplex med budbärar-RNA (mRNA) av Sirt 1 (silent information regulator 1: mSirt1), existerar i två olika tillstånd (bilden). Grundtillståndet, som finns 99 % av tiden, och det exalterade tillståndet, som finns 1 % av tiden och har en livslängd på ungefär en millisekund. De två tillstånden är ganska lika och i grundtillståndet är seed bara 6.5 baspar långt (övre del i bilden), vilket förklarar varför den inte nedreglerar så bra. Med ett byte av detta baspar från en Watson-Crick GC till en wobble GU baspar förlängs seed till åtta baspar och gör komplexen maximalt aktiva. Seed-förlängning möjliggör också att resten av miR-34a kan binda mSirt1 (undre del i bilden) och därför intensifieras hela aktiviteten av RISCen vidare.

Strukturen och dynamiska ändringar av strukturen är mätt i en in vitro-miljö, som betyder att den är i en minimalistisk omgivning med bara vatten och salt i små glasrör. Därför behövde vi visa att denna ändring verkligen händer i en naturlig miljö, i humancellerna. Vi använde en ljusbaserad cellanalys baserad på ett protein som kallas Luciferase, som producerar lika mycket ljus som det finns luciferase-proteinmolekyler. Vi testade detta i HEK-celler och det visade sig att det exalterade tillståndet verkligen var mer aktivt. Grundtillståndet har en förmåga att nedreglera mSirt1 till 50 % av mängden och det exalterade tillståndet kan nedreglera mSirt1 dubbelt så mycket. Dock är det inte lika mycket som man hade förväntat sig från in vitro NMR-experimenten, där skillnaden mellan tillstånden är 100 gånger. Troligt är att jämvikten mellan tillstånden i cellerna inte är densamma som i *in vitro*-experimentet, till exempel kan grundtillståndet i cellerna bara bli 66 % och det exalterade tillståndet 33% (och därför får vi bara dubbelt så mycket nedreglering), då vi inte vet hur cellernas miljö påverkar jämvikten som vi har studerat. En intressant detalj är att energiskillnaden mellan det två tillstånden är pytteliten, om man bara ändrar lite pH, salt, proteinkoncentration eller någonting annat, kan jämvikten ändra sig helt och snabbt. Därför tror vi att det kan bli en snabb regleringsmekanism i cellerna.

VISAR PÅ GENERELL PRINCIP

Slutligen har vi också testat om principen gäller bara för miR-34a i komplex med mSirt1 och vi har hittat samma

IMMUNTERAPI VID CANCER

TECENTRIQ®
atezolizumab

INDIKATIONER FÖR TECENTRIQ:

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ monoterapi som andra linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC.

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd småcellig lungcancer (ED-SCLC).

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel som första linjens behandling vid icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 %.

Urotelialt carcinom (UC)

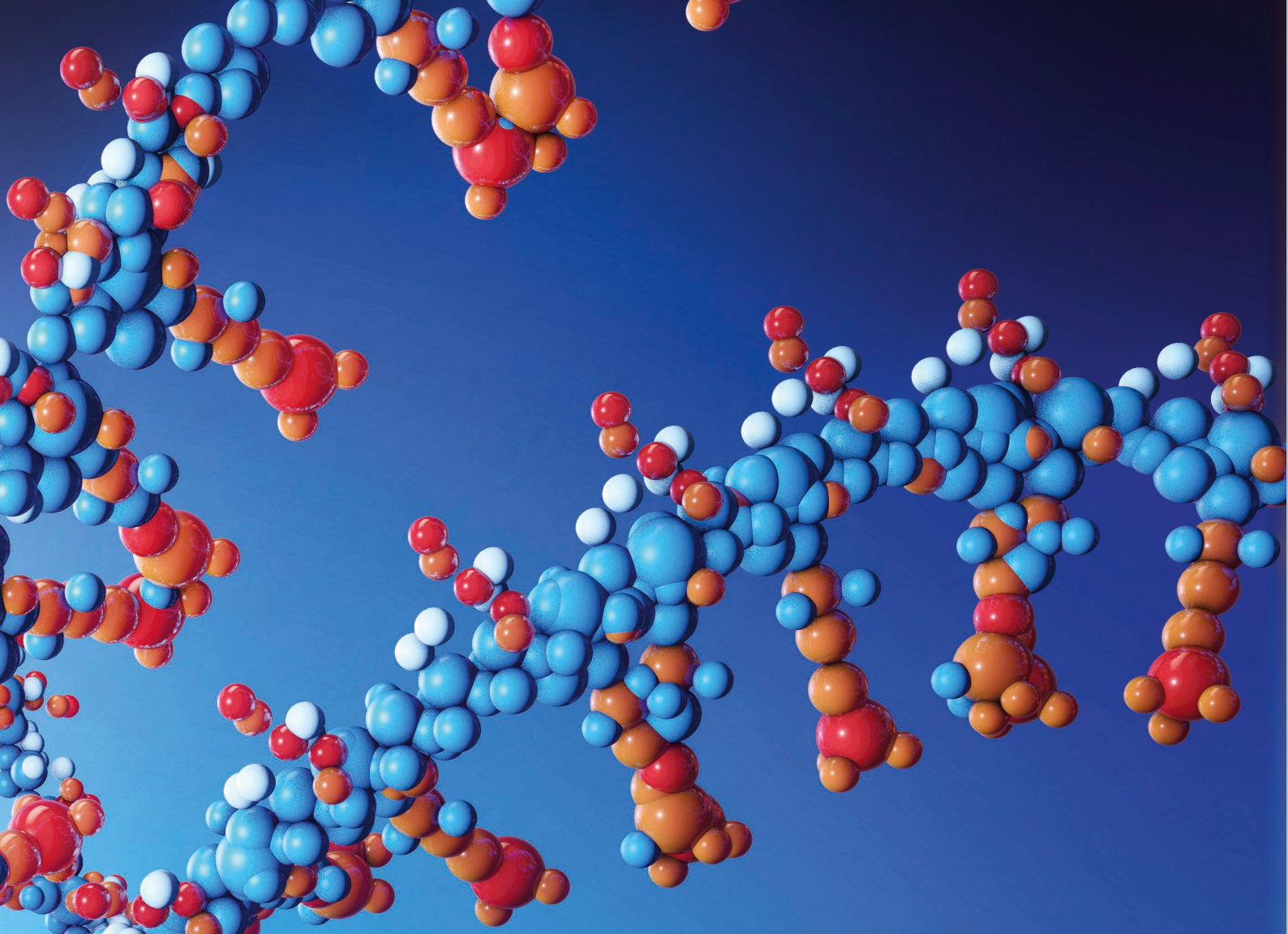
TECENTRIQ monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad UC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF).
Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan även inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2020-08-19 (1200mg) och 2020-08-19 (840mg). För fullständig information, se fass.se

▼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. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se | www.rocheonline.se

M-SE-00000094 Oktober 2020



mRNAs som är reglerade av miR-34a (och då har vi inte testat andra miRNA-system), varav fem slumpmässigt utvalda visade samma ändring i aktivitet i nedreglering av proteinmängden. Detta visade att det är en mer generell princip som också kan användas för att beräkningsmässigt förutse miRNA-aktivitet.

Vårt projekt är ett första steg för att förstå betydelsen av strukturens och strukturens ändringar i mikroRNA-reglering och detta är viktigt för att kunna beräkna denna struktur och manipulera detta med läkemedel. För närvarande kan man bara förutsäga aktiviteten av en mikroRNA lite mer än på ett slumpmässigt plan. Man förstår inte alla biverkningar det har på hela systemet, för man känner inte till hur hela molekylen fungerar, eftersom man ju bara använder de första åtta nukleotiderna som tillhör seed-regionen, för att förutsäga funktionen. Vi har därför visat att man 1) kan studera hela molekylen, 2) hela molekylen är relevant för reglering, 3) strukturen är viktig att förstå och 4) även strukturändringar måsta tas hänsyn till. Det är ett väldigt komplext system, men vi tror att man kan mäta, förstå och därför förutsäga detta snart. Eftersom miR-34a är en viktig komponent i cancerutveckling, och är felreglerad i många olika cancerformer, är det jätteviktigt att förstå systemet om man vill manipulera det med antingen RNA-baserade läkemedel eller små molekyl-baserade läkemedel. Man vill undvika vad som redan har hänt: en första test i kliniken har visat att det inte räcker att bara ge mer miR-34a för att bota cancer.

