



EHA-GRUNDAREN MAGNUS BJÖRKHOLM INFÖR 20:E KONGRESSEN:

## *”Vi satte Europa på **hematologi-**forskningens karta”*

I början av 1990-talet bildade en liten grupp av eldsjälar inom hematologin European Hematology Association, EHA.

– Vi ville få fart under galoscherna, samarbeta mer inom Europa och både konkurrera och interagera med USA, berättar professor **Magnus Björkholm**, som var en av grundarna.

**O**ch fart under galoscherna blev det. I sommar samlas tusentals hematologer från hela världen i Wien när EHA håller sin 20:e kongress. Vid den första europeiska kongressen, i Bryssel 1994, var deltagarantalet blygsammare, men EHA-grundarna tvivlade inte på sin idé.

– Två år senare vågade vi ha vår andra kongress, i Paris. Alltihop tog fart ganska snart, säger Magnus Björkholm.

EHA och dess kongresser kom till och utvecklades i en tid när kunskapsutvecklingen inom hematologin accelererade. Tidigare hade inte mycket behandlingsmässigt hänt på flera decennier. I en tidningsintervju i slutet av 1970-talet gav Magnus Björkholm en bild av dåtidens situation inom hematologin; inga större nyheter fanns att vänta inom de närmaste fyra åren.

– Det var inget konstigt med det, det var så det var i början, säger han.

Magnus Björkholm hade efter medicinstudierna och åren inom histologin med forskning på marsvinsbenmärg kommit fram till att han ville bli kliniker. 1973 tog han sin läkarexamen och sökte sig till Serafimerlasarettet där han medverkade när professor Göran Holm öppnade landets förmodligen första avdelning för specialiserad hematologivård. 1980 stängdes Serafen och Magnus Björkholm blev i stället chef för hematologienheten på Danderyds sjukhus. 1986 kallades han över till chefsjobbet på medicinkliniken vid Karolinska sjukhuset.

### **SÅ BÖRJADE DET**

Snart började han och andra kliniker och forskare inom hematologin i Europa diskutera att bilda en europeisk organisation för att stimulera utvecklingen på området. The American Society of Hematology, ASH, (bildad 1958) och dess årliga kongresser var en inspirationskälla. En annan var EU-samarbetet.

– Vi tyckte att interaktionen inom hematologin i Europa behövde förbättras. Samtidigt ville vi också sätta Europa på

kartan och utmana USA, säger Magnus Björkholm, som skrev den nya organisationens första stadgar och satt i EHA-styrelsen 1992-2000.

Självklart skulle EHA, liksom ASH, ha en egen tidskrift. Magnus Björkholms inte alltför allvarligt menade namnförslag ”New Blood” väckte munterhet men röstades ned (ASH:s tidskrift heter ”Blood”). Så småningom blev ”Haematologica” EHA:s officiella organ.

Den tredje EHA-kongressen hölls i Amsterdam 1998 och från och med då kunde kongresserna göras årliga. Alltså var det dags för jubileum 2005 när Magnus Björkholm var kongresspresident för det 10:e mötet som hölls i Stockholm, med jubileumsbankett i Blå Hallen och dans i Gyllene Salen i Stadshuset.

– Det var ett enormt jobb att förbereda det. Men det är ett fint minne! säger han.

### **RÄDD ATT DET BLIR FÖR STORT**

EHA och kongresserna fortsatte att växa. Till den 19:e kongressen i Milano i fjol sommar kom det, som Onkologi i Sverige tidigare rapporterat, för första gången fler än 10 000 besökare. Även antalet studier som presenterades slog rekord. Den 20:e kongressen i Wien 11-14 juni 2015 kommer sannolikt att bli minst lika stor. Kalendermässigt läggs Europakongresserna med ordentligt tidsavstånd till ASH-kongressen. Och många i både Europa och USA väljer numera att delta i båda kongresserna.

Magnus Björkholm tycker att hans och de andra grundarnas vision har förverkligats.

– Europa har blivit ”mindre” genom att vi lärt oss att samverka mycket bättre och visst har EHA bidragit till detta. Utbytet med USA har också utvecklats mycket och vi har hittat bra sätt att samarbeta med amerikanska grupperingar. Oftast fungerar det enligt min erfarenhet av praktiska skäl bäst att till exempel göra en randomiserad studie i USA och en i Europa och därefter väga samman resultaten. Att göra



Magnus Björkholm tycker att hans och de andra EHA-grundarnas vision har förverkligats. "Utbytet med USA har också utvecklats mycket och vi har hittat bra sätt att samarbeta med amerikanska grupperingar".

en enda större studie i båda världsdelen har visat sig vara väldigt krångligt.

