Onkologi i sverige •
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Kraftens Hus
– så leder hon unikt samarbete

PROSTATACANCER:
Ny handlingsplan för organiserad testning

”Behövs mer praktisk kunskap om prevention”

HEMATOLOGI:
Fylliga rapporter från symposium och fortbildningsdagar

Nytt sätt blockera cancercellers
REPARATION AV ARVSMASSAN

Akademiska storsatsar på bättre rehabilitering

nr 6-18

I Sverige har nu fler än 1900 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)[1]

HUVUD- OCH HALSCANCER

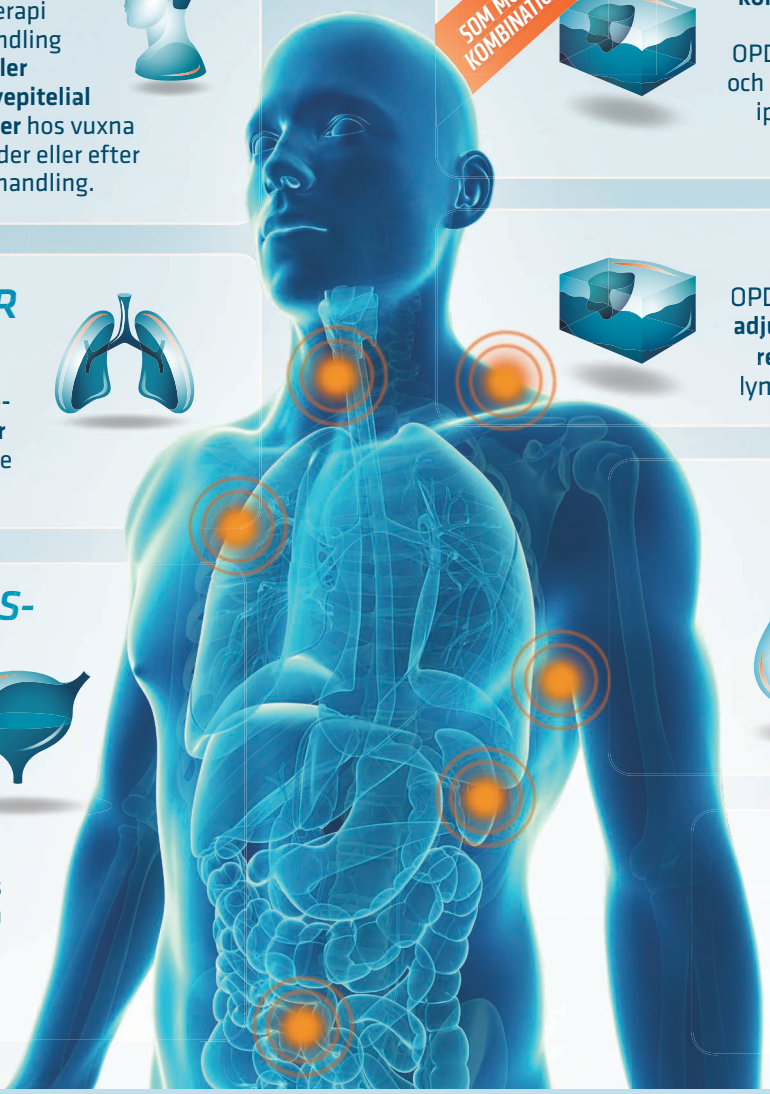
OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av **återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer** hos vuxna som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

LUNGCANCER

OPDIVO vid **lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer** (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

UROTELCELLS-CANCER

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av **lokal icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer** hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling.



SOM MONOTERAPI ELLER KOMBINATIONSBEHANDLING

MALIGNT MELANOM

OPDIVO som **monoterapi eller i kombination med YERVOY (ipilimumab) vid avancerat melanom**. Jämfört med OPDIVO monoterapi har en ökning av PFS och OS med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

ADJUVANT MELANOM

OPDIVO som monoterapi är indicerat för **adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom**, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat.

KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid **recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)** efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximab vedotin.

NJURCELLSCANCER

OPDIVO vid **avancerad njurcellscancer** efter tidigare behandling.

1 IMS försäljningsdata maj 2018.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** Intravenös infusion. *OPDIVO som monoterapi:* 3 mg/kg eller 240 mg nivolumab varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation. *OPDIVO i kombination med ipilimumab:* 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab ges var tredje vecka de första 4 doserna. Därefter ges nivolumab 240 mg varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka. **Indikationer:** OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab 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 efter tidigare behandling.
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab vedotin.
- 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 nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab 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 nivolumab 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: 30 jul 2018. Bristol-Myers Squibb AB, 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 nivolumab för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. **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. **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: 14 juni 2018. Bristol Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb
WWW.BMS.COM/SE SEPTEMBER 2018 1506SE18PR05254

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)
REGIMEN

OPDIVO (nivolumab)

redaktörens rader

Kraftens Hus och extra tid för svåra besked

Årets sista utgåva av Onkologi i Sverige pryds av en verklig eldsjäl på omslaget. Det är Carina Mannefred, projektledare och verksamhetsansvarig vid Kraftens Hus Sjuhärad. Hit är alla cancerpatienter och deras anhöriga välkomna för det psykosociala stöd och den rehabilitering som många upplever att vården inte kan erbjuda idag. Satsningen är resultatet av ett unikt samarbete mellan bland annat sjukvården, kommunen och näringslivet i Borås. Läs mer på sidorna 14-23 där även några patienter berättar om vad Kraftens Hus inneburit för möjligheten att komma på fötter igen.

På urologkliniken i Östersund har man vågat pröva nya arbetssätt – och resultatet har visat sig positivt för alla parter. Här lämnar numera sjuksköterskor cancerbesked till patienter med högrisk-prostatacancer. Sjuksköterskorna kan ge de svåra samtalen längre tid samtidigt som nyordningen rejält kortat väntetiderna från biopsi till behandlingsbeslut. Följ med till Östersund på sidan 68!

På sidorna 78-82 beskrivs den nya handlingsplanen för hur PSA-testning skulle kunna standard-iseras och effektiviseras. Bakom planen står Regionala cancercentrum i samverkans projektledning för organiserad prostatacancertestning med Ola Bratt, Gunilla Malm och Helena Brändström vid rodret. Gruppen har också identifierat kunskapsluckor för hur kompletterande tester kan förbättra diagnostiken.

Det här numret bjuder också på kunskap från flera vetenskapliga möten. Tove Wästerlid refererar viktiga föreläsningar vid Fortbildningsdagarna i Umeå på sidorna 84-92 och läkaren och frilans-skribenten Anders Nystrand sammanfattar ett kunskapsspäckat Karolinska Hematology Seminar på sidorna 34–50. Arne Östman rapporterar från forskningsfronten på ASCO (se sidan 60) och Michael Bergqvist med kollegor ger oss senaste nytt om lungcancer från IASLC på sidorna 52–59.

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 intressant och berikande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Johanna Svensson

redaktionsråd

Hans Hägglund
Överläkare, Professor,
Verksamhetschef Blod- och tumörsjukdomar,
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 7 500 exemplar

Zytiga®
abiraterone acetate

UTÖKAD SUBVENTION

ZYTIGA® (abirateronacetat) nu också subventionerat, tillsammans med prednison eller prednisolon, vid nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med ADT, när docetaxel inte är lämpligt[1]

I sitt yttrande till landstingen den 25 juni **rekommenderar NT-rådet att använda ZYTIGA® i enlighet med gällande förmånsbeslut från TLV**[2].