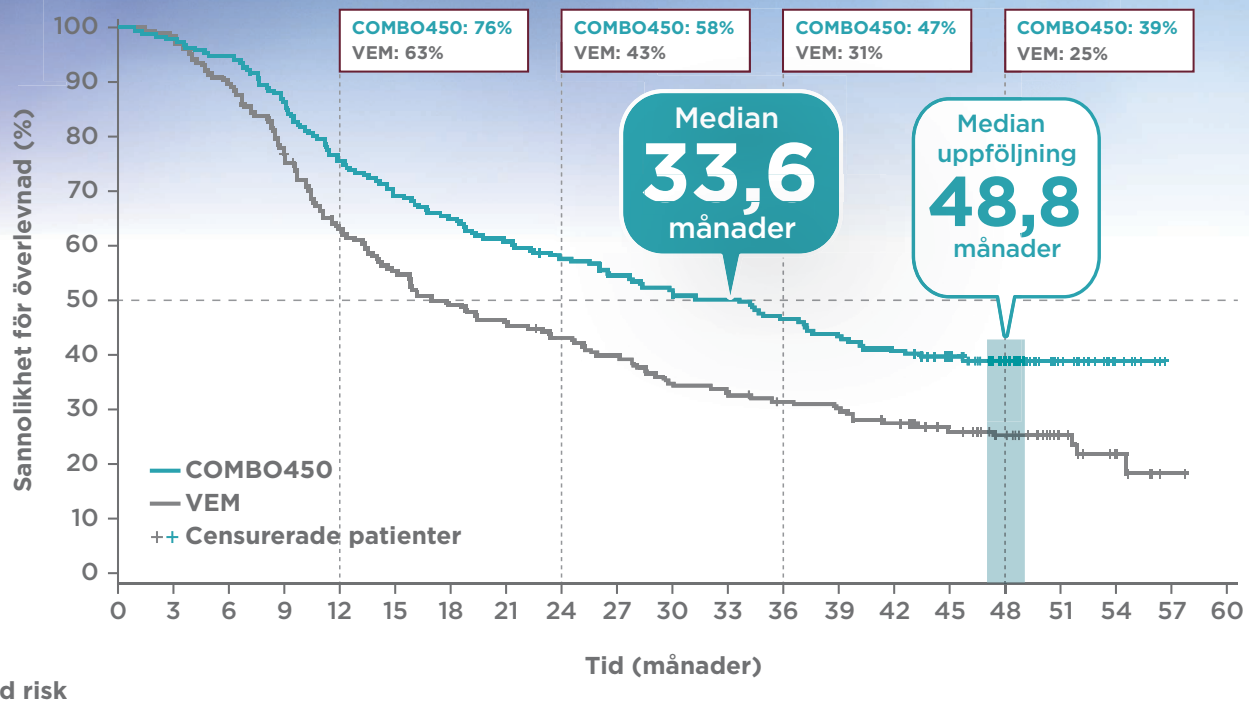
Ytterligare en betydelse av resultaten från våra studier finner man också i andra RNA-baserade områden, som till exempel i Crispr/Cas-användning kan man ha dynamiska strukturer eller man kan tänka sig RNA nanorobots, baserade på DNA nano-teknologin. Området av RNA-dynamik är bara i sin linda och framtiden ser strålande ut.

KATJA PETZOLD, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK VID KAROLINSKA INSTITUTET, KATJA.PETZOLD@KI.SE

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.[1]

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[2]



Patienter med risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=enkorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival (totalöverlevnad).

- **För båda behandlingsarmarna var median uppföljning av OS 48,8 månader (mo).[2] Median OS var 33,6 månader för COMBO450 (95% CI, 24,4–39,2) och 16,9 månader (95% CI, 14,0–24,5) för VEM[1]**
- **COMBO450 minskade risken för död med 39% (HR=0,61 [95% CI, 0,48–0,79]) i jämförelse med VEM[2]**
- **Den uppdaterade analysen visar att fler patienter som fick COMBO450 levde efter 1, 2, 3 och 4 år.[2]**

Referenser: 1. Produktresumé; **2.** Liszkay et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9512)

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod:L01XE41

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

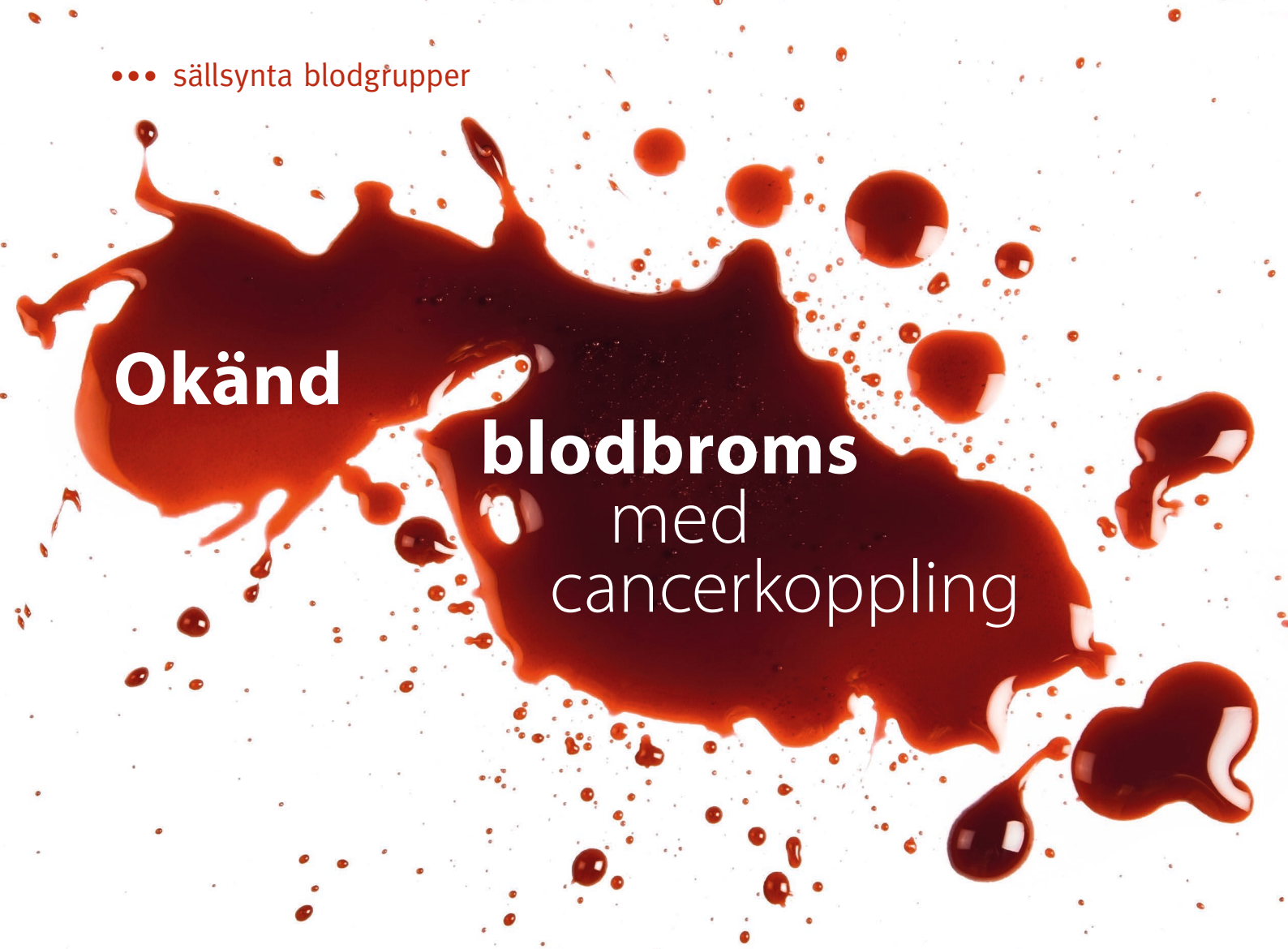
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksamma beståndsdelar**: binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004



Okänd blodbroms med cancerkoppling

– EMP3 är proteinet bakom världens ovanligaste blodgrupp

Forskare i Lund och Bristol har löst gåtan om en blodgrupp så sällsynt att man bara känner till ett tiotal människor som har den, varav en enda är blodgivare. När det cancerrelaterade proteinet EMP3 saknas på röda blodkroppar och blodplättar resulterar det i blodgruppen MAM-negativ. Studien där forskarna samtidigt kom på att EMP3 är en hittills okänd bromsmolekyl i blodbildningen publicerades nyligen i *Nature Communications*. Här beskriver professor **Martin L Olsson** och docent **Jill Storry** senaste nytt från det högintressanta forskningsområdet.