När det gäller kongresserna är han glad över den expansiva utvecklingen, men samtidigt lite orolig:

– Jag är rädd att det till slut kan bli för stort. Det är inte optimalt när programmet innehåller åtta parallella sessioner som du är intresserad av. Och 10 000 besökare – hur många klarar att ta hand om det?

Själv gillar han egentligen mindre, ämnesfokuserade vetenskapliga möten bäst. Som de årliga utbildningsmöten han sedan länge arrangerar under rubriken "Karolinska Hematology Seminars". Dit bjuds verksamma från hematologin i Sverige och övriga Norden in för att ta del av state-of-the-art-föreläsningar om olika teman samt diskutera och utbyta erfarenheter.

– Dessa möten ger också unga kliniker och kliniska forskare möjlighet att på ett informellt sätt kommunicera med mycket framstående företrädare för olika hematologiska områden. Det är viktigt att det finns sådana arenor, säger Magnus Björkholm.

#### "EN FANTASTISK RESA"

Han fyller 67 år i år vilket enligt honom själv betyder att Karolinska Institutet och landstinget "slutar betala min lön" samt att han är på väg att försöka dra ned sin arbetstid som oftast varit en bra bit över 100 procent. Han har genom åren lyckats kombinera forskning, undervisning, patientarbete och administrativt ledningsarbete på olika chefsposter. Sedan 1995 är han professor i medicin vid Karolinska Institutet.

– Jag är nog den sista renodlade medicinprofessorn i landet. När jag lämnar den kommer min professur att göras om till en professur i hematologi, berättar han.

Som forskare är han bred och har studerat biologi, epidemiologi och behandling av många hematologiska maligniteter, men ändå med ett fokus på lymfom och akut myeloisk leukemi. Han har publicerat långt över 400 vetenskapliga originalartiklar och ett hundratal andra artiklar.

Samtidigt har han hela tiden fortsatt att arbeta med patienter. Till för ungefär ett år sedan hade han patientmottagning på torsdagar och tjänstgjorde regelbundet som bakjour.

– Utan engagemang i patientarbetet tappar man trovärdigheten, säger han.

– Göran Holm lärde mig att basen måste vara en god sjukvård. När vården fungerar kan man börja göra forskning.

Under sina hittills 42 år som hematolog har han varit med om en närmast explosionsartad kunskapsutveckling och stora förbättringar av behandlingsmöjligheterna. Nya läkemedel, effektivare användning av befintliga läkemedel och bättre diagnostik har ökat överlevnaden när det gäller så gott som alla de hematologiska cancersjukdomarna. Ett exempel är myelom där talidomid och proteosomhämmare ökat överlevnaden kraftigt och där ännu mer effektiva läkemedel är på väg. Ett annat exempel är kronisk myeloisk leukemi där tyrosinkinasi-inhibitorerna inneburit en stor förbättring. Ytterligare ett positivt exempel är kronisk lymfatisk leukemi där en rad nya läkemedel – bland andra monoklonala antikroppar och kinashämmare – förändrat situationen för patienterna på ett genomgripande sätt.

– Det är en enastående utveckling och det har varit en fantastisk resa att få vara med och bidra till den. De kommande 42 åren kommer ekonomi att vara det enda som sätter gränser för hur långt man kan komma när det gäller att förbättra behandling och överlevnad.

HELENE WALLSKÅR  
FOTO: BOSSE JOHANSSON



# SAMARBETE GER TRYGGHET OCH KONTINUITET I **NORR- LÄNSK BLODCANCERVÅRD**

Stort ansvar och mycket jobb. Så sammanfattar Kjell Lundkvist jobbtillvaron som överläkare med ansvar för hematologivården vid Örnsköldsviks sjukhus. Här behandlas blodcancerpatienter med många olika kroniska tillstånd och patienter med högmaligna, akuta diagnoser remitteras vidare till de större Norrlandssjukhusen.

– Vi har ett väldigt gott samarbete i norra regionen och det är viktigt för patienterna, säger Kjell Lundkvist.

**H**an är internmedicinare och onkolog med ett specialintresse för hematologi. 1991 lämnade han Stockholm och Radiumhemmet för det ångermanländska länsdelssjukhuset. Här har han jobbat sedan dess, med några avbrott för tjänstgöring vid universitetssjukhuset i Umeå.