ZYTIGA® – FROM THE MOMENT OF METASTASES[3,4]

ZYTIGA®†† FÖR mHSPC GER[3,4]:

38 % minskad risk för dödsfall jämfört med endast ADT
(HR 0,62; 95 % KI 0,51-0,76; *P*<0,001)[¥]

18,2 månaders fördröjning till radiografisk progression (>2x) jämfört med endast ADT
(33 månader jämfört med 14,8 månader; HR 0,47; 95 % KI 0,39-0,55; *P*<0,001)

25,8 månaders fördröjning till PSA-progression (>4x) jämfört med endast ADT
(33,2 månader jämfört med 7,4 månader; HR 0,30; 95 % KI 0,26-0,35; *P*<0,001)

†† plus prednison och androgen deprivationsterapi (ADT) ¥genomsnittlig total överlevnad uppnåddes inte för ABIRATERON + ADT + PREDNISON

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Tablett: ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. Violetta, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "AA" på ena sidan och "500" på andra sidan. Varje tablett innehåller 500 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. **ATC-kod:** L02BX03. ZYTIGA är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen för metastaserad kastrationsresistent samt för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt. **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 Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen. Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av produktresumé 2017-11. 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

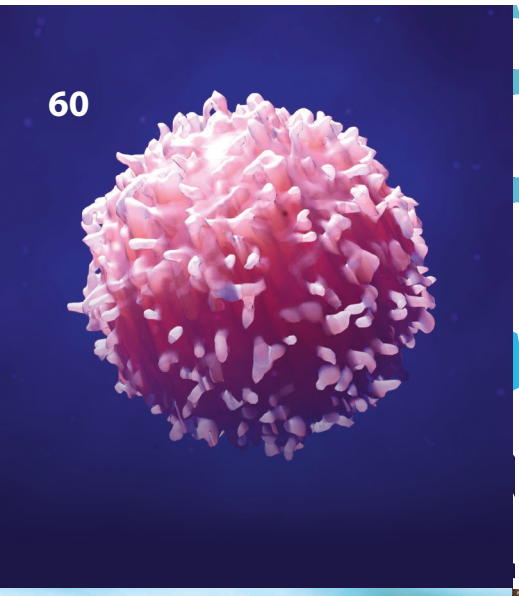
References:
1. https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-06-19-zytiga-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html
2. http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Zytiga%20(abirateron)%20och%20Xtandi%20(enzalutamid)%202018-06-25.pdf
3. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Nov 2017, www.fass.se.
4. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

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

PHSWE/ZYT/1217/0002(1) JC-170482-2

innehåll



Rehabilitering

Lymfödemsatsning ska ge samlad vård 28
Elisabeth Tysk

Forskningsfronten

Stort antal ASCO-nyheter om läkemedelsutveckling 60
Arne Östman, Magnus Frödin

Kraftens Hus

Mötesplats för att komma igen 14
Evelyn Pesikan

RCC i samverkan

När sjuksköterskorna lämnar svåra besked 68
Ingela Hofsten

Hematologi

Fyllig rapport från Rånäs-symposiet 34
Anders Nystrand

Strålbehandling

Så kan cancercellers reparation blockeras 72
Nina Gustafsson

Prostatacancer

Ny handlingsplan för organiserad testning 78
Ola Bratt, Gunilla Malm, Helena Brändström

Lungcancer

IASLC: Utvecklingen av underhållsbehandling 52
Michael Bergqvist med flera

Hematologi

Umeå bjöd på späckat fortbildningsprogram 84
Tove Wästerlid

Cancerprevention

”Nu behövs mer praktisk kunskap om prevention” 24
Helene Wallskär

Utbildningar

Nordic Hematology Debate 93
Lymfatiska maligniteter 94

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med icke skivepitel, metastatisk, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utan mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD
OAVSETT PD-L1-STATUS[2]

KEYTRUDA visade SIGNIFIKANT LÄNGRE ÖVERLEVNAD i två fas 3-studier som första linjens behandling av NSCLC, antingen i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed eller i monoterapi[1,2]

NY INDIKATION!
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

» SIGNIFIKANT LÄNGRE TOTALÖVERLEVNAD med KEYTRUDA[2]

» RISKEN FÖR DÖD HALVERADES[2*]

» 30 min infusion, var 3:e vecka[3]

▼ 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 09/2018

Indikationer: 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 • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna (TPS ≥ 1%) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim • recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS) • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 med TPS ≥ 50 % och som progredierat under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi
KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter:
• i kombination med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed vid metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet:
• Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). 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), vissa med dödlig utgång, 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, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, 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 kombination med kemoterapi för patienter med NSCLC 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.

För fullständig information se www.fass.se

Referenser: 1. Reck M et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-1833. 2. Gandhi L et al.online April 16, 2018]. N Engl J Med. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1801005. 3. KEYTRUDA SPC 09/2018

* 51% riskreduktion för död (HR=0,49; 95% CI 0,38-0,64 P>0,00001) 1-års OS 69,2% i KEYTRUDA + plat/pem-armen och 49,4% i kontrollarmen. 48% riskreduktion för sjukdomsprogress och död (HR=0,52; 95% CI 0,43-0,64 P>0,00001) 1-års PFS 34,1% i KEYTRUDA+plat/pem-armen och 17,3% i kontrollarmen.

MSD ONKOLOGI

msd.se 08-5871 35 00
Copyright© 2018 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
09-19-ONCO-1269944-0000 sep 2018

MSD INVENTING FOR LIFE

MRD-positiv leukemi: Grönt ljus för blinatumomab

Blincyto är en BiTE-antikropp som stimulerar kroppens egna T-celler att angripa leukemiceller som uttrycker CD19. I fas II-studien BLAST ledde en behandlingscykel med Blincyto till att 78 procent av patienterna inte längre hade detekterbar sjukdom.

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, CHMP, rekommenderar EU-kommissionen att godkänna Blincyto för behandling av patienter med akut lymfatisk leukemi med kvarstående MRD (minimal kvarvarande sjukdom) vid komplett remission. Rekommendationen baseras på studiedata som visar att en behandlingscykel med Blincyto resulterade i att 78 procent av patienterna i studien inte längre hade detekterbar sjukdom.

– Det här är ett glädjande besked med tanke på att MRD-negativitet är den viktigaste prognostiska faktorn vid den här typen av leukemi, säger Per Bernell, hematolog och en av Sveriges ledande experter på ALL.

Akut lymfatisk leukemi, ALL, är en aggressiv form av blodcancer som varje år drabbar strax över hundra personer i Sverige. ALL utgår från omogna lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, i benmärgen. Att leukemin räknas som akut innebär att sjukdomsförloppet kan vara hastigt och, om behandling inte sätts in, leda till döden inom loppet av ett par månader.

I november 2015 godkände EU-kommissionen Blincyto (blinatumomab), en så kallad BiTE-antikropp som stimulerar det egna immunsystemet att attackera leukemiceller, för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL. Tidigare i höst utvidgades indikationen till att även omfatta behandling av barn från ett års ålder.

MRD (minimal residual disease), eller minimal kvarvarande sjukdom, betecknar den lilla mängd leukemiska celler som kan finnas kvar i benmärgen trots att patienten uppfyller kriterierna för komplett remission, alltså det läge där patienten inte längre uppvisar några symtom eller sjukdomstecken. Det råder idag konsensus om att MRD-negativitet är den starkaste prognostiska faktorn vid ALL.

– Hur väl man lyckas med att behandla bort de sista leukemicellerna spelar stor roll för prognosen, säger Per Bernell. Det blir tydligt när man tittar på femårsöverlevnaden som är hela 75 procent för MRD-negativa patienter medan motsvarande andel bland patienter med MRD endast uppgår till 33 procent.

Källa: Amgen

Jeanette Liljestrand Sigvardsson, till höger, tar emot blommor och diplom av Bröstcancerförbundets ordförande Susanne Dieroff Hay. Foto: Bosse Johansson

Driftig och nytänkande kirurg i Borås får Bröstcancer-Sveriges finaste utmärkelse

Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2018 tilldelas Jeanette Liljestrand Sigvardsson, överläkare och bröstcancerkirurg vid Södra Älvsborgs Sjukhus i Borås. På bara ett halvår har hon genom handlingskraft, organisatorisk talang och en förmåga att entusiasmera medarbetare kortat operationsköer och åstadkommit genomgripande förbättringar för bröstcancerdrabbade kvinnor i Västra Götalandsregionen.

Nu uppmärksammas hon av Bröstcancerförbundet för sin yrkesskicklighet, sitt nytänkande och sitt outtröttliga engagemang för bröstcancervården.

Jeanette Liljestrand Sigvardsson får Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2018, som delas ut i samarbete med AstraZeneca, för att ”hon under mer än 30 år oförtrutet arbetat för patienternas väl och gått långt utöver vad hennes yrkesroll kräver”. I motiveringen betonas också hennes lyhörda bemötande och hennes empatiska förmåga.

När Jeanette Liljestrand Sigvardsson, ursprungligen från Uppsala, i våras kom tillbaka till Borås efter ett antal år vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping, möttes hon av långa köer och en utarbetad personal. Hon satte snabbt igång arbetet med att bygga team, entusiasmera till utveckling och vidareutbildning och samtidigt ändra rutiner för operationsverksamheten. Nu används en ultraljudskniv som fått ned antalet omoperationer och även minskar risken för blödningar.