Varje år bidrar blodgivare med ungefär 400 000 påsar blod för att den svenska sjukvården ska kunna fungera[1]. Det är många olika patientkategorier som blir mottagare av dessa gåvor, sedan blodet delats upp i sina tre terapeutiska huvudkomponenter: röda blodkroppar, blodplättar och plasma. Blodtransfusioner ges dels på grund av akuta, kortvariga behov som efter stora trauman, större operationer, eller i samband med stora blödningar vid förlossning. Men de största blodkonsumenterna har ofta kroniska, kanske till och med livslånga, behov av transfusionsbehandling. I denna kategori finner vi benigna hematologiska tillstånd som hemoglobinopatier och andra ärftliga sjukdomar som påverkar blodbildningen. En annan stor och viktig kategori av transfusionskrävande patienter har maligna sjukdomar, både hematologiska och andra typer av cancer. Många typer av cancerbehandling hämmar benmärgens kapacitet att tillgodose patientens behov av röda och vita blodkroppar samt blodplättar. Därför går en stor andel av alla blodkomponenter till patienter av just denna kategori, så att de ska kunna klara sig genom tuffa, benmärgshämmande försök till bot. Blod kan också bidra till goda effekter i den palliativa vården så att patienten orkar mer. En alldeles särskild kategori då blod är livsnödvändigt är stamcellstransplantationen, varvid

patienten i praktiken byter benmärg och oftast behöver understöd med transfusionsbehandling under kortare eller längre tid. Varje enhet blod som lämnas ut till alla dessa patienter måste matchas så att blodgrupperna stämmer mellan givare och mottagare. Landets transfusionsmedicinska laboratorier jobbar hårt för att hitta rätt blod för alla och lyckas nästan alltid med sin uppgift.

”Precis som vi människor ser olika ut på utsidan, är våra röda blodkroppar nämligen också olika på cellytan där det sitter en mängd proteiner och kolhydrater som har olika funktioner.

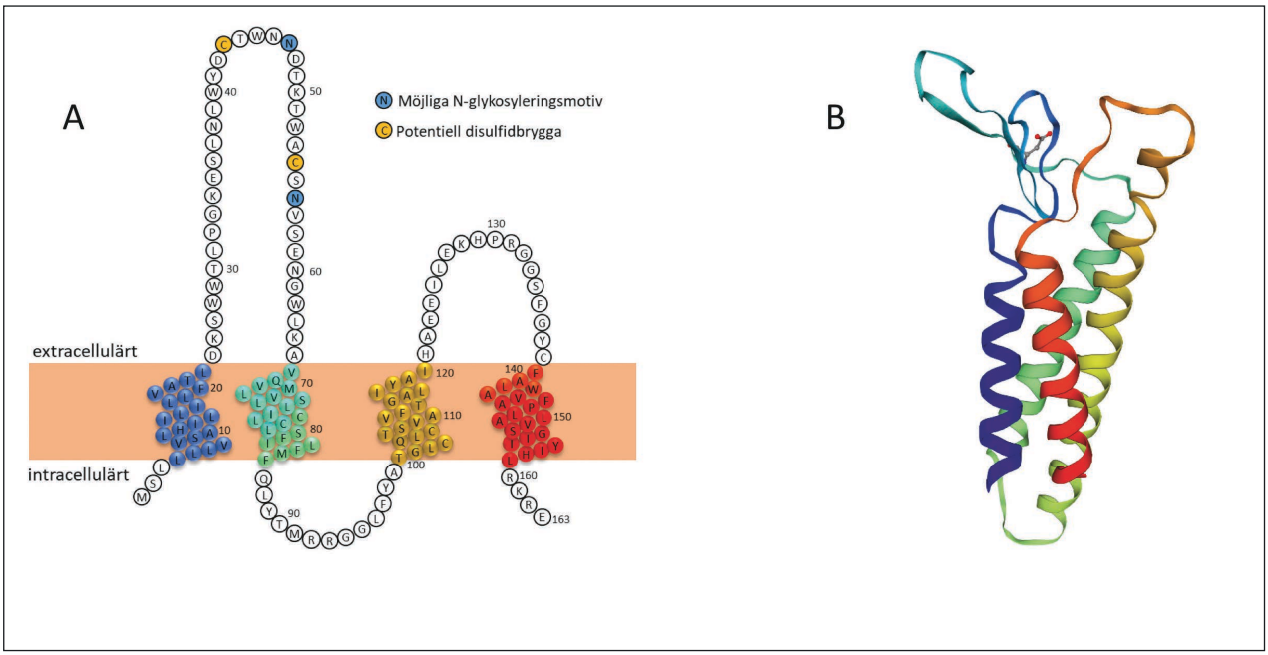
PASSANDE BLODGIVARE SAKNAS

Då och då dyker det dock upp patienter som behöver en blodtransfusion, men som har en så sällsynt blodgrupp att det inte finns någon blodgivare som passar. Blodprovet skickas då till ett referenslaboratorium som det i Lund, eller i de få fall det inte heller hjälper, till International Blood Group Reference Laboratory (IBGRL) i Bristol för att avgöra patientens blodgrupp och för att hitta rätt blod till patienten. Precis som vi människor ser olika ut på utsidan, är våra röda blodkroppar nämligen också olika på cellytan där det sitter en mängd proteiner och kolhydrater som har olika funktioner. Små ärftliga skillnader i dessa molekyler avgör vilken blodgrupp individen får. Många känner till blodgruppssystemen ABO (av kolhydrattyp) och Rh (av proteintyp) som alla blodtransfusioner matchas för. Eftersom bakterier i framför allt tjocktarmen bär på ABO-lika ytstrukturer har alla över ett halvårs ålder antikroppar mot de ABO-antigen man själv saknar. Därför måste ABO-grupperna vara kompatibla vid transfusion och organtransplantation. Rh-negativa individer saknar RhD-proteinet på sina röda blodkroppar och får därför blod från RhD-negativa givare.

Färre har hört talas om att det i dagsläget finns ytterligare 36 blodgruppssystem och sammanlagt över 360 blodgruppsantigener som kan skilja från en människa till en annan[2]. Vid graviditet, blodtransfusion eller transplantation kan immunförsvaret hos den som utsätts för kroppsfrämmande celler från en annan individ reagera med antikroppsbildning mot någon av de blodgrupper som patienten själv saknar. I början av 1990-talet undersökte de två författarna till denna artikel var och en på sitt håll två gravida kvinnor som hade bildat antikroppar mot sina fosters röda blodkroppar. Det ena fallet utspelade sig vid American Red Cross National Reference Laboratory i Washington, D.C. i USA, och det andra i Sverige. Bådas blodprover gav upphov till okända mönster som skulle visa sig utgöra grunden till en helt ny, tidigare okänd blodgrupp, som senare döptes efter den första, amerikanska patientens initialer, M.A.M.[3]. Tio år senare rekryterades Jill Storry till Lund från en tjänst på referenslaboratoriet vid en av världens största blodorganisationer, New York Blood Center, där ytterligare MAM-negativa fall har upptäckts.

INTE HITTAT GENETISKT HEM

Ett 40-tal av alla blodgrupper är vad som benämns ”orphan blood groups”, det vill säga att vi inte har hittat ett genetiskt hem (locus) för dem och vi vet ofta därmed inte heller vilken molekyl som bär dem på den röda blodkroppens yta. Båda författarna till denna artikel har arbetat i Bristol och blev så småningom handledare till en masteruppsats av Nicole Thornton, som idag leder arbetet vid världsreferenslaboratoriet IBGRL där[4]. Genom att engagera internationella kollegor samlades blodprover i Bristol från alla nu kända fall med MAM-negativ blodgrupp, totalt tio individer. Next-generation sequencing (NGS) av alla exoner i genomet användes för att ta reda på vilken gen som ligger bakom MAM-blodgruppen. Initialt misstänktes MAM ha något med CD44-molekylen att göra eftersom uttrycket av Indian-blodgruppernas antigener (som bärs av CD44) var försvagade på MAM-negativa celler. CD44-genen visade sig dock vara intakt hos MAM-negativa individer. Forskarlaget upptäckte då att dessa individer istället saknar ett annat protein, Epithelial Membrane Protein 3 (EMP3), som normalt sitter på de röda blodkropparnas och andra cellers yta



Figur 1: A) Schematisk representation av EMP3-proteinet i erytrocytens membran. Aminosyrornas färgkodning i transmembranregionerna reflekterar α-helix-domänerna i B. B) SWISS-Model av mus EMP3 (O35912; https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/O35912).