Geografiskt upptar Norrbotten, Västerbotten, Västernorrland och Jämtland/Härjedalen tillsammans ungefär hälften av Sveriges yta och deras sammanlagda folkmängd är en knapp miljon. Att organisera avancerad hematologivård i denna region erbjuder av naturliga skäl delvis annorlunda utma-

ningar än att göra det i mer tätbefolkade delar av vårt land. Länsdelssjukhuset är en viktig del i vårdkedjan för att så många patienter som möjligt ska kunna få kvalificerad vård inom någorlunda rimligt reseavstånd. Samarbetet mellan det lilla och de större sjukhusen och en gemensam strävan efter att minimera alla väntetider för patienterna är nödvändiga förutsättningar för att man ska kunna tala om en god och tillgänglig vård.

Kjell Lundkvist tycker att samarbetet med övriga sjukhus fungerar väl. En viktig bidragande orsak till detta är, anser

Överläkare Kjell Lundkvist har arbetat inom hematologin i flera decennier och sett stora behandlingsframsteg för många olika diagnoser. "En härlig resa!" säger han.





han, de kollegiala diskussionerna i länsgemensamma expertgrupper där man tillsammans utvärderar vården och gör utvecklingsplaner. Hans bild stämmer väl med Socialstyrelsens senaste årsrapport om arbetet med den nationella strategin för cancervården. Enligt den senaste rapporten är den norra regionen den av de sex regionerna i landet som efter två års arbete uppfyller samtliga kriterier för vårdens utveckling. Bland de styrkor som Socialstyrelsen framhåller finns viljan och vana att samverka.

– Vi känner varandra och det finns förtroende och bra relationer, säger Kjell Lundkvist.

#### TRYGGHET OCH KONTINUITET FÖR PATIENTERNA

I bemanningsplanen för hematologin vid Örnsköldsviks sjukhus finns en överläkartjänst, en ST-läkartjänst och en sjukskötersketjänst. I praktiken turas Kjell Lundkvist och en kollega om som hematologläkare liksom två sjuksköterskor turas om som hematologsjuksköterska. ST-läkaren är för närvarande föräldraledig och en pensionerad hematolog hoppar vid behov in som förstärkning. Arbetsbelastningen är hög.

– Vi har egentligen mer än vi mäktar med, säger Kjell Lundkvist.

Det är han som tar hand om nya patienter som remitteras till sjukhuset med misstänkta hematologiska diagnoser.

– Vanligtvis är det en distriktsläkare som ringer och vill att jag ska titta på en patient. Vi tar då oftast emot patienten utan väntetid, ibland får de komma och ta prover samma dag. Proverna skickas till Umeå och Sundsvall och vi får svar samma eller nästa dag, berättar han.

– Om det handlar om akuta leukemier eller andra riktigt högmaligna tillstånd där behandlingen kräver stora kringresurser, skickar vi patienten vidare till Sundsvall eller till Umeå. Även det kan ske samma eller nästa dag. När patienterna väl är uppfångade har vi ingen fördröjning i vårddedjan.

Patienter med kroniska och något mindre allvarliga hematologiska diagnoser kan få sin behandling vid Örnsköldsviks sjukhus, som är en trygg punkt i livet med sjukdomen för många blodcancerpatienter i Västernorrland.

– Många säger att det känns bra att vara patient här på en mindre enhet där man inte är anonym utan alla i personalen vet vem man är. De tycker att det känns mer lättsamt, man har lätt att få kontakt med oss och att få komma om man snabbt behöver hjälp. Vi försöker skapa trygghet och kontinuitet, säger Kjell Lundkvist och berättar att avdelningen även tar emot en del patienter från andra delar av landet.

– Vi säger aldrig nej till en patient som vill få sin behandling hos oss.

Självklart får patienterna här tillgång till läkemedelsframsteg i samma utsträckning som patienterna vid större sjukhus. För ett par år sedan var exempelvis Kjell Lundkvist först i landet med att behandla patienter med myelofibros med det då nylanserade läkemedlet ruxolitinib (Jakavi), något som även uppmärksammades i lokala medier.

Dock deltar hematologin i Örnsköldsvik numera sällan i kliniska behandlingsstudier.

– Vi får betydligt färre erbjudanden från läkemedelsföretagen om att medverka i kliniska studier i dag än tidigare. Mitt intryck är att det generellt är så för mindre sjukhus nu. Jag vet inte vad det beror på, men jag tycker det är synd, säger han.