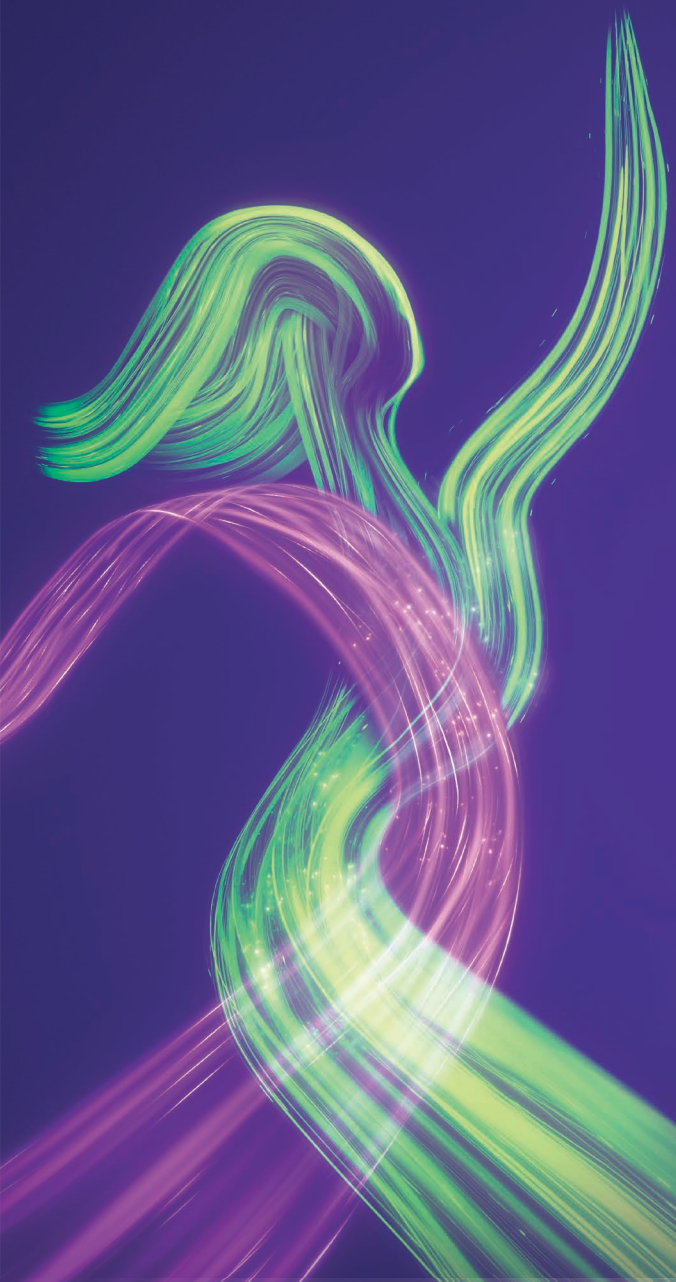
Resultatet är en rationellare organisation där väntetiden kortats från sex veckor till en och en halv vecka. Man använder också lokalbedövning på ett sätt som minskar obehag och narkosmedel som inte ger illamående vid uppvaknandet.

Hon betonar vikten av att lyssna och alltid sätta sig in i varje patients speciella situation.

– En bröstcancerdiagnos följs av väldigt mycket information. När någon behöver mer tid för att smälta allt ordnar vi alltid en extra besökstid.

Susanne Dieroff Hay, ordförande i Bröstcancerförbundet, tycker att det är viktigt att uppmärksamma eldsjälar som under lång tid outtröttligt kämpat för att förbättra bröstcancersjuka kvinnors situation.

– Det är en mycket värdig mottagare av Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2018, säger hon. Utöver att vara en skicklig och omtyckt bröstkirurg är Jeanette Liljestrand Sigvardsson en teamledare som får medarbetarna att utveckla vården genom kreativt samarbete.



IBRANCE®
palbociklib

Behandling vid avancerad HR+/HER2- bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.[2]

TLV-beslut: IBRANCE® (palbociklib) ingår nu i förmånssystemet utan begränsning.[1]

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;
- i kombination med en aromatashämmare.
- 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).

PP-IBR-SWE-0143, Feb-2018

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:** 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 2018-02.** www.pfizer.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. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. TLV beslut www.tlv.se **2.** IBRANCE SmPC

Pfizer 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

Pfizer

Bröstcancerförbundet släpper guide till självundersökning på fem språk

En kartläggning från Bröstcancerförbundet visar att fyra av tio utrikesfödda kvinnor uteblir från sin mammografiundersökning. Det är dubbelt så många jämfört med svenskfödda kvinnor. För att nå ut till fler med information om vikten av tidig upptäckt genom självundersökning som komplement till mammografi lanserar Bröstcancerförbundet appen Klämdagen på arabiska, engelska, persiska, somaliska och turkiska.

Klämdagen är en tjänst som påminner kvinnor om att själva kontrollera sina bröst en gång i månaden. Den innehåller bilder och information som visar hur brösten undersöks i fyra olika steg. Genom självundersökning kan kvinnor mellan mammografitillfällena upptäcka förändringar i brösten. Tidig upptäckt av bröstcancer räddar liv.

– Alla kvinnor, oavsett var de kommer ifrån, behöver kontinuerligt undersöka sina bröst. Genom informationsinsatser på olika språk vill vi öka medvetenheten om brösthälsa bland utrikesfödda kvinnor. Tidig upptäckt av tumörer räddar liv, säger Marit Jenset, generalsekreterare på Bröstcancerförbundet.

Bröstcancerförbundets tjänst Klämdagen finns att ladda ner från Appstore.

Källa: Bröstcancerförbundet

Global manifestation mot tuff cancerform

Den 15 november uppmärksammades Världspankreascancerdagen. Fler än 70 organisationer i 30 länder gick då samman i en stor världsomspännande manifestation för att visa på det akuta behovet av tidig upptäckt och mer forskning om pankreascancer. Cancerföreningen Palema bjöd in till vetenskapliga seminarier i Stockholm och Lund, med målet att göra skillnad och ingjuta hopp.

Pankreascancer är nu nummer tre av cancerdödarna. Det är den enda cancersjukdom där dödligheten ökar. Om inget genombrott görs kommer den att vara nummer två om ett par år. Pankreascancer utgör tre procent av alla cancerfall, men det dör fler människor av pankreascancer än exempelvis av bröstcancer. Fler liv går att rädda med en ökad medvetenhet om tidiga symptom och en bättre organiserad vård för tidig upptäckt och behandling. Kampen mot pankreascancer måste föras på flera plan. Ökad kunskap genom mer forskning är nödvändig, enligt Cancerföreningen Palema.

– Symptomen och riskerna för pankreascancer är vaga och dåligt kända. Därför är det så viktigt att lära sig varningstecknen. Initiativ som Världspankreascancerdagen ger oss möjligheten att skapa medvetenhet om situationen och symptomen och kraftsamla för bättre resultat och minskad dödlighet, säger Carl M Hamilton, ordförande för Cancerföreningen Palema.

Källa: Nätverket mot cancer

Cancerfonden delar ut över en halv miljard till svensk cancerforskning

Nästa år delar Cancerfonden ut nästan 630 miljoner till forskning om cancer. Det är det största beloppet någonsin från Cancerfonden och en avsevärd ökning av forskningsfinansieringen i Sverige. Medelanslaget ökar och maxanslaget höjs, samtidigt som man öppnar upp för ett utökat anslag i en tidsbegränsad extra satsning.

– Tack vare alla givare kan vi nu stolt dela ut vårt största belopp någonsin till cancerforskning. Vi ser framsteg hela tiden och vi vet att det är avgörande att satsa på forskningen för att hitta sätt att förebygga, upptäcka, behandla och slutligen besegra cancer, säger Klas Kärre, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd.

Några av de forskare som får både projektanslag och ett extra anslag för särskild kostnadskrävande studier är:

Christer Betsholtz, professor i vaskulär- och tumörbiologi vid Uppsala universitet, får ett projektanslag på 2,5 miljoner kronor per år i tre år och ytterligare 4 miljoner per år i tre år i extra anslag. Christer Betsholtz forskar om aggressiva och svårbehandlade hjärntumörer. Det extra anslaget möjliggör mycket detaljerade studier av blod-hjärnbarriären. Denna barriär skyddar hjärnan men hindrar också samtidigt läkemedel från att nå tumören.

Kristian Pietras, professor i molekylär medicin vid Lunds universitet, får ett projektanslag på 1,75 miljoner kronor per år i tre år och ytterligare 4 miljoner kronor per år i tre år i extra anslag. Kristian Pietras forskning kan leda till nya sätt att behandla bröstcancer. Han studerar hur bröstcancerceller kommunicerar med bindväven och vilken betydelse blodkärlens celler har för tumörens spridning. Det extra anslaget kommer att användas för att utveckla en ny klinisk behandling.

Lisa Westerberg, forskare vid Karolinska Institutet, får ett projektanslag på 1 miljon kronor i tre år och ytterligare 1,3 miljoner per år i tre år i extra anslag. Hon leder ett projekt som handlar om immunförsvarets roll vid cancerutveckling. Mer specifikt studerar hon hur mutationer som påverkar immuncellernas cytoskelett (proteiner som gör att cellerna till exempel kan ändra form, röra sig, och äta upp cancerceller) leder till hög risk för immunbristsjukdomar och blodcancer. Det extra anslaget går bland annat till internationella samarbetsstudier och till försök att identifiera nya målmolekyler för behandling.