(Fig. 1). I samtliga fall var EMP3-genen muterad eller deleterad på ett antal olika sätt på båda kromosomerna[5]. Den ”vanligaste” avvikelsen i kohorten, homozygoti för en prematur stoppkod i EMP3-genen, c.123C>G (p.Tyr41Ter), visades vara mycket sällsynt i stora databaser över mänsklig genvariation (endast 43 av 251 000 alleler kodade för den, 0.017 % genfrekvens). Genom att sedan slå ut denna gen med CRISPR/Cas9-teknik i modellceller och även överuttrycka genen rekombinant i ett annat modellsystem kunde vi slå fast att MAM-blodgruppen styrs av uttrycket av EMP3. Dessa fynd ger nu upphov till ett nytt blodgruppssystem, MAM. I hela världen finns så vitt känt bara en enda blodgivare med denna, extremt sällsynta, blodgrupp och det är en av de ursprungliga patienterna som har börjat lämna blod. Tack vare att genen bakom MAM nu har klarlagts kan blodcentraler runt om i världen nu börja leta efter fler MAM-negativa blodgivare med ”high-throughput” DNA-teknik som redan är implementerad för andra blodgruppsgener. Men historien slutar inte där.

VISION OM ATT KUNNA ODLA BLOD

Vårt forskarlag upptäckte också att CD34-positiva blodprogenitorceller från MAM-negativa personer producerar betydligt fler retikulocyter än normalt när de odlas i laboratoriet (Fig. 2) [5]. Detta är av stort intresse för framtidens transfusioner då en vision är att kunna odla blod på konstgjord väg, särskilt till patienter med behov av sällsynt blod eller vid livslång transfusion då transfusionsintervallet skulle kunna minskas, och därmed järnbelastningen på kroppen, vilket är ett av de största problemen vid kronisk transfusionsbehandling. Om man kan öka utfallet cirka fem gånger i odlingarna, vilket de preliminära resultaten indikerar, skulle mer röda blodkroppar kunna produceras till betydligt lägre pris. En stor del av dagens blodgruppsforskning handlar om vilka okända funktioner de proteiner som sitter på blodkroppens yta har. Eftersom det tidigare inte var känt att EMP3 finns på röda blodkroppar har ingen ägnat en tanke på vad det gör där. Med ledning av ovanstående resultat började vi och våra samarbetspartners inse att EMP3 skulle kunna vara en typ av bromsmolekyl för blodbildningen.

Över 80 procent (!) av människans egna celler består av röda blodkroppar[6] och varje sekund bildas ett par miljoner nya blodkroppar. Minsta obalans kan resultera i överproduktion eller blodbrist, anemi. Ändå känner forskare inte till så mycket om hur den tidiga bildningen av röda blodkroppar styrs. Bortsett från det av njurarna producerade hormonet erytropoietin (EPO), är inte mycket klarlagt om regleringen av bildningen av vår vanligaste cell. Där finns en stor kunskapslucka som behöver fyllas för att ge utrymme för nya möjligheter.

Även om EMP3 är okänt i blodkretsar så är det en välkarakteriserad storhet inom cancerfältet, dock med till synes motsägande funktioner i olika tumörformer. Märkligt nog förefaller detta protein kunna agera både i en roll som tumörsuppressor i vissa cancerformer och med onkogena egenskaper i andra (Tabell 1och figur 3)[5]. Vad som avgör detta är inte klarlagt. Vad som däremot är intressant är att vår studie också fann bevis för direkta interaktioner mellan EMP3 och CD44[5], en annan molekyl av stort intresse inom onkologisk forskning.

Sammanfattningsvis blir det spännande att framgent se vilka nya rön som framkommer avseende EMP3:s roller inom blodbildningsreglering och tumörbiologi. Den här historien är också en liten påminnelse om några av de egenskaper som kan vara bra att ha om man sysslar med forskning. Tack

PM-SE-REV-0044

Revlimid® (lenalidomid) i kombination med rituximab (R²) är en kemo-fri behandling som signifikant förbättrar progressionsfri överlevnad (PFS) med >2 år hos patienter med recidiverande/refraktärt indolent follikulärt lymfom (FL) jämfört med behandling med enbart rituximab.[1]

NY INDIKATION

REVLIMID + RITUXIMAB = R²

Patienter med FL uppvisade efter 12 cyklers behandling med R² ett medianvärde för PFS på 39,4 månader jämfört med 13,8 månader för patienter som enbart fick rituximab.[1*]

- Kombinationen av lenalidomid och rituximab (R²) ökar antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) och direkt tumörapoptos i FL celler[2]
- R² ger högre andel responser (80,3% vs 55,4%) jämfört med enbart rituximab och den totala överlevnaden efter 2 år[**] är 94,8% vs 85,8%[1,2]
- Den totala biverkningsfrekvensen var likartad för yngre och äldre patienter som behandlades med R² och jämfört med enbart rituximab var incidens av neutropeni grad 3 eller 4 högre[1,2]
- Fast behandlingstid om 12 cykler[1]

*Medianvärde för uppföljningstid: 28,3 månader (HR: 0,40, p-värde: <0,0001).

**Studien var inte designad för att upptäcka skillnader i total överlevnad.

Indikation: Revlimid® i kombination med rituximab (CD20-antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).[2]

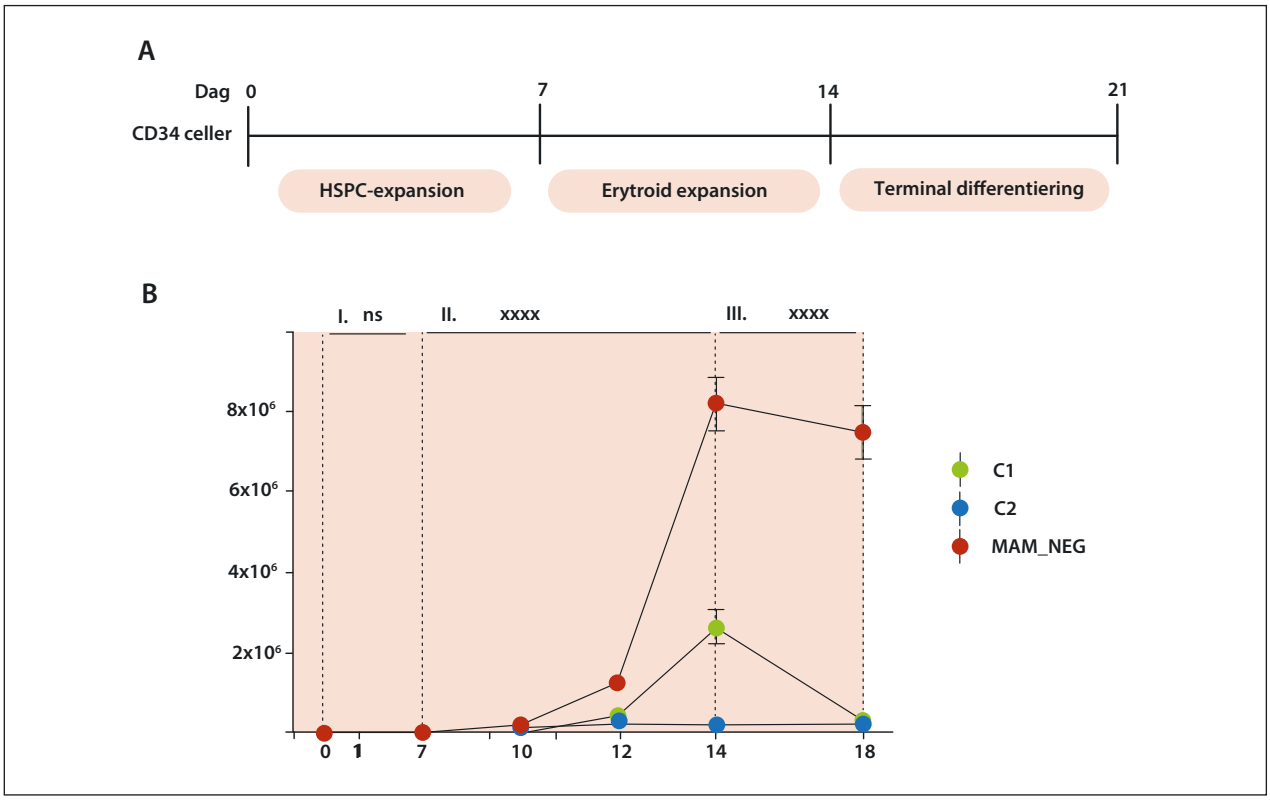
Förkortningar: FL, recidiverande/refraktärt follikulärt lymfom; R², Revlimid® i kombination med rituximab.