#### PATIENTERNA GÅR FÖRE ADMINISTRATIONEN

De flesta av de blodcancerpatienter som behöver komma till sjukhus för att få behandling, kan få den i Örnsköldsvik om de önskar. I undantagsfall blir patienter för att få sin behandling dock tvungna att resa runt mellan vårdenheter som ligger många mil från varandra. När Örnsköldsviks-patienter ska genomgå autolog stamcellstransplantation sker detta i Umeå (som för alla patienter i norra regionen). Sedan får de efterföljande vård i Sundsvall innan de återkommer till Örnsköldsvik.

– I det fallet blir det lite hattigt för en del patienter, men riktlinjerna styr och det är så vi måste göra, säger Kjell Lundkvist.

Så långt som möjligt anstränger sig han och hans medarbetare för att göra vården lättillgänglig för patienterna genom att erbjuda behandling vid sjukhusets dagvårdsavdelning. Där ges behandling inte bara för hematologiska diagnoser och andra cancersjukdomar utan även för en lång rad andra sjukdomstillstånd. Det handlar bland annat om cytostatikabehandlingar, blodtransfusioner och immunologiska behandlingar mot bland annat MS och reumatiska sjukdomar. Egentligen alla typer av behandlingar som behöver ges vid en avancerad behandlingsenhet, men inte kräver att patienten är kvar över natten.

Dagvårdsavdelningen öppnades 1999 och verksamheten har sedan dess vuxit lavinartat. En specialistläkare, en underläkare och fem-sex sjuksköterskor bemannar avdelningen varje dag. Avdelningen utformades ursprungligen för att ta emot 500 patientbesök per år, men har byggts ut och tar i dag emot 4 500 patientbesök om året.

– Vi gör nog lite nytta, säger Kjell Lundkvist lakoniskt.

Under sina arbetsdagar prioriterar han patientarbetet framför det administrativa arbete som också hör till hans uppgifter.

– Administrationen har vuxit enormt. Det kommer alldeles för mycket i mejlen. Jag ligger efter där, säger han och förklarar att detta känns som en stor belastning.

Vill man snabbt få kontakt med Kjell Lundkvist är det bättre att ta fram telefonen än att skicka e-post. Han svarar nästan alltid.

– Att ringa är ett utsökt sätt att kommunicera!

Hög arbetsbelastning och stort ansvar avskräcker inte – Kjell Lundkvist trivs på jobbet och föredrar det mindre sjukhuset som arbetsplats framför de större.

– Man rör sig mer själv. Och personalstyrkan är stabil, vi är ett sammansvetsat gäng som jobbat tillsammans länge och för det mesta kommer bra överens.

HELENE WALLSKÅR  
FOTO: HÅKAN NORDSTRÖM





# SNABB UTVECKLING AV MYELOMBEHANDLING ÖKAR ÖVERLEVNADEN VARJE ÅR

– Myelom var tidigare en på olika sätt försummad sjukdom med små behandlingsmöjligheter. Nu ser bilden helt annorlunda ut. Överlevnaden ökar hela tiden tack vare många nya behandlingar – de överlevnadssiffror som gäller i dag kommer att vara inaktuella redan om ett år.

**D**et säger Hareth Nahi, en av landets ledande experter på myelom. Han är överläkare vid hematologmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge samt leder en forskargrupp som studerar de biologiska mekanismerna vid myelom och myelombehandling. Gruppen håller till i ett litet laboratorium som Hareth Nahi tagit över efter sin mentor professor Gösta Gahrton.

På Karolinska Universitetssjukhuset har sedan några år tillbaka många diagnoser en diagnosansvarig specialistläkare. Hareth Nahi är myelomansvarig och arbetar nästan uteslutande med myelompatienter. Hematologmottagningen i Huddinge tar emot omkring 1 900 besök av myelompatienter per år.

– När systemet infördes att varje doktor sysslar med en sjukdom var jag, liksom många kollegor, tveksam. Det är mänskligt att vilja kunna allt. Men med facit i hand anser jag att den nya organisationen är bättre och tryggare för patienterna. Jag är ganska säker på att det vore positivt om en liknande specialisering implementerades i hela Sverige, säger han. – Genom att följa ett så stort antal myelompatienter under lång tid förstår jag sjukdomsförloppet på ett sätt som jag annars inte skulle kunna göra. Det gynnar både det kliniska arbetet och forskningen.

## NÄST VANLIGASTE BLODCANCERN

Myelom (kallas även myelomatos eller multipelt myelom) är den näst vanligaste blodcancersjukdomen (efter lymfom). Cirka 600 nya fall rapporteras i Sverige varje år. De flesta som insjuknar är över 65 år, men myelom förekommer även sporadiskt ända ned i 30-årsåldern. Myelom är något vanligare hos män än hos kvinnor.