Ett antal forskare får för första gången finansiering från Cancerfonden. Professor och överläkare **Malin Malmsjö** vid Lunds universitet är en av dem. Hon ska utveckla en metod som avbildar hudtumörer där läkaren kan avgöra exakt vad som ska opereras bort. Om forskningen ger goda resultat kommer det att bli en nyskapande teknik för att diagnostisera hudcancer. Anslaget uppgår till 800 000 kronor per år i tre år.

Källa: Cancerfonden

630 miljoner

NU I FAST DOS*

OCH MÖJLIGHET TILL BEHANDLING VAR **FJÄRDE VECKA** VID MALIGNT MELANOM (1L) OCH NJURCELLSCANCER (2L)[1]

* Vid adjuvant malignt melanom gäller fortfarande viktbaserad dosering varannan vecka

1 OPDIVO SmPC.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** Intravenös infusion. ***OPDIVO som monoterapi:*** 3 mg/kg eller 240 mg nivolumab varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation. ***OPDIVO i kombination med ipilimumab:*** 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab ges var tredje vecka de första 4 doserna. Därefter ges nivolumab 240 mg varannan **eller** 480 mg var fjärde vecka. **Indikationer**: OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab 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 efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab vedotin
- 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 nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab 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 nivolumab 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: 30 jul 2018. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.COM/SE AUG 2018 1506SE18PR04755-01

OPDIVO® (nivolumab)

Studerar hur celler förflyttar sig

Örebroforskaren Lena Svensson har fått 2,8 miljoner från Vetenskapsrådet för att studera en grupp proteiner som styr hur celler förflyttar sig. Kartläggningen kan leda till bättre behandlingar av både cancer och autoimmuna sjukdomar som typ 1-diabetes och ledgångsreumatism.

Cancer som sprider sig till andra delar av kroppen är ett exempel på när kontrollen över cellförflyttningar och vidhäftningar sätts ur spel.

– När en cell förflyttar sig använder den sig av en grupp proteiner, så kallade integriner, för att få fäste och därmed kunna förflytta sig framåt. Genom att studera integriner hoppas vi kunna ge svar på hur en cell förflyttar sig, säger Lena Svensson, forskare i medicin vid Örebro universitet.

Med hjälp av Nobelprisbelönad teknik där man aktiverar enskilda molekylers fluorescens, ska hon följa integrinmolekyler i realtid. Förflyttning av cellerna i kroppen är en relativt snabb process, vilket också innebär att cellerna inte hinner producera nya integriner utan återanvänder de befintliga.

– Genom att kunna följa specifika integrinmolekyler hoppas vi kunna förstå hur dessa fäster och släpper och samtidigt förflyttas inuti i cellen för att kunna återanvändas i andra delar av cellen vid förflyttning, säger Lena Svensson.

Hon kommer också att studera hur signaler som cancerceller skickar till kroppens egna immunceller påverkar deras funktion.

– Kroppens celler kommunicerar mellan varandra och detta kan ske genom att de skickar ut små spröt där kan de transportera olika signaler. Vi ska studera hur dessa spröt från cancerceller kan påverka friska immunceller och därmed hämma deras funktion.

Källa: Örebro universitet

Xtandi EU-godkänt för behandling av vuxna män med kastrationsresistent högriskprostatacancer

Resultaten från studien PROSPER visar att den genomsnittliga metastasfria överlevnaden var 36,6 månader för patienter som behandlades med enzalutamid i kombination med dagens standardhandling med hormoner jämfört med 14,7 månader för patienter som fick enbart placebo och hormonbehandling.

Enzalutamid fick sitt första EU-godkännande i juni 2013 och är redan godkänt för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter sviktande androgendeprivationsterapi och där kemoterapi ännu inte är kliniskt indikerat eller när sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Det nya godkännandet baseras på resultaten från fas III-studien PROSPER. Studien har utvärderat patienter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) som blev behandlade med antingen enzalutamid i kombination med standardbehandling med hormoner eller med placebo i kombination med standardbehandling med hormoner. Patienterna som inkluderades i studien hade snabbt stigande PSA-värden (prostataspecifikt antigen) trots behandling med hormoner, och inga andra tecken på sjukdomsprogress eller metastasering .

– Detta godkännande är ett viktigt framsteg för patienter med kastrationsresistent högriskprostatacancer, som nu kan behandlas med enzalutamid, oavsett om de har utvecklat metastaser eller inte. Vi arbetar nu intensivt för att göra enzalutamid tillgängligt för dessa patienter i Sverige så snart som möjligt, säger Ove Schebye, medicinsk direktör vid Astellas Pharmas nordiska huvudkontor.

Källa: Astellas

Över 50 000 kvinnor i Dalarna i unik studie om effekter av mammografi

I Dalarna får årligen runt 230 kvinnor diagnosen bröstcancer. Kvinnor som följt mammografiprogrammet löper 60 procent lägre risk att dö i bröstcancer tio år efter diagnos jämfört med kvinnor som inte deltagit i regelbundna undersökningar.

I över 40 år har László Tabár, läkare och professor i radiologi, studerat hur tidig diagnos av bröstcancer med mammografi och behandling i tidigt stadium påverkar dödligheten i bröstcancer. Det unika forskningsmaterialet lockar forskare från hela världen att komma till mammografiavdelningen László Tabár-kliniken i Falun och nu presenterar László Tabár och hans forskargrupp nya undersökningsresultat som pekar på nyttan med regelbunden mammografiscreening.

– Vår forskning visar att en kvinna som följer mammografiprogrammet och får en bröstcancerdiagnos i genomsnitt får 17 extra år att leva. Det finns tyvärr de som tror att mammografi inte är nödvändigt eftersom bröstcancerbehandlingen är så bra idag, men en tidig diagnos är en förutsättning för en framgångsrik behandling och chansen för tidig diagnos ökar med regelbunden screening, säger László Tabár.

Av de runt 38 000 kvinnor som årligen kallas till mammografi i Dalarna går ungefär 82 procent på undersökningen.

– Dalarna har lägst bröstcancerdödlighet av alla län i Sverige. Det beror på att en hög andel av kvinnorna i Dalarna som kallas till mammografi kommer till undersökningen och att doktorerna och personalen här är utomordentligt välutbildade och gör ett bra jobb. Om alla kvinnor skulle gå på mammografi regelbundet skulle bröstcancerdödligheten minska ännu mer, säger László Tabár.

Forskningsmaterialet omfattar 52 438 kvinnor i Dalarna i åldrarna 40–69 år under en 39-årig period (1977–2015) där dödligheten undersökts hos dem som deltagit eller inte deltagit i screeningprogrammet med mammografi för att upptäcka bröstcancer. Som ytterligare jämförelse har använts statistik från en period på 19 år (1958–1976) innan mammografi infördes. Studien som totalt sträcker sig över en period på 58 år visar att kvinnor som deltar i screeningprogrammet när de får sin bröstcancerdiagnos löper 60 procent lägre risk att dö tio år efter diagnos. Efter 20 år är siffran 47 procent. Alla kvinnorna genomgick den cancerbehandling som vid aktuell tidpunkt fanns tillgänglig.

Källa: Landstinget Dalarna

Roche

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[1]

TECENTRIQ®▼ FÖRSTA PD-L1 HÄMMAREN FÖR BEHANDLING AV NSCLC OCH UROTELIAL CANCER

Indikationer

TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC):

- efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller
- då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

SE/TCN/0158/0001(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. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC. (Rx, EF)
Kontraindikationer: Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne i läkemedlet.
Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Dosering:** Fast dos 1200 mg i.v. var tredje vecka. Initial infusion måste administreras under 60 minuter. Om första infusionen tolereras väl kan följande infusioner ges under 30 minuter. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg atezolizumab.
Senaste produktresumé uppdaterad 2018-07-02. För fullständig information se www.fass.se

1. www.janusinfo.se

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

TECENTRIQ®
atezolizumab

Kraftens Hus

– en mötesplats för att komma

på fötter igen

Underbar utsikt, vackra möbler, fin färgsättning och en härligt varm, hemtrevlig och välkomnande atmosfär. Det låter som en bostadsannons men det är en beskrivning av den känsla man får som besökare på mötesplatsen Kraftens Hus i Borås – ett innovativt pilotprojekt med syftet att hjälpa cancerpatienter att komma på fötter igen via social samvaro, nära samarbeten med olika instanser och genomtänkta aktiviteter som patienterna själva valt.

Efter några år med förstudier, enkäter, workshops och planeringar slog Kraftens Hus upp sina portar i februari i år. Lokalerna ligger i ett trendigt industriområde i designstaden Borås, längst upp i ett stort hus som heter Träffpunkt Simonsland och redan kryllar av 40 olika föreningar.