Referenser: 1. Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199; 2. Revlimid® (lenalidomid) produktresumé 2019-12-18
www.fass.se

R² REVLIMID/ RITUXIMAB

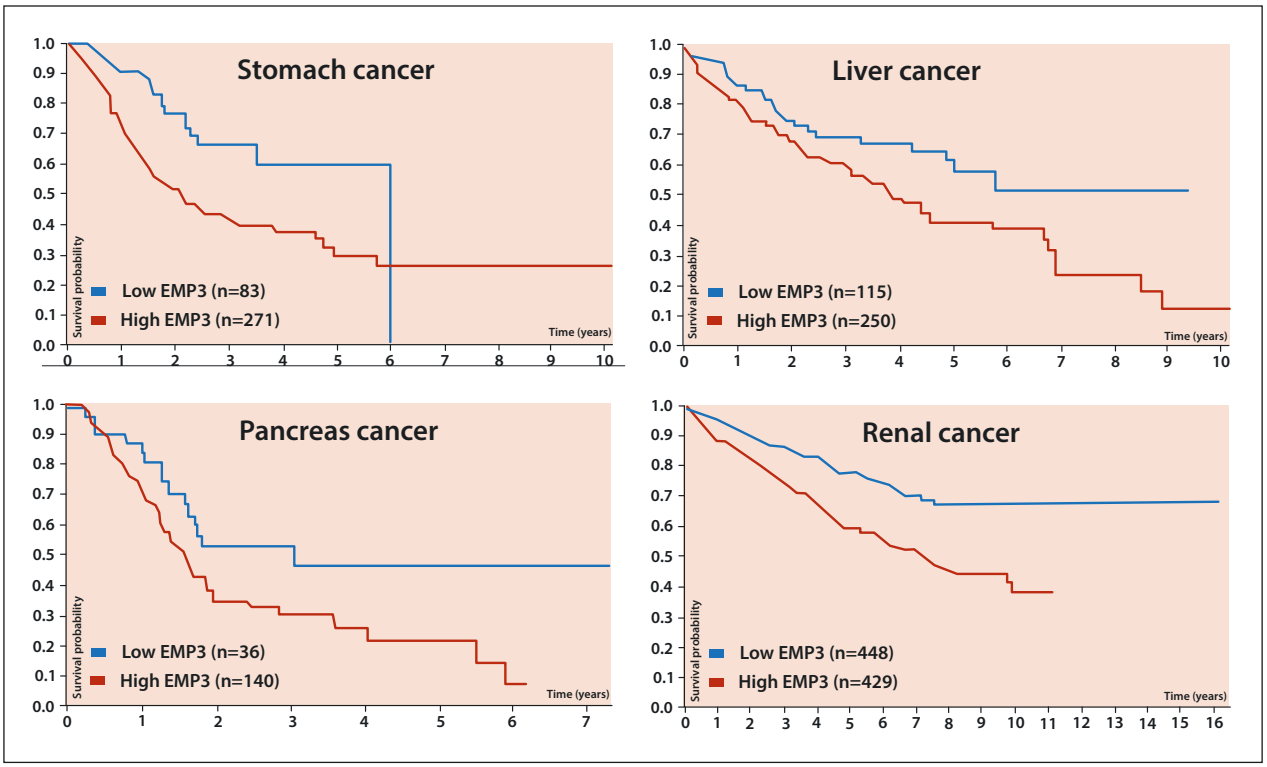
▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**
Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg, 25 mg
ATC kod: L04AX04. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunosuppressiva läkemedel. Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.
Myelodysplastiskt syndrom: Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. Mantelcellslymfom: Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom.
Follikulärt lymfom–Revlimid i kombination med rituximab (CD20 antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1 3a).
Kontraindikationer: Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Ges lenalidomid i kombination med andra läkemedel måste motsvarande produktresumé konsulteras innan behandling sätts in. Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism. Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Nya primära maligniteter (SPM) vid follikulärt lymfom: Icke-melanom hudcancer är en identifierad risk som omfattar skivepitelcancer i huden samt basalcellskarcinom. Patienterna ska övervakas avseende utveckling av SPM. Såväl den potentiella nyttan med lenalidomid och risken för SPM ska beaktas när behandling med lenalidomid övervägs. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombinationsbehandling. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbningar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar hos patienter som behandlats med lenalidomid som monoterapi återfinns pneumoni, neutropen infektion, neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni och lymfopeni. För samtliga biverkningar, inklusive biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se.
Produktresumén uppdaterad: 2019-12-18.
Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company



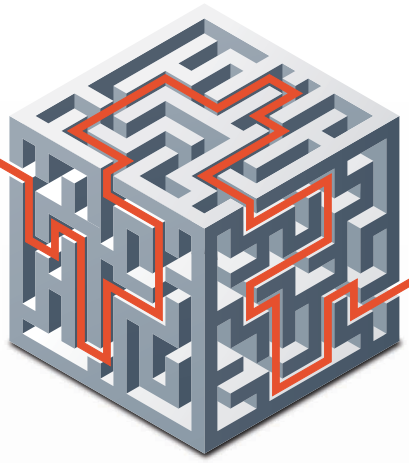
Figur 2: A) Tidslinje och beskrivning av tre olika faser för erytroid odling av CD34+ progenitorceller (HSPC = Hematopoietic Stem and Progenitor Cells);

B) Cell-odling av CD34+ celler från en EMP3-negativ individ (MAM_NEG) jämfört med två EMP3-positiva kontrollprover (C1 och C2). EMP3-negativa celler visar signifikant snabbare tillväxt under expansionsfas och större cellantal mot slutet av odlingen. Denna graf motsvarar Suppl. Fig. 6 i ref. 5 men utan logaritmisk skala på y-axeln. Experimentet utfördes av doktoranden/läkaren Abdul Ghani Alattar (medförfattare i ref. 5), som också bistått oss med denna graf.



Figur 3. Högt uttryck av EMP3 kan vara en negativ prognostisk markör i flera maligniteter.
Några exempel visualiserade med data från https://www.proteinatlas.org/ENSG00000142227-EMP3/pathology.

FOUNDATION MEDICINE®



Tjänst för genetisk diagnostik av cancertumörer

Bred genomisk profilering finns nu med i nationella vårdprogram för bröstcancer[1] och lungcancer[2].

Läs mer på www.foundationmedicine.se

NT-rådet har publicerat sin rekommendation till regionerna gällande **FoundationOne® CDx.***

Du är också välkommen att kontakta oss för mer information.

*NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-07

1. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer
2. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer

M-SE-00000319 Augusti 2020

Roche

Roche AB | Arvid Tydéns Allé 7 | Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00

Vävnad	EMP3-nivå	Mätmetoder
Uvealt melanom	▲	Transcriptomics, gensuppression
Gliom	▲	Mikroarray, RT-qPCR
Primärt bröstcarcinom	▲	miRNA, RT-PCR, metyleringsanalys
Hepatocellulärt carcinom	▲	EMP3-nedreglering
SKOV3 ovariecancer (cellinje)	▲	siRNA
Urotelialt carcinoma från övre urinvägarna	▲	siRNA, metyleringsanalys
Primärt glioblastom	▲	Mikroarray, RT-qPCR
Icke-småcellig lungcancer	▼	Immunhistokemi
Oligodendrogliom	▼	Metyleringsanalys
Esofageal skivepitelcellscancer (cellinje)	▼	Mikroarray, metyleringsanalys
Gliom	▼	Mikroarray, metyleringsanalys
Gliom och neuroblastom	▼	Mikroarray, metyleringsanalys

Tabell 1. EMP3-uttrycket har visat sig att variera mycket i olika cancerformer, varav vissa till och med uppvisar beroende av EMP3. Ibland kan EMP3 betraktas som en onkogen och ibland som en tumörsuppressor. För referenser och mer detaljer, se Supplementtabell 11 i ref. 5.

vare en stor portion envishet, internationella samarbetspartners och uthållig finansiering från bland annat Vetenskapsrådet, Knut och Alice Wallenbergs stiftelse och ALF-anslag, kunde vi låta vår nyfikenhet på några enstaka patientfall för nästan 30 år sedan leda oss fram till en upptäckt inom blodgruppsfältet med kliniska implikationer. Detta öppnade i sin tur dörren för ett överraskande fynd inom erytropoesreglering, som kan leda vidare till studier av mekanismerna kring hur EMP3 är involverat i styrningen av såväl blodbildningen som cancercellers tillväxt.

REFERENSER

1. Auvinen M-K. Blodverksamheten i Sverige 2019 [internet]: Swedish Blood Alliance (SweBA). Available from: http://www.sweba.se/filedepot?cid=7&fid=1200 (2020-09-13).