Sjukdomen uppkommer i det lymfatiska B-cellssystemet där malignt omvandlade plasmaceller då börjar infiltrera benmärgen. Ordet myelom kan översättas med "benmärgstumör" och myelomcellerna finns framför allt inne i benmärgen. Det händer dock även att de bildar tumörer utanför benmärgen, så kallade plasmocytom.

Sjukdomsutvecklingen är oftast långsam och i tidigt skede märks sällan några symtom. Det är inte ovanligt att myelom upptäcks som ett bifynd vid provtagning när personen sökt vård för andra problem och SR visar sig vara mycket hög. När symtom börjar komma, är det vanligaste symtomet skelettsmärter. Andra vanliga symtom är frakturer, trötthet, feber och ökad infektionskänslighet. Nedbrytning av skelettet kan leda till hyperkalcemi som bland annat visar sig i uttorkning, avmagring och förvirring. Vid kraftig hyperkalcemi kan även hjärta och njurar påverkas. En dryg tiondel av patienterna drabbas av amyloidos med patologisk inlagring av protein i till exempel mjälte, njurar, lever och tarmar. Detta ger bland annat känselstörningar och mag-tarmproblem.

## "ENORM UTVECKLING"

När Hareth Nahi gjorde sin ST-utbildning i hematologi på Akademiska sjukhuset i Uppsala i början av 2000-talet var myelom en sjukdom där inga stora saker hänt behandlingsmässigt på decennier. Standardbehandlingen hade varit densamma i mer än 40 år – cytostatikumet melfalan (Alkeran) i kombination med prednisolon. Med den behandlingen var medianöverlevnaden cirka tre år, för patienter under 60 år något halvår mer.

I dag har medianöverlevnaden som helhet mer än fördubblats om man slår ihop utvecklingen i alla åldersgrupper.

– Det har varit en enorm utveckling de senaste 15 åren. Med dagens terapier, går det att få behandlingsrespons hos 100 procent av patienterna, säger Hareth Nahi.

Ett viktigt steg var utvecklingen av det som kallas högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Vid högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation skördas patientens egna blodstamceller efter förbehandling med kemoterapi. Sedan ges högdosbehandling med melfalan varefter de autologa stamcellerna återförs till patienten.

– Stamcellstransplantation är en mycket effektiv behandling, men passar bara för omkring 35 procent av patienterna.

Vi har ingen övre åldersgräns, men generellt är denna behandling oftare lämpligare för yngre patienter än för äldre, säger Hareth Nahi.

#### NYA LÄKEMEDEL

Det första nya tumörcellhämmande läkemedlet vid myelom som kom under 2000-talet var talidomid (Celgene), (ö-)känt under produktnamnet Neurosedyn för sina fosterskadande effekter, men numera ett värdefullt hjälpmedel i behandlingen av myelom. Inom samma läkemedelsgrupp utvecklades senare ytterligare två preparat.

Nästa viktiga steg var introduktionen av ännu en ny läkemedelsklass inom myelombehandlingen – proteasomhämmarna. Dessa läkemedel dödar cancerceller genom att blockera proteasomerna som är cellens proteinnedbrytande organ. År 2004 godkände EU-kommissionen den första proteasomhämmaren bortezomib (Velcade) och i dag finns sammanlagt fyra proteasomhämmare som är godkända eller under utveckling för myelombehandling.

Nya effektiva läkemedel är en stor förbättring inte minst för den majoritet av myelompatienterna som det inte är lämpligt att ge högdosbehandling och stamcellstransplantation. Till förbättrad överlevnad bidrar även utveckling av nya behandlingsprinciper som gör att läkemedlen används på ett ännu mer effektivt sätt. Ett exempel på detta är att experterna nu ifrågasätter traditionen att göra uppehåll i behandlingen när man uppnått remission och sedan återuppta den när sjukdomen blir mer aktiv igen.

– Jag anser att man inte bör sluta behandla när man når en stabil sjukdom, man ska i stället mala på för att underhålla behandlingsresultatet, säger Hareth Nahi.

Ofta försämras behandlingssvaret efter en tid. Då kan man vanligen ta kontroll över sjukdomen på nytt genom att byta läkemedel eller lägga till ytterligare ett läkemedel. Även här sker framsteg och nya tilläggsbehandlingar utvecklas. Ett exempel är pan-dac-hämmaren panobinostat som i fas 3-studier förlängt tiden utan sjukdomsprogress med fyra månader när den använts som tillägg till standardbehandling med bortezomib och dexametason.