Till Kraftens Hus Sjuhärad är alla cancerpatienter och deras närstående välkomna tre dagar i veckan.

– Detta är ett unikt samarbete mellan patienter, närstående, Regionalt Cancercentrum Väst, forskare från Chalmers, sjukvården, politiker och tjänstemän från landstinget, designers, kommunen, Försäkringskassan, representanter

Från utsidan ser det inte mycket ut för världen men inne på Träffpunkt Simonsland i Borås sjuder det av många varma mänskliga aktiviteter, till exempel Kraftens Hus.

från olika välfärdsinstitutioner och näringslivet i Borås, säger projektledaren och verksamhetsansvariga Carina Mannefred, som har lång erfarenhet som kurator på sjukhuset i Borås. Sedan sju år tillbaka är hon utvecklingsledare på RCC Väst.

Idén till projektet kom ursprungligen från cancerpatienter som ingår i RCC Västs patient- och närståenderåd.

KOMPLETTERANDE INSATSER

– Alla som är berörda vet att cancer är en sjukdom som kräver mer än bara medicinsk behandling. Vi ville skapa ett forum där vi tillsammans kan utveckla det psykosociala stödet, den nödvändiga rehabilitering som många patienter och anhöriga upplever att vården inte kan tillhandahålla idag, säger hon och tillägger att Kraftens Hus inte ska ta över sjukvårdens ansvar för cancerrehabilitering.

– Men vi kan komplettera med vår verksamhet.

Efter bara nio månader har Kraftens Hus Sjuhärad, som drivs av en ideell förening, blivit den dynamiska mötesplats som initiativtagarna hoppats på. Hit kommer cancerberörda i alla åldrar för att fika, prata med andra i samma situation, måla, ta en promenad tillsammans, lyssna på en föreläsning, utöva yoga eller få massage. Detta är ett stödcenter med många strängar på sin lyra och alla aktiviteter är framtagna i tätt samråd med besökarna.

– Ja, detta är en helt användardriven verksamhet, patienterna har varit med på hela resan. Det var faktiskt en patient som kom på namnet Kraftens Hus, säger Carina Mannefred och berättar att man under det här första året har haft mellan 10 och 30 besök i veckan.

Verksamheten stöttas delvis av Västra Götalandsregionen i tre år, därefter ska projektet utvärderas. Både politiskt och vetenskapligt.

Forskaren Andreas Hellström på Center for Healthcare Improvement på Chalmers Tekniska Högskola är ansvarig för den vetenskapliga delen av pilotprojektet.

– Detta är ett mycket spännande projekt, ett innovationsprojekt med många olika samverkande aktörer. Det gemensamma syftet är att vara ett komplement till vården som står inför stora utmaningar. Initiativet kom från patienter och närstående som såg luckan i systemet, bristen på rehabilitering och psykosocialt stöd, och därefter har vi tillsammans med alla aktörer designat verksamheten för att möta det gemensamma behovet.

"Gå inte före mig, jag kanske inte leder.

Gå inte före mig, jag kanske inte följer.

Bara gå bredvid mig och var min vän"

-Albert Camus

I motsats till uttrycket "det finns inget mer att göra" finns det hur mycket som helst att göra på Kraftens Hus.

– Rent vetenskapligt tittar vi på vad vi kan lära oss av denna typ av patientdrivna innovationer, om det finns en hållbar process i detta som kanske kan leda fram till kommande nationella strategier.

UNDERLÄTTA SAMVERKAN

– Vi undersöker också hur olika välfärdsorganisationer kan samarbeta för att ge ett bättre stöd. Det behövs en plattform för att vi ska kunna överbrygga de organisatoriska mellanrummen. Kraftens Hus är ett exempel på hur man kan underlätta samverkan mellan alla instanser i en cancerpatients liv. Idag hänger det inte alltid ihop, rätt information når inte ut till alla berörda idag. Rent konkret finns det aktuella siffror som visar att sjukfrånvaron ökar hos närstående till cancersjuka, fortsätter Andreas Hellström, som förstås hoppas att detta blir mer än ett pilotprojekt.

– Vi har fått stöd av Vinnova för social innovation, uppmärksammats internationellt och nominerats till en rad olika priser. Självklart hoppas vi att vår samverkansmodell, som är den enda i sitt slag i Sverige, ska kunna leva vidare och inspirera andra.

Han påpekar att gruppen cancerberörda ökar stadigt både i Sverige och resten av västvärlden.

– Detta är ett delat välfärdsproblem och vi är alla en del av lösningen.

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]

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).

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning

Imfinzi® (durvalumab), L01XC28, 50 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning, 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). Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

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

Senaste översyn av produktresumén: 2018-09-21. För ytterligare information och priser se www.fass.se

SE-4253-08-19-ONC

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

AstraZeneca

Måla, skriva, baka eller bara fika och prata. På Kraftens Hus träffas man för att samla kraft tillsammans.

”Jag kraschade totalt”

May Ekeroth, 53 år, undersköterska, Borås:

”För tre år sedan fick jag diagnosen bröstcancer. Under behandlingstiden hade jag önskat att få träffa en och samma läkare istället för nya hela tiden. Under cytostatikabehandlingen fick jag erbjudande om en kontaktsjuksköterska men även där var det en ny person varje gång. Nu har jag dock fått en stabil kontaktsjuksköterska som tar hand om mina frågor och har koll på eventuella vidare kontroller.

Efter strålningsperioden behövde jag en kurator, min energi tog helt slut och jag kraschade totalt. På inrådan av kuratorn gick jag med i en fatigue-grupp och det hjälpte lite. Tyvärr finns inte den möjligheten kvar längre på sjukhuset. Sedan jag blev uppsagd från mitt arbete som undersköterska har jag arbetstränat på Kraftens Hus på halvtid och nu har jag fått en projektanställning. Jag är också frys- och bakansvarig och stortrivs här.”

”Det här ger mig energi”

Leine Persson Johansson, 49 år, elektriker, Sexdrega:

”Jag fick min diagnos 2013, spridd lungcancer. Då var jag 44 år och mamma till två små barn. Under utredningen på öron-näsa-halsmottagningen fick jag reda på att jag hade elakartad cancer men de visste inte var. När jag blev remitterad vidare till lungkliniken släppte ÖNH mig helt trots att det tog flera veckor innan jag fick tid på lungkliniken. Jag blev inte erbjuden något som helst stöd och detta blev några av de värsta veckorna i mitt liv. Under hela cytostatikabehandlingen kände jag mig så ensam och utlämnad. Det finns ingen lungcancerförening där jag bor och jag insåg redan från start att jag behövde mer stöd. Första året efter diagnosen var helt fruktansvärt. Orsaken till att jag har klarat mig så här länge är att min cancerform orsakas av en speciell mutation och tydligen svarar jag väldigt bra på min medicin.

Jag har inte jobbat på fem år och är oerhört tacksam över att ha fått kontakt med Kraftens Hus. Det ger mig energi att vara här någon gång i veckan, vi stöttar och förstår varandra. Jag sitter i styrelsen nu och för mig känns det meningsfullt att ha en uppgift, att kunna hjälpa andra i samma situation som jag själv.”

”Ger och får kraft”

Berit Engström, 66 år, pensionerad kurator, lungkliniken, Borås:

”Min roll här är lite dubbel. Jag har själv haft bröstcancer för 20 år sedan och jag har en man som är multisjuk. Så jag är både patient och anhörig. Det var min kollega Carina Mannefred som ´head-huntade´ mig hit. Jag är här en gång i veckan, hjälper till lite på målarverkstaden och planerar att dra igång samtalsgrupper som jag gärna vill delta i själv. Det är viktigt att träffa andra som har upplevt samma sak som man själv, det anser jag vara den främsta nyttan med Kraftens Hus. Som anhörig och före detta cancersjuk får jag hjälp och kraft här och jag ger också hjälp och kraft till andra, både genom mina egna erfarenheter och min profession.

”En viktig mötesplats”

Pia Bredegård, 51 år, verksamhetsutvecklare IT, Västra Götalandsregionen:

”Jag insjuknade i bröstcancer 2012 och jag funderar ofta på varför just min cancerresa gick så pass bra. Behandlingen funkade bra och jag fick all tänkbar hjälp med olika typer av rehabilitering för att komma på fötter igen, massage och även annat. Självklart önskar jag att alla ska få det lika bra som jag hade det och det var en av anledningarna till att jag kom med i det här projektet från början, som patientföreträdare. Detta är ju ett sätt att bidra till en förbättring.

Nu när Kraftens Hus-projektet kommit en bit på väg ser vi att det som vi kom fram till i förstudien håller. Det har blivit den viktiga, aktivitetsfyllda mötesplats som både vi och de tillfrågade patienterna hade tänkt oss. Det är närmare tre år kvar till utvärdering och slutrapport men vi ser redan värdet av detta.”