2. Storry JR, Clausen FB, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, Flegel WA, Gassner C, de Haas M, Hyland C, Yanli J, Keller M, Lomas-Francis C, Nogues N, Olsson ML, Peyrard T, van der Schoot E, Tani Y, Thornton N, Wagner F, Weinstock C, Wendel S, Westhoff C, Yahalom V. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. Vox Sanguinis 2019;114(1):95-102.

3. Montgomery WM Jr, Nance SJ, Donnelly SF, Brady TW, Anderson G, Mintz PD, Moulds MK, Daniels GL, Spring FA, Molina N, de Asis EA, Olivares E. MAM: a "new" high-incidence antigen found on multiple cell lines. Transfusion 2000;40(9):1132-9.

4. Thornton N. Investigation of the High Frequency Blood Group Antigen MAM. M.Sc. project. University of Ulster 2014.

5. Thornton N*, Karamatic-Crew V*, Tilley L*, Green CA, Tay CL, Griffiths RE, Singleton BK, Walser P, Spring FA, Alattar AG, Jones B, Laundy R, Storry JR, Möller M, Wall L, Charleston R, Westhoff CM, Lomas-Francis C, Yahalom V, Dressler H, Seltsam A, Mayer M, Olsson ML**, Anstee DJ**. Disruption of the cancer-associated EMP3 gene enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. Nature Communications 2020; 11(1);3569 (11 electronic pages + online supplement with 11 Figures and 11 Tables). https://www.nature.com/articles/s41467-020-17060-4.
*/** Indikerar delat förste- resp. sisteförfattarskap.

6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell 2016;164(3):337-40.

MARTIN L OLSSON, PROFESSOR I TRANSFUSIONSMEDICIN VID INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN VID LUNDS UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE VID AVD. FÖR KLINISK IMMUNOLOGI OCH TRANSFUSIONSMEDICIN, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, MARTIN_L.OLSSON@MED.LU.SE, WWW.MED.LU.SE/MARTINLOLSSON

JILL STORRY, DOCENT I EXPERIMENTELL TRANSFUSIONSMEDICIN VID INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN VID LUNDS UNIVERSITET OCH PROCESSLEDARE VID AVD. FÖR KLINISK IMMUNOLOGI OCH TRANSFUSIONSMEDICIN, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, JILL.STORRY@MED.LU.SE, WWW.MED.LU.SE/TRANSFUSION-MEDICINE

THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMPROVES OS AND PFS VS PLACEBO[1]

* CRT: chemoradiation therapy. **1.** IMFINZI Summary of Product Characteristics. www.fass.se.

INDIKATION

IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning**

Imfinzi® (durvalumab) 50 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning, L01XC28, Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, Rx, EF.

Indikationer: IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

Dosering och administrering: Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter med lokalt avancerad NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttryck av PD-L1 som bekräftats med en validerad analysmetod.

Varningar och försiktighet: Immunmedierade biverkningar kan uppkomma. För mer information kring hantering av dessa, se produktresumén.

Senaste översyn av produktresumén: 2019-11-21. För ytterligare information och priser se www.fass.se

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • Tel: 08-553 260 00 • www.astrazeneca.se

AstraZeneca

SE-6369-02-20-ONC

Viktig kunskap om barn till föräldrar i specialiserad palliativ hemsjukvård

Barn i familjer där en förälder har en livshotande sjukdom har behov av att visa sina känslor och prata med någon i familjen. I sin avhandling har **Rakel Eklund** vid Ersta Sköndal Bräcke högskola utforskat barns erfarenheter av ”The Family Talk Intervention” som syftar till att främja öppen kommunikation inom familjen om sjukdomen. Här sammanfattar hon de viktigaste slutsatserna.

När en förälder i en barnfamilj får en livshotande sjukdom förändras livet för alla i familjen på många olika sätt. När vården dessutom sker i hemmet är barns konfrontation med förälderns sjukdom och förestående död omöjlig att undgå och kan därför väcka många tankar och känslor. Barn rapporterar känslor av skuld, oro och rädslor men också sömn- och koncentrationssvårigheter. Dessutom har barnen som lever med en förälder som har en livshotande sjukdom en ökad risk för psykisk ohälsa på lång sikt. Föräldrarna kan ha svårt att prata med sina barn om sjukdomen då de ibland önskar skydda sina barn eller inte vet hur de ska prata med dem. Denna osäkerhet kan innebära att barn inte alltid får information eller blir lyssnade till på ett önskvärt sätt. Föräldrar önskar stöd i

sitt föräldraskap, att barnens behov ska synliggöras och uppmärksammas samt att vårdpersonal ska prata med barnen om förälderns sjukdom och hur den påverkar barnens dagliga liv[1–3]. I ett pluralistiskt och sekulariserat samhälle som det västerländska finns det många olika sätt att se på döden, perspektiv som kan växla över tid både hos den enskilda personen och i samhället. Behovet av kommunikation inom familjen kan därför se väldigt olika ut och det krävs både kunskap och lyhördhet från sjukvårdspersonal för att, i en tid när olika föreställningar om livet och döden existerar sida vid sida, fånga den enskilda personens perspektiv. Tidigare studier visar att vårdpersonal kan uppleva en osäkerhet angående vems ansvar det är att prata med barnen, eller att de har en rädsla för hur familjesamtal ska gå till[4].

Tidigare studier visar att vårdpersonal kan uppleva en osäkerhet angående vems ansvar det är att prata med barnen, eller att de har en rädsla för hur familjesamtal ska gå till.

FÅ INTERVENTIONER UTVÄRDERADE

Det finns endast ett fåtal familjecentrerade stödinterventioner för barnfamiljer utvärderade inom palliativ vård, och ännu färre utvärderade utifrån barns erfarenheter. The Family Talk intervention (FTI) är en familjecentrerad stödintervention som primärt fokuserar på att främja öppen kommunikation om sjukdomen inom familjen samt öka sjukdomsrelaterad kunskap och stödja föräldrar i deras föräldraskap. Genom att uppmärksamma familjen på deras egna styrkor och skyddsfaktorer initieras en process som bygger upp resiliens för var och en av barnen inom familjen[5]. Interventionen kommer ursprungligen från psykiatrin, och har där påvisat positiva effekter gällande sjukdomsrelaterad information och ökad kommunikation inom familjen. FTI innefattar sex samtal som hela familjen deltar i, dock i olika konstellationer. Föräldrarna deltar i de två första samtalen, därefter har barnen enskilda samtal med interventionisterna, det fjärde samtalet är bara för föräldrarna, det femte samtalet är för hela familjen och det sjätte samtalet är ett uppföljande möte för hela eller delar av familjen. FTI leddes i denna studie av två personer som vi valt att kalla för interventionister. FTI har använts i mindre utsträckning inom klinisk palliativ vård i Sverige, men aldrig utvärderats med vetenskapliga metoder.

Det övergripande syftet med avhandlingen var att utforska barns erfarenheter av FTI och att leva med en svårt sjuk förälder som vårdas inom specialiserad palliativ hemsjukvård.

Avhandlingen är en del av ett större forskningsprojekt[6], den består av fem delstudier som fokuserar på barnens erfarenheter, utöver dessa delstudier finns fler studier på gång eller publicerade om föräldrarnas erfarenheter.

ÅLDERSANPASSADE ENKÄTER

Familjerna rekryterades från fyra verksamheter för specialiserad palliativ hemsjukvård. Totalt tackade 32 familjer med 52 barn (i åldern 6–19 år) ja till att delta i studien. Av dessa deltog 20 familjer i FTI och resterande 12 familjer utgjorde jämförelsegrupp.

Data inhämtades genom enkäter, intervjuer och fältanteckningar. Åldersanpassade studiespecifika enkäter skapades för att utvärdera FTI inom specialiserad palliativ hemsjukvård utifrån alla familjemedlemmars erfarenheter, oavsett ålder. Enkätdata samlades in vid tre tillfällen under ett år. Dessa tre tillfällen var *baslinjemätningen* (före interventionen startade (interventionsgruppen) eller vid inskrivning på ASIH (jämförelsegruppen)), *första uppföljningen* (efter att interventionen var avslutad (interventionsgruppen) eller två månader efter baslinjemätningen (jämförelsegruppen)) och *andra uppföljningen* (ett år efter baslinjemätningen, för båda grupperna, detta mättillfälle inkluderades ej i avhandlingen). Både vuxna och barn uppmuntrades att delta, ingen föräldraproxy användes eftersom barn själva ansågs vara den primära källan för sina egna erfarenheter. Intervjuerna genomfördes med de familjer som deltog i FTI, efter avslutad intervention. Under pågående intervention skrev de som ledde stödprogrammet kontinuerligt fältanteckningar i den loggbok som användes under interventionen, samt mer fristående anteckningar liknande dagboksanteckningar digitalt.