– Vi kan ännu inte bota myelom, men ta kontroll över sjukdomen så att patienten kan må bättre, med så få symtom och läkemedelsbiverkningar som möjligt, förklarar Hareth Nahi.

– Minst lika viktigt som bra mediciner är ett bra omhändertagande av patienterna och även där har det skett förbättringar. Jag tänker framför allt på att vi inom hematologin fått kontaktsjuksköterskor, som är en enorm tillgång för patienterna och även för läkarna.

Vid forskningshorisonten syns nu också lovande resultat som kan innebära att myelom i framtiden inte längre kommer att vara en obotlig sjukdom. Behandling med monoklonala antikroppar riktade mot tumörcellerna är under utveckling och väcker stora förhoppningar.

– Antikroppsbehandling kan komma att betyda en revolution för myelombehandlingen – förhoppningsvis kommer vi så småningom att börja kunna prata om bot vid myelom.

HELENE WALLSKÄR  
FOTO: BOSSE JOHANSSON



”Jag hoppas att vi i framtiden kommer att kunna bota myelom”, säger överläkare Hareth Nahi, hematologmottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.







# FORTSATT SNABBA FRAMSTEG INOM **KML-OMRÅDET**

*”Nya läkemedel har gjort behandlingen både lättare och svårare”*

Diagnosen kronisk myeloisk leukemi, KML, betyder inte längre att det är stor risk att man bara har några få år kvar att leva.

– Tack vare nya läkemedel har framstegen varit stora sedan början av 2000-talet. Det har faktiskt gjort KML-behandling både lättare och svårare, säger professor **Johan Richter**, en av Sveriges ledande experter på kronisk myeloisk leukemi.

**K**ronisk myeloisk leukemi, KML, är en ovanlig blodcancersjukdom med cirka 90 nya fall per år i Sverige. Två av tre nydiagnostiserade är över 50 år. Sjukdomen uppträcks vanligen i den så kallade kroniska fasen, då patienten oftast har milda eller inga symptom alls. Utan effektiv behandling blir sjukdomen efter en tid mer aggressiv och övergår i det som kallas en blastisk fas eller en blastkris. Då är andelen blastceller (omogna vita blodceller) i blodet och benmärgen så hög att kroppen inte klarar det längre. Prognosen är då dålig och det är därför viktigt att förhindra att sjukdomen går över till detta stadium.

Tidigare avled ungefär sju av tio KML-patienter inom fem år efter diagnosen.

– För nästan alla övergick sjukdomen så småningom i blastkris. Det var bara hos de yngre patienter som kunde transplanteras med stamceller som vi kunde bromsa sjukdomsutvecklingen, säger Johan Richter, professor och överläkare vid hematologikliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund, och fram till nyligen ordförande i Svenska KML-gruppen.\*

## REVOLUTIONERANDE UPPTÄCKT

Orsaken till sjukdomen är fortfarande okänd, men viktiga sjukdomsmekanismer har upptäckts under de senaste decennierna. Personer med KML har nämligen en förvärvad förändring i sina cancerceller, den så kallade Philadelphiakromosomen. Denna är resultatet av en translokation där kromosomerna 9 och 22 byter material med varandra. Detta leder till bildning av ett nytt, tumorspecifikt protein med enzymaktivitet, ett tyrosinkinase.

Upptäckten av Philadelphiakromosomen vid KML i början av 1960-talet var banbrytande. Forskarna hade länge disku-

terat ett eventuellt samband mellan cancer och kromosomförändringar, men detta var första gången som bevis för ett sådant samband publicerades.

Upptäckten ledde även fram till helt nya behandlingsmöjligheter för personer med KML. Det handlar om de tyrosinkinashämmande läkemedlen, där imatinib (Glivec) var det första. Vid den internationella hematologikonferensen ASH 2001 presenterades de första lovande resultaten för behandling av KML med imatinib. De förhoppningar som väcktes, infriades snart. Imatinib och de ytterligare tyrosinkinashämmare som senare tagits fram har revolutionerat behandlingen av KML. För de flesta patienter är sjukdomen i dag ett kroniskt tillstånd som de lever med under lång tid. Nio av tio är fortfarande i livet efter sju år.

– I dag kan vi ha en hög målsättning när vi inleder behandlingen av en nyligen diagnostiserad patient. Jag brukar direkt säga till patienten att ”målet med behandlingen är att sjukdomen inte ska förkorta ditt liv”, förklarar Johan Richter.