”Gick rakt in i väggen”

Emelie Ogenhag, 32 år, säljare, Göteborg:

”För fyra år sedan fick jag bröstcancer. Behandlingen var bra och eftersom jag har en tolvårig dotter fick jag en kuratorskontakt direkt. Men när den medicinska behandlingen var klar släppte de mig bara och då gick jag rakt in i väggen. För mig har det varit väldigt tufft att komma tillbaka till en vardag. En biverkan av min medicinering är att jag har fått kronisk neuropatisk smärta som är ganska svår att leva med.

Jag har fått gräva fram all tänkbar hjälp med rehabilitering själv. Tack vare en föreläsning på RCC (Regionalt cancercentrum) kom jag i kontakt med Kraftens Hus. Jag har varit med från starten och arbetsträna nu här två dagar i veckan vilket är oerhört givande för mig. Tror också att det kan vara positivt för nya, unga besökare att träffa och prata med en jämnårig person som har gått igenom samma sak.”

”Lätt att prata här”

Bernt Valter Johansson, 65 år, ventilationstekniker, Dalsjöfors:

”Jag fick min dödsdom för 15 år sedan. Det var då jag fick min första cancerdiagnos och nu har jag lungcancer för tredje gången sedan 2003. Min nuvarande behandling, intravenös hormonbehandling, fungerar och förutom klåda och torra hudfläckar emellanåt mår jag riktigt bra. Det svåraste för mig har varit att berätta om min sjukdom för mina tre barn.

Jag har varit på Kraftens Hus från starten och tycker det är jätteroligt att komma hit ungefär en gång i veckan, trots att jag egentligen är något av en ensamvarg. Det är så lätt att prata med alla här. Jag har aldrig haft något direkt behov av rehabilitering, min metod är att skriva av mig. Jag har skrivit ned mina tankar sedan jag blev sjuk och jag har även blivit publicerad.”

TEXT: **EVELYN PESIKAN**
FOTO: **JOHANNA SVENSSON**

Mats Lambe om uppmärksammad preventionsrapport:

Mer kunskap behövs om praktisk cancerprevention

Fetma är på väg att ta över rökningens plats som den största enskilda riskfaktorn för cancer. Det konstaterar World Cancer Research Fund i en uppmärksammad preventionsrapport.

– Ökad kunskap om riskfaktorer är bra, men nu behövs också mer kunskap om praktisk cancerprevention, kommenterar professor **Mats Lambe**, Karolinska Institutet och RCC Uppsala/Örebro.

• Cancer orsakar globalt 1 av 8 dödsfall och cancerbördan växer, främst på grund av att världens befolkning blir äldre.

• Cancer orsakar förutom lidande även ofattbara samhällskostnader. År 2030 beräknas den totala samhällskostnaden för cancer i världen uppgå till 458 miljarder US-dollar.

• Mellan 30 och 50 procent av all cancer kan enligt bedömningar förebyggas genom en hälsosam livsstil och livsmiljö samt att undvika vissa infektioner.

Det är några siffror från den tredje expertrapporten från det internationella forskningsrådet World Cancer Research Fund, WCRF. Organisationen arbetar sedan 1982 med att öka och sprida kunskapen om hur kost, fysisk aktivitet, övervikt och fetma påverkar risken att utveckla cancer. WCRF finansierar forskning, arbetar med kunskapsspridning samt följer forskningsläget på området i sitt Continuous Update Project.

Den nya expertrapporten, Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer; a Global Perspective, publicerades tidigare i år och innehåller aktuell kunskap och uppdaterade cancerförebyggande rekommendationer om mat, fysisk aktivitet och vikt. Om förekomsten av övervikt och fetma fortsätter att öka samtidigt som allt fler är fysiskt inaktiva, dröjer det inte länge förrän dessa blir de främsta riskfaktorerna för cancer, förutspår WCRF-rapporten.

– När det gäller flera andra viktiga riskfaktorer – som ligger utanför WCRF:s arbete – ser utvecklingen i vår del av världen ut att gå åt rätt håll. Tobaksrökning är fortfarande den främsta förebyggbara orsaken till cancer, men rökningen minskar tack vare ett framgångsrikt och långsiktigt förebyggande arbete. Likaså tror jag att informationen om sunda solvanor börjar få genomslag, i alla fall bland småbarnsföräldrar, säger Mats Lambe, professor i medicinsk epidemiologi vid Karolinska Institutet och enhetschef vid RCC Uppsala Örebro.

– När det gäller fetma och fysisk inaktivitet ser utvecklingen tyvärr inte lika positiv ut.

Den nya expertrapporten presenterar samtidigt ännu starkare belägg än föregångaren, som kom 2007, för att övervikt och fetma ökar cancerrisken. Forskningen har i dag starka bevis för att fetma/övervikt ökar risken för 12 cancerformer.

Hos en vuxen ökar övervikt och fetma, enligt WCRF:s rapport risken för

- Cancer i munnen, matrupen och struphuvudet
- Esofaguscancer
- Magsäckscancer
- Cancer i bukspottkörteln
- Cancer i gallblåsan
- Levercancer
- Kolorektal cancer
- Postmenopausal bröstcancer
- Äggstockscancer
- Endometriecancer
- Avancerad prostatacancer
- Njurcancer

KUNSKAPSGLAPP BEHÖVER MINSKAS

Professor Mats Lambe har ett mångårigt intresse för hälsofrämjande och cancerprevention och har tidigare vid sidan av sitt arbete vid KI och RCC Uppsala Örebro även varit

Förslaget om slopad moms på frukt och grönt är ett exempel på en hälsofrämjande åtgärd som är viktig att diskutera vidare, menar professor Mats Lambe.

Socialstyrelsen publicerade i juni 2018 en ny rapport som ingår i de nationella riktlinjerna för prevention och behandling av ohälsosamma levnadsvanor. Den har undertiteln Stöd för styrning och ledning och listar de olika insatser som hälso- och sjukvården bör och kan erbjuda i arbetet mot ohälsosamma levnadsvanor.

ideellt engagerad i Läkare mot Tobak. Han välkomnar att World Cancer Research Fund nu vidareutvecklar och förtydligar kunskapen om vissa levnadsvanors betydelse för cancerrisken. Men samtidigt beklagar han att kunskapen om effektiva åtgärder för att minska riskfaktorerna inte växer i samma takt.

– Vi vet allt mer om riskfaktorerna, men fortfarande alltför lite om de mest effektiva sätten att påverka dem. Det finns ett stort glapp där, säger han.

– Den stora utmaningen ligger i att hitta fungerande sätt att föra ut rekommendationerna i befolkningen. Hälsoriskerna med rökning känner alla till i dag, men jag är exempelvis inte säker på att alla har lika bra kunskap om att övervikt och fetma kan öka cancerrisken.

– Frågan är hur vi bäst når ut med den kunskapen, särskilt till dem som behöver den mest. Hur kan vi till exempel använda sociala medier?

I den svenska nationella cancerstrategin är ett av de fem övergripande målen att med prevention och screening minska antalet personer som insjuknar i cancer. Att förebygga cancer är också ett av de tio kriterierna för de regionala cancercentrumen, RCC. Flera RCC har nyligen arbetat fram regionala cancerpreventionsplaner. Liksom WCRF:s expertrapport vänder sig dessa till såväl individen som till samhällets beslutsfattare och till de professionella inom hälso- och sjukvården.

– Det är helt avgörande att samtliga dessa olika perspektiv hela tiden finns med i det förebyggande arbetet, framhåller Mats Lambe.

– Individen måste ha tillgång till bra information för att själv kunna besluta om sina levnadsvanor. Men det räcker inte. De åtgärder som på sikt ofta har det största hälsofrämjande genomslaget är lagstiftning och andra policyåtgärder som skapar en stödjande miljö för att göra hälsosamma val.

Som exempel lyfter Mats Lambe fram en rad nationella policyåtgärder på tobaksområdet som sannolikt haft stor betydelse för minskningen av rökningen. Det handlar bland annat om 18-årsgränsen, reklamförbud, höjda tobaksskatter, rökfria miljöer och varningsbilder på tobak.

– Det finns fortfarande åtgärder som rekommenderas i WHO:s tobakskonvention och som ännu inte genomförts i Sverige, bland annat förbud mot tobaksskyltning på för-

Mer än hälften av befolkningen i åldrarna 16–84 år i Sverige har övervikt (36 procent) eller fetma (15 procent). Siffrorna gäller 2016.

Andelen med övervikt eller fetma har ökat under åren 2006–2016.

Källa: Folkhälsomyndigheten, Hälsa på lika villkor.

säljningsställena. Så mer finns att göra där samtidigt som tobaksområdet kan vara en förebild för policyåtgärder när det gäller bland annat kost och fysisk aktivitet, säger han.