I baslinjemätningen, innan barnen deltog i FTI rapporterade alla barn (47 av 48) utom ett, att de fått information om förälderns sjukdom, och de allra flesta (42 av 48) hade fått informationen från någon av föräldrarna. Dock ville de flesta (32 av 48) veta mer om sin förälders sjukdom och situationer kopplade till den. Tonåringarna fick lite fler frågor än de yngre barnen. Dessa handlade om information kring sin förälders sjukdom. Bland annat rapporterade cirka tre fjärdedelar (18 av 26) att de endast fått lite eller ingen information alls om vad de kunde göra om en akut situation uppstod relaterat till förälderns sjukdom. De yngre barnen (8–12 år) rapporterade svårigheter med att både berätta om och visa hur de själva mådde för någon i sin familj[7].

UPPSKATTADE STÖD UTIFRÅN

De 25 barn som deltog i FTI (och deltog i första uppföljningen) uppskattade strukturen och innehållet. De allra flesta rapporterade att det var lagom antal samtal inom ramen för FTI och att det var bra att någon utanför familjen kom till dem för att stödja familjen i deras kommunikation med varandra. Utöver detta kände barnen sig sedda, hörda och uppmärksammade under FTI av interventionisterna, vilket skapade en känsla av tillit och trygghet. Att delta i FTI rekommenderades av barnen till andra familjer i liknande situationer[8].

Baserat på de fältanteckningar som skrevs under FTI, av interventionisterna, framkom att alla barn var lyssnade

2 LINJEN

VENCLYXTO®(venetoklax) + RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO®+ rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Varningar och försiktighet: VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

SE-VNCCLL-190024v3.0 2020

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

> ***Barnens perspektiv behöver tas i beaktan ytterligare under interventionen, så att det stöd som ges till dessa barn verkligen är till för dem.***

till och fick stöd att förmedla såväl svårigheter (många känslor i omlopp, rädsla för framtiden, svårigheter i vardagslivet) som underlättande faktorer de hade (upprätthålla fritidsaktiviteter eller sova med en familjemedlem) under samtal 3. Under det samtal som skedde med hela familjen (samtal 5) blev samtliga barn lyssnade till. Dock var det bara ett fåtal barns synpunkter och åsikter som togs i beaktan av de vuxna, i enlighet med artikel 12 i barnkonventionen som inkorporerades i svensk lag i januari 2020[9].

Deltagandet i FTI ökade kunskaperna om förälderns sjukdom för en majoritet av barnen och det blev lättare för de yngre barnen att kommunicera med sina föräldrar efteråt. Genom sitt deltagande i FTI fick barnen hjälp att förbereda sig inför framtida sjukdomsrelaterade händelser såsom att gå igenom testamente eller prata om den förestående döden tillsammans med sin familj. FTI hjälpte familjerna att hantera konflikter och på så sätt fick barnen hjälp att påbörja en process för resiliens. Kommunikationen mellan syskonen var dock i stort sett oförändrad efter deltagandet[10].

Resultatet av studierna som ingår i denna avhandling visar att de behov som barnen hade innan deltagande i FTI, gällande sjukdomsrelaterad information och kommunikation i familjen, till stor del blev tillgodosedda under deltagandet i FTI. Interventionen innehar dock en struktur som ger föräldrarna större utrymme än barnen sett till interventionens upplägg. Barnens perspektiv behöver tas i beaktan ytterligare under interventionen, så att det stöd som ges till dessa barn verkligen är till för dem. Avhandlingen skrevs under en tid då barnkonventionen just inkorporerats i svensk lag, och samhället går mot en allt mer inkluderande syn på barns delaktighet i olika sammanhang. Avhandlingen bidrar därför med aktuell information, kunskap och stöd för sjukvårdspersonal och beslutsfattare, som nu inte bara har hälso- och sjukvårdslagen att förhålla sig till när det kommer till barn som närstående.

Fotnot: Avhandlingens titel: Barns erfarenheter av "the Family Talk Intervetion" – att leva med en svårt sjuk förälder som vårdas inom specialiserad palliativ hemsjukvård.

REFERENSER

1. Dalton L, Rapa E, Ziebland S, Rochat T, Kelly B, Hanington L, et al. Communication with children and adolescents about the diagnosis of a life-threatening condition in their parent. Lancet. 2019;393(10176):1164–76.

2. Fearnley R, Boland JW. Communication and support from health-care professionals to families, with dependent children, following the diagnosis of parental life-limiting illness: A systematic review. Palliative Medicine. 2017;31(3):212–22.

3. Hanna JR, McCaughan E, Semple CJ. Challenges and support needs of parents and children when a parent is at end of life: A systematic review. Palliative Medicine. 2019;33(8):1017-44.

4. Franklin P, Arber A, Reed L, Ream E. Health and social care professionals' experiences of supporting parents and their dependent children during, and following, the death of a parent: A qualitative review and thematic synthesis. Palliative Medicine. 2019;33(1):49-65.

5. Beardslee WR. When a parent is depressed - how to protect your children from the effects of depression in the family. Boston: Little, Brown and Company; 2002.

6. Eklund R, Kreicbergs U, Alvariza A, Lövgren M. The family talk intervention in palliative care: a study protocol. BMC Palliative Care. 2018;17:(35).

7. Eklund R, Kreicbergs U, Alvariza A, Lövgren M. Children's self-reports about illness-related information and family communication when a parent has a life-threatening illness. Journal of Family Nursing. 2020;26(2): 102-10.

8. Eklund R, Jalmsell L, Kreicbergs U, Alvariza A, Lövgren M. Children's Experiences of the Family Talk Intervention When a Parent is Cared for in Palliative Home Care – A Feasibility Study. *Submitted to journal*, 2020.

9. Eklund R, Kreicbergs U, Alvariza A, Lövgren M. Children's Views Are Not Taken Into Account in Accordance With Article 12 of the United Nations Convention on the Rights of the Child in the Family Talk Intervention When a Parent Is Cared for in Palliative Care. OMEGA – Journal of Death and Dying, *Online First, E-print*, July 2020.

10. Eklund R, Alvariza A, Kreicbergs U, Jalmsell L, Lövgren M. The Family Talk Intervention for families when a parent is cared for in palliative care – potential effects from minor children's perspectives. BMC Palliative Care. 2020;19:(50).

RAKEL EKLUND, PHD/FILOSOFIE DOKTOR I PALLIATIV VÅRD,
LEG SPECIALISTSJUKSKÖTERSKA PSYKIATRISK VÅRD,
RAKEL.EKLUND@ESH.SE

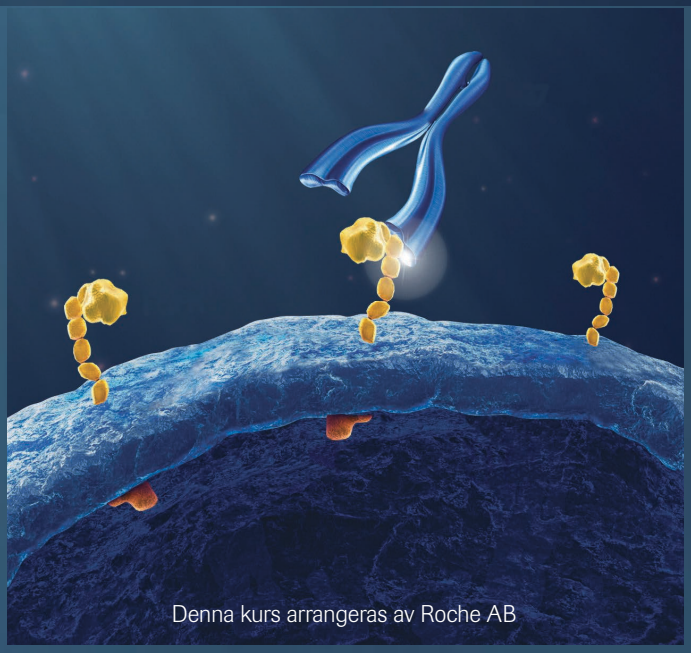
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 10 – 12 mars 2021

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga. Kursen ger poäng för delmål till ST utbildning.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

M-SE-00000376 juni 2020

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm

Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås

Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Onsdag 10 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.40	Introduktion lymfom
10.40 – 11.40	Hur behandlas DLBCL
11.40 – 12.10	Hur behandlas FL
12.10 – 12.40	Hur behandlas MZL
12.40 – 13.40	Lunch
13.40 – 14.40	Hur behandlas MCL
14.40 – 15.10	Hur behandlas KLL
15.10 – 15.40	Kaffe
15.40 – 16.40	Hur behandlas KLL
16.40 - 17.40	Hur behandlas Hodgkinlymfom
	Middag