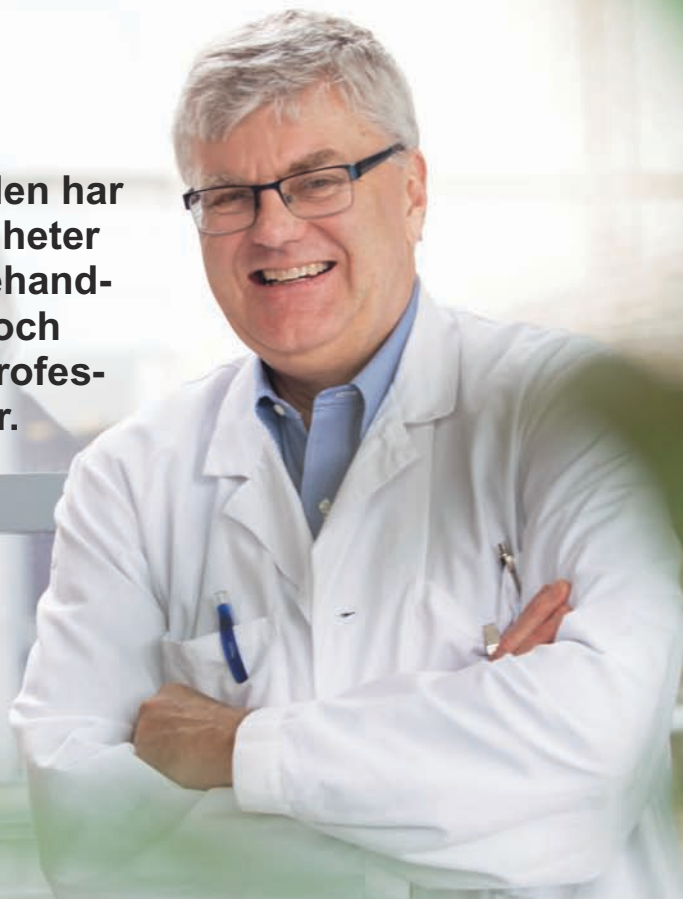
## FLERA LÄKEMEDEL ATT VÄLJA MELLAN

Den enda behandling som hittills visats helt kunna bota kronisk myeloisk leukemi är allogen benmärgstransplantation. Eftersom de nya läkemedlen är så effektiva rekommenderas benmärgstransplantation dock bara för patienter som inte tolererar eller är resistent mot tyrosinkinashämmare och bedöms lämpliga för transplantation. Det senare gäller vanligen främst personer under 60-65 år.

– För omkring 2-3 procent av patienterna behöver vi fortfarande tillgripa transplantation, säger Johan Richter.

I övriga fall rekommenderar Svenska KML-gruppen någon av de två tyrosinkinashämmarna imatinib (Glivec) och nilo-

**”De nya läkemedlen har gett fler valmöjligheter och gjort KML-behandling både lättare och svårare”, säger professor Johan Richter.**



Tack vare framgångsrik behandling är det allt fler personer som lever med kronisk myeloisk leukemi. Johan Richter bedömer att det för närvarande finns mellan 1 200 och 1 300 personer i Sverige som har KML och de flesta behandlas med tyrosinkinashämmare.

tinib (Tasigna) som första linjens behandling i kronisk fas av sjukdomen. Ytterligare tre tyrosinkinashämmare är godkända och rekommenderas för andra och tredje linjens behandling, dasatinib (Sprycel), bosutinib (Bosulif) och ponatinib (Iclusig).

#### KOMPLEXA BESLUT

De fem tyrosinkinashämmare som för närvarande är tillgängliga skiljer sig på en del viktiga punkter från varandra. Det gäller bland annat biverkningsprofilen. Dels tolereras medlen olika väl av olika personer och dels har biverkningar som drabbar hjärta, kärl eller lungor efter längre tids användning rapporterats för några av preparaten.

– Eftersom det i de flesta fall handlar om en livslång behandling är det extra viktigt att väga in och följa biverkningarna när man väljer läkemedel. Livskvaliteten måste bli så god som möjligt och man måste vara medveten om att vissa biverkningar visar sig först efter lång tid, säger Johan Richter.

Om första linjens behandling inte hjälper, understryker KML-gruppen att det krävs en mutationsanalys. Hos en del av patienterna uppstår nämligen mutationer (genförändringar) i BCR-ABL1 och i dessa fall kan man behöva byta tyrosinkinashämmare för att få effekt mot sjukdomen.

Som Johan Richter sammanfattar läget; det har blivit både lättare och svårare att behandla KML-patienter.

– Tack vare att det nu finns flera tyrosinkinashämmare så har vi i dag större valmöjligheter. Samtidigt har behandlingsbesluten blivit mer komplexa. Det krävs noggranna överväganden för att välja rätt läkemedel till rätt patient.

Genom att behandlingen blivit så bra och överlevnaden så god är det allt fler personer som lever med kronisk myeloisk

leukemi. En studie om prevalens och incidens pågår i Sverige. Johan Richter bedömer att det för närvarande finns mellan 1 200 och 1 300 personer i Sverige som har KML och de flesta behandlas med tyrosinkinashämmare.

De kliniska forskarna har nu börjat undersöka om en del KML-patienter efter en tids behandling med god effekt kan klara sig utan läkemedel. I så kallade stoppstudier testar man att under strikt kontrollerade former avbryta läkemedelsbehandlingen om behandlingssvaret är mycket bra. Patienten följs noga och behandling sätts in på nytt vid minsta tecken på sjukdomsaktivitet. Svenska centra deltar i en stor europeisk stoppstudie med totalt 800 patienter, varav 120 svenska. Studien är nu stängd för nya patienter och utvärdering pågår.

– Det brukar visa sig inom sex månader ifall sjukdomen kommer tillbaka och det händer i omkring hälften av fallen. Nu försöker vi ta reda på om det finns specifika faktorer som avgör vilka patienter som kan avsluta behandlingen och vilka som inte kan göra det, säger Johan Richter.

– Jag hoppas och tror allt fler patienter i framtiden kommer att kunna avsluta behandlingen för gott. Sannolikt behöver dagens läkemedel kompletteras med nya om vi ska nå dit. Jag hoppas också att vi ska få bättre verktyg för att hjälpa den lilla grupp med avancerade sjukdomsformer som vi fortfarande har svårt att behandla framgångsrikt.

HELENE WALLSKÄR  
FOTO: PER LINDSTRÖM



\* Den 22 april i år togs ordförandeskapet över av docent Leif Stenke, överläkare vid Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset.



# NÄSTA GENOMBROTT PÅ LEUKEMIOMRÅDET – REDAN ETT FAKTUM?

**F**ramgångarna inom behandling av kronisk myeloisk leukemi har varit den stora inspirationen på blodcancerområdet: Från att ha varit en diagnos med usel prognos och hög dödlighet har Glivec och därefter andra tyrosinkinashämmare förvandlat sjukdomen till ett behandlingsbart tillstånd där man rentav börjar våga tala om bot – eller åtminstone om behandlingsfri remission. Vilken hematologisk malignitet står på tur för ett liknande genombrott? I en intervju med Dagens Medicin för ett år sedan gav Håkan Mellstedt, professor i onkologisk bioterapi vid Karolinska Institutet, ett kvalificerat tips, nämligen kronisk lymfatisk leukemi, KLL.

”Förut var kronisk lymfatisk leukemi en tråkig sjukdom att behandla. Vi hade endast ett alternativ. I dag har vi ett tiotal olika alternativ.”

Och kanske håller han på att bli sannspådd. När ASCO, American Society of Clinical Oncology, tillkännagav Advance of the Year, 2014 års viktigaste kliniska framsteg, var det just behandlingen av KLL som lyftes fram. Dels pekar man på de två antikropparna obinutuzumab och ofatumumab, som ges vid tidigare obehandlad sjukdom, dels på BTK-hämmaren ibrutinib och PI3K-hämmaren idelalisib, som ges vid återfall eller när de vanliga terapierna inte längre förslår.

I samband med att studieresultaten för den senare presenterades i New England of Journal of Medicine i januari uttalade sig huvudprövaren Richard R. Furman, docent i hematologi och onkologi vid Weill Cornell Medical College i minst sagt optimistiska ordalag. För det första konstaterade han att konventionell KLL-behandling ofta är värre än sjukdomen i sig, med många och svåra biverkningar – till och med dödsfall. Det må så vara att KLL inte kommer att låta sig botas, menar Furman, men väl behandlas med en tablett som en kronisk sjukdom – ”ungefär som högt blodtryck”.

Men det kanske mest citerade av Furmans uttalanden var nog det om att ”Vi såg otroliga behandlingssvar. Cancern smälte bort snabbt, även hos patienter som inte hade svarat på cytostatika”. Liknande glada tillrop har hörts om ibrutinib vid behandling av terapiresistent KLL och hos patienter som fått återfall. Och för nydiagnostiserade patienter är nu behandlingsarsenalen alltså förstärkt med två kraftfulla antikroppar.

De kommande åren lär visa om KLL är nästa framgångssaga. Ytterligare en indikation får vi i samband med den stundande EHA-kongressen i Wien.



HELENE WALLSKÄR