– Kanske vore exempelvis en sockerskatt ett effektivt sätt att dämpa bruket av sötade produkter? Förslaget om slopad moms på frukt och grönt är ett annat exempel på hälsofrämjande åtgärder som är viktiga att diskutera vidare. – I samhällsplaneringen måste vi också bli bättre på att bygga på ett sätt som främjar fysisk aktivitet.

DOKTORN SKA FRÅGA

Mats Lambe anser också att de som arbetar inom hälso- och sjukvården har ett särskilt ansvar för att föra ut den senaste kunskapen om prevention, både till individerna och till beslutsfattarna.

– Vi inom hälso- och sjukvården har stora möjligheter att bidra, både genom att delta i samhällsdebatten och i mötet med patienterna, säger han.

– Inte minst är det viktigt att vi läkare frågar patienterna om tobaksbruk, alkohol och andra levnadsvanor och dokumenterar denna information. Vi vet att doktorns ord faktiskt väger ganska tungt. Om vi inte frågar kan det verka som att svaret inte är så viktigt.

För att vårdens preventiva arbete ska fungera räcker det dock inte att ha samtal om levnadsvanor och dokumentera, framhåller han. Det måste också finnas stöd och hjälp att erbjuda den som vill förändra sina levnadsvanor.

– Det handlar om sådant som tobaksavvänjning, fysisk aktivitet på recept och stöd till viktminskning. Sådana resurser börjar nu finnas på många håll och det är en mycket viktig utveckling som vi behöver driva vidare.

• Andelen kvinnliga dagligrökare har minskat med 9 procentenheter mellan åren 2004 och 2016, bland män är minskningen 6 procentenheter.

• 10 procent av kvinnorna och 8 procent av männen (16–84 år) röker dagligen (2016).

• 18 procent av männen och 3–4 procent av kvinnorna snusar dagligen. Totalt använder 19 procent tobak varje dag.

Källa: Folkhälsomyndigheten, Hälsa på lika villkor.

TEXT: HELENE WALLSKÄR
ILLUSTRATION: HEDDA GUMPERT

Rekommendationerna som ska förebygga cancer

World Cancer Research Fund, WCRF, har sammanfattat kunskapsinnehållet i den tredje expertrapporten i tio rekommendationer om att förebygga cancer:

• Håll en hälsosam vikt – BMI bör ligga mellan 18,5 och 24,9.

• Var fysiskt aktiv varje dag och träna fysiskt med måttlig intensitet i minst 150 minuter per vecka eller med hög intensitet i minst 75 minuter per vecka. Undvik stillasittande.

• Ät fiberrikt fullkorn, grönsaker, frukt och bönor. Dagskonsumtionen bör ligga på minst 30 gram fibrer och minst 400 gram frukt och grönsaker.

• Begränsa snabbmatsätande för att lättare hålla en hälsosam vikt.

• Om du äter rött kött, ät högst tre portioner, sammanlagt 350–500 gram, per vecka. Ät mycket lite, om ens något, processat kött.

• Drick begränsat med sötade drycker för att hålla en hälsosam vikt.

• Begränsa alkoholkonsumtionen. För att förebygga cancer är det bästa att inte dricka någon alkohol alls.

• Använd inte kosttillskott för att förebygga cancer.

• Kvinnor bör om möjligt amma sina barn.

• Följ rekommendationerna ovan så långt möjligt även om du får en cancerdiagnos.

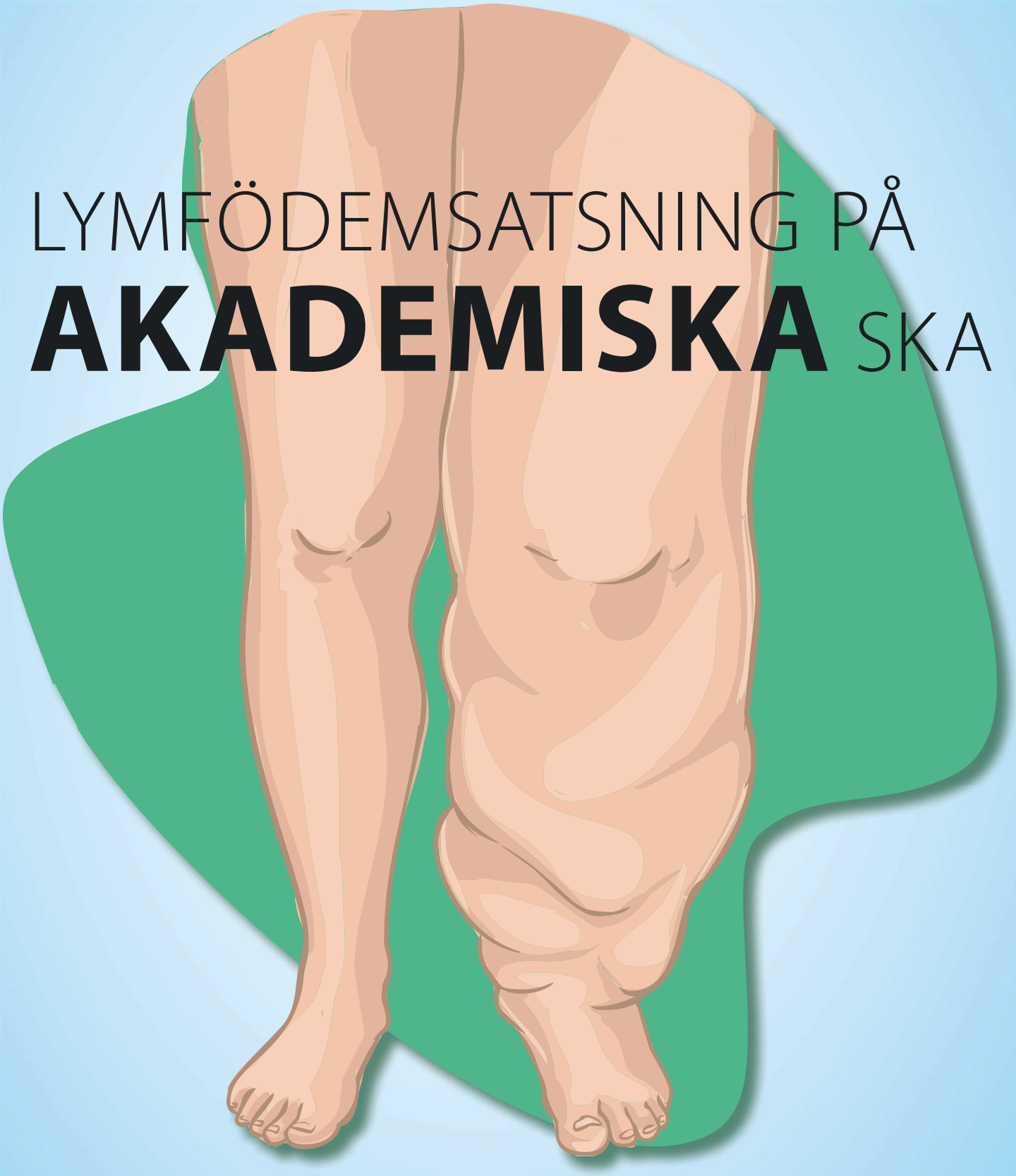
Europeiska kodexen mot cancer

Grunden för det svenska cancerpreventiva arbetet, bland annat inom ramen för RCC, är den europeiska kodexen mot cancer. Kodexen bygger på analyser från WHO-organet International Agency for Research on Cancer, IARC.

När det gäller vikt, fysisk aktivitet, mat- och dryckesval samt amning ger den europeiska kodexen samma råd som WCRF-rekommendationerna ovan (förutom att kosttillskott inte tas upp i kodexen). Dessutom tar kodexen även upp de övriga levnadsvanor som har stark påverkan på cancerrisken.

Råd 1 och 2 är därför att inte röka eller använda någon annan tobak och att skapa rökfria hem och arbetsplatser.

Den europeiska kodexen innehåller också råd om sunda solvanor, cancerogena ämnen i arbetsmiljön, radon i bostäder, begränsad användning av hormoner mot klimakteriebesvär, vaccination mot HPV och hepatit B samt om att delta i screeningprogram.



LYMFÖDEMSATSNING PÅ **AKADEMISKA** SKA

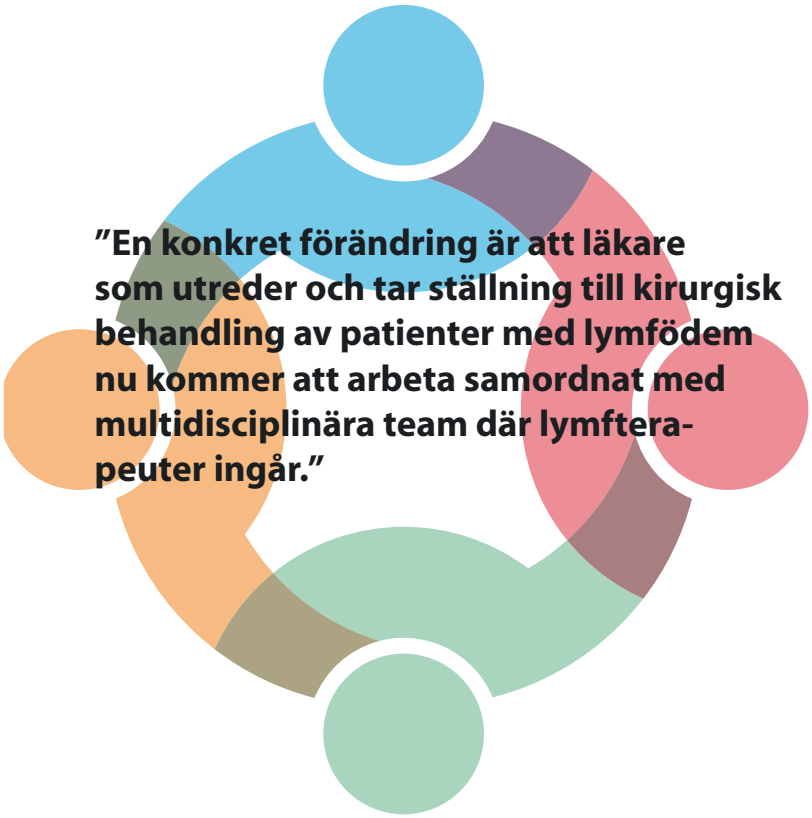
GE BÄTTRE PREVENTION OCH SAMLAD VÅRD

Akademiska sjukhuset tar ett samlat grepp om patienter med lymfödem. I satsningen ingår bland annat screening av riskgrupper, förbättrad patientinformation och inrättande av multidisciplinära team. Förändringen är ett led i arbetet för en förbättrad cancerrehabilitering i Region Uppsala.

Syftet med lymfödemsatsningen är framförallt att patienterna ska känna sig tryggare genom att tidigt få information om symtom och vart man ska vända sig vid känningar.

–Vi stärker också omhändertagandet genom att samla kompetens på mottagningen där patienterna erbjuds bedömning och råd om behandlingsalternativ av multidisciplinära team, säger Maria Rydevik Mani, plastikkirurg på Akademiska sjukhuset, specialiserad inom bröstcancerrekonstruktion och lymfödem och en av initiativtagarna.

Lymfödem innebär att lymfvätska dämts upp och omvandlas till fett som leder till en kraftig svullnad som både kan vara smärtsam och begränsa rörligheten. Det är en relativt vanlig komplikation efter bröstcancerkirurgi och strålning i de fall där man tagit bort lymfkörtlar i armhålan. Lymfödem kan även uppstå i armar eller ben efter



”En konkret förändring är att läkare som utreder och tar ställning till kirurgisk behandling av patienter med lymfödem nu kommer att arbeta samordnat med multidisciplinära team där lymfterapeuter ingår.”

Akademiska sjukhuset stärker omhändertagandet av patienter med lymfödem. ”Patienterna ska få råd och behandling av multidisciplinära team”, säger Maria Rydevik Mani, plastikkirurg och en av initiativtagarna till satsningen. Foto: Staffan Claesson

exempelvis behandling för malignt melanom, gynekologisk cancer eller trauman.

BÄTTRE INFORMATION TILL PATIENTER

Behovet av mer samlad kompetens och stärkt information till patientgruppen uppdagades härom året i samband med en översyn av vården för patienter med bröstcancer, den största patientgruppen när det gäller lymfödem.

– En konkret förändring är att läkare som utreder och tar ställning till kirurgisk behandling av patienter med lymfödem nu kommer att arbeta samordnat med multidisciplinära team där lymfterapeuter ingår. Detta för att stärka och effektivisera vården av dessa patienter, berättar Maria Rydevik Mani.

Satsningen ligger i linje med sjukhusets uppdrag att bygga upp en samlad specialiserad rehabilitering och utveckla cancerrehabiliteringen för patienter i Uppsala. (Se artikel här intill.)

Under det gångna året har flera arbetsgrupper med medlemmar från olika yrkeskategorier och verksamhetsområden vid sjukhuset arbetat parallellt inför denna lymfödemsatsning. Grupperna har fokuserat på olika områden såsom lymfödemprevention vid cancerbehandling, urval av patienter som bör screenas, patientinformation, mikrokirurgiska ingrepp och forskningsprojekt. Även patientföreningar har deltagit i arbetet.

NY SKONSAMMARE BEHANDLING

Som komplement till traditionell behandling med kompressionsstrumpor eller fettsugning erbjuder Akademiska sjukhuset från och med i år en ny, mer skonsam behandling som syftar till att återskapa funktionen i lymfsystemet. Metoden, så kallad lymfaticovenös bypass, är etablerad på flera håll i världen och innebär att plastikkirurgen gör en koppling från de skadade lymfbanorna till mycket små vener så att lymfan kan passera förbi stoppet.

Målgruppen för behandlingen är i första hand personer med lymfödem i armar eller ben efter cancerbehandling, där lymfkörtlar opererats bort och/eller strålats. Ett kriterium är att lymfsystemet inte är helt skadat.

– Utöver potentiell lindring av besvär innebär ingreppet en chans att patienterna kan återfå en del funktion i lymfsystemet. Det är en klar fördel att behandlingen kan ges inom ramen för dagkirurgi och på sikt utan att patienten behöver sövas, säger Maria Rydevik Mani.

REHABILITERING EFTER BEHANDLING

För kvinnor som behandlats för lymfödem som uppstått i samband med bröstcancerkirurgi innebär lymfödemsatsningen att läkare knyts till verksamheten vid lymfödemmottagningen som medicinskt ansvarig, vilket ger en bättre/snabbare/säkrare väg för återkoppling vid förändringar eller försämringar av lymfödemet. Tidigare bestod rehabiliteringen i att behandling utfördes av lymfterapeuter efter remiss från läkare, med begränsade möjligheter till deltagande i den medicinska utvecklingen.

LYMFÖDEMSATSNINGEN I KORTHET:

• Screening av patienter som riskerar att utveckla lymfödem.

• Bättre och tydligare tidig information om symtom och vart man ska vända sig när man får känningar.

• Bedömning och förslag på behandling (traditionell eller mikrokirurgi) av multidisciplinära team.

• Webbsida för patienter med lymfödem.

• Regelbundna informationsträffar som hålls av lymfterapeuterna kvällstid i samarbete med patientorganisationer.

ELISABETH TYSK, PRESSCHEF AKADEMISKA SJUKHUSET,
ELISABETH.TYSK@AKADEMISKA.SE

Bra för patienten – bra för vården

Pamorelin (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad. Det avlastar såväl patienten som vården. 6 av 10 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vill behandlas två gånger per år, istället för fyra.[1]

Referens 1. European Urology vol 67 (2015), 176-180.

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.
Pamorelin är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox och symtomlindring vid endometrios. Pamorelin 22,5 mg är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar.
Rekommenderade doser för 3,75 mg triptorelin: 1 injektionsflaska en gång i månaden, för 11,25 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var tolfte vecka, för 22,5 mg triptorelin: 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymtomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Försiktighet bör iakttas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2017-07-10. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Tel. +46 8 451 60 00, Färögatan 33, S-164 51 Kista, SWEDEN

IPSEN
Innovation for patient care

TRI-SE-000038

”Om cancerrehabilitering ska fungera väl krävs en helhetssyn på patientens situation”, säger Fatane Salehi, projektledare på Akademiska sjukhuset som nu satsar på att förbättra rehabilitering genom ökad samordning av olika insatser. Foto: Elisabeth Tysk

Mer samordnade rehabiliteringsinsatser, bättre grepp om resursutnyttjande och förbättrad patientinformation. Det var utgångspunkten för en stor kartläggning av cancerrehabiliteringen i Region Uppsala som inleddes 2015. Arbetet har bland annat resulterat i en mer sammanhållen behandling och rehabilitering för patienter med bäckenproblematik, lymfödem och behov av stöd inom sexuell hälsa.

Ökad samordning ska förbättra **cancerrehabiliteringen** i Uppsala

Personer med cancer får inte bli sina diagnoser. För att rehabiliteringen ska bli bra och bidra till mesta möjliga livskvalitet måste man beakta patientens hela livssituation och vardagsliv, även de anhörigas kapacitet att stötta och egna behov av rehabilitering. Det har varit ledstjärnan i arbetet, säger Fanate Salehi, projektledare för cancerrehabilitering