Torsdag 11 mars

09.00 – 10.00	Molekylär lymfompatologi
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 11.45	Molekylär lymfompatologi forts
11.45 - 12.45	Basal lymfomimmunologi
12.45 - 13.45	Lunch
13.45 - 14.45	Epigenetik
14.45 - 15.15	B-cellsreceptorn – genetik
15.15 - 15.45	Kaffe
15.45 - 17.30	BTK-hämmare
17.30 - 18.00	PI3K-hämmare
	Middag

Fredag 12 mars

08.30 – 09.30	BCL2 hämmare. Andra målriktade behandlingar
09.30 – 10.15	Immun-checkpointhämmare
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 11.30	CAR-T-celler
11.30 - 12.00	Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna
12.00 - 13.00	Lunch och avfärd

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

Roche AB
Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00 | www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20200071

Inbjudan till utbildning om immunterapi vid cancerbehandling

DATUM: 19 NOVEMBER 2020
TID: KL 11.00 – 15.30
PLATS: SCANDIC CONTINENTAL, VASAGATAN 22, STOCKHOLM / DIREKTSÄNT WEBINAR

Kontakta Christer Thomasson, Bristol Myers Squibb, för mer information 08-704 71 00

BEGRÄNSAT ANTAL PLATSER

Utbildningen vänder sig till sjuksköterskor som på något sätt kommer i kontakt med cancerpatienter som behandlas med eller kan vara aktuella för immunonkologisk behandling. Mötet sker i anslutning till föreningen Sjuksköterskor i cancervårds årsmöte.

AGENDA

10.45–11.00	**Registrering och kaffe**
11.00–11.45	**Grundläggande immunologi** Nora Bachmayer, Immunolog, Scientific Partner, Roche AB
11.45–12.30	**Immunterapi vid olika tumörsjukdomar** Lisa Villabona, ST läkare i onkologi och klinisk amanuens, PO HHLH Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
12.30–13.30	**Lunch**
13.30–14.30	**Biverkningar: panorama, symtom och mekanism** Martin Sandelin, MD, PhD, Therapeutic area Lead Lung Cancer Nordic, AstraZeneca AB
14.30–15.30	**Biverkningshantering och omvårdnadsaspekter vid behandling med immunterapi – utifrån ett sjuksköterskeperspektiv** Helena Hansson, Specialistsjuksköterska onkologi, Universitetssjukhuset Linköping
15.30	**Avslut och kaffe**

Bristol Myers Squibb™ Roche AstraZeneca MSD INVENTING FOR LIFE Pfizer

De arrangerande företagen står för kostnaderna i samband med mötet gällande lokal och förtäring. Resor bekostas av deltagarna själva.
Information om företagens läkemedel kommer finnas tillgängligt vid utbildningstillfället.

IOSE2005911-01 AUG 2020 / SE-NON-00279 08/20 / M-SE-00000383 / SE-6882-08-20-ONC / PP-BAV-SWE-0128 SEPTEMBER 2020

Inbjudan är skickad till Hälso- och sjukvårdspersonal
med intresse för onkologi, hematologi.

Pfizer Livskraft

Webbsänd kostnadsfri föreläsning

Träning vid cancerbehandling

En föreläsning av Helene Rundqvist, molekylärbiolog med en doktorsexamen i Fysiologi, Karolinska Institutet och Yvonne Wengström, onkologisjuksköterska, Professor i omvårdnad, Karolinska Institutet.

Nästan alla som behandlas för cancersjukdom upplever trötthet, tappar kondition och förlorar muskelstyrka. Det beror ofta på en kombination av minskad daglig aktivitet och direkta effekter av behandlingen. Många undrar om det är bra att träna efter en cancerdiagnos och hur man i så fall ska träna. Med den här föreläsningen vill vi visa vad träning kan bidra med när man genomgår en cancerbehandling, vilken typ av träning som är bra och hur aktiviteterna kan anpassas.

3 november | kl 12.10–12.50

ANMÄLAN:
Använd länken **https://www.pfi.sr/4Jm** eller scanna QR-koden.*
När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webinariet får du en länk via mail, som du använder för att se föreläsningen.**
Frågor om föreläsningen eller om du har förslag på teman mejla: kristina.welinder@pfizer.com

* Enligt överenskommelse mellan SKL och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman. Observera att du är själv ansvarig för att ha inhämtat huvudmannens godkännande för deltagande.
** Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

PP-ONC-SWE-0519, Sept-2020

Pfizer

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se
Personuppgiftsfrågor: info.sweden@pfizer.com

Breakthroughs that change patients' lives

SOTA OC ÄR UPPSKJUTET TILL 2021

State of the Art (SOTA) Ovarialcancer

ONSDAG 10 NOVEMBER 2021 | KL. 09.00-17.00 | STOCKHOLM

Vetenskaplig kommitté för mötet:

Elisabeth Åvall Lundqvist
Linköpings universitet,
Linköping

Pernilla Dahm-Kähler
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

Välkommen till State of the Art (SOTA) Ovarialcancer

Den 10 november anordnas State of the Art (SOTA) Ovarialcancer i Stockholm. Mötet anordnas av Roche AB och vetenskaplig kommitté för mötet är Elisabeth Åvall Lundqvist, Linköpings universitet, Linköping och Pernilla Dahm-Kähler, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Syftet är att sammanfatta och uppdatera det aktuella kunskapsläget avseende olika aspekter av epitelial ovarialcancer.

Mötet riktar sig till läkare verksamma inom området gynekologisk cancer.

Deltagande vid mötet är kostnadsfritt. Information om anmälan kommer senare.

Vid frågor, kontakta **hong.tran.ht1@roche.com**.

Välkomna!

Maria Johansson
Terapiområdeschef
maria.johansson.mj2@roche.com
Tel: 073 142 83 35

Hong Tran
Medicinsk projektledare
hong.tran.ht1@roche.com
Tel. 072-978 45 20

Program

09.00-09.50	Registration and coffee
09.50-10.00	Welcome
Session I	**The 6th Ovarian Cancer Consensus Conference in Leuven 2020 – Implications for standard of care?**
10.00-10.30	*Andreas du Bois, KEM Germany*
10.30-10.45	Discussion
Session II	**Treatment of newly diagnosed ovarian cancer – controversies**
10.45 – 11.25	PDS, NACT and HIPEC in newly diagnosed advanced ovarian cancer *Christian Marth, AGO Austria*
11.25-11.45	Discussion
11.45-12.15	A paradigm shift for first-line systemic treatment for ovarian cancer *TBD*
12.15-12.30	Discussion
12.30-13.30	Lunch
Session III	**Treatment for recurrent ovarian cancer**
13.30-14.00	Surgical treatment for recurrent ovarian cancer *Andreas du Bois, KEM Germany*
14.00-14.15	Discussion
14.15-14.45	Systemic treatment for recurrent ovarian cancer – Retreatment with BEV and/or PARP – what is the evidence? *TBD*
15.00-15.30	Coffee
Session IV	**Behind the corner**
15.30-16.00	Immunotherapy in ovarian cancer – how far have we come? *Christian Marth, AGO Austria*
16.00-16.15	Discussion
16.15-16.30	Overall discussion
16.30-16.45	Information Roche educations and future in ovarian cancer *Roche AB*
16.45-17.00	Closing, Evaluation.

M-SE-00000407 Sep 2020

Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan läkemedelsindustriföreningen och SKR. Enligt avtalet ska den medarbetare som deltar i sammankomsten ansvara för att arbetsgivarens godkännande för deltagandet är inhämtat.

Dina patienter är unika

Vi erbjuder verktyg för individanpassad diagnostik!

iCellate är din samarbetspartner inom området liquid biopsy!

Cancervården är på väg in i ett paradigm-skifte. iCellate möjliggör en individanpassad vård för patienter baserat på deras genetiska profil.

Vill du få tillgång till morgondagens diagnostiska verktyg?

Kontakta oss på **hello@icellate.se**

iCellate®
CANCER GENOMICS

Ingår i läkemedels-förmånerna

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX® är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling*,[1,2]

Godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[1,3]

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 16,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 24 vs 4%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

Cabometyx (kabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). *Indikation:* För behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (Hepatocellular Carcinoma, HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. *Varningar:* Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Avvikelser i leverfunktionstester har ofta observerats vid behandling med kabozantinib, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med kabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med kabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med kabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med kabozantinib inleds. VEGF-hämmare kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Proteinuri har observerats med kabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med kabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med kabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Kabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med kabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar kabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F.

▼ 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. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2020-04-30. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CBZ-SE-000130 2020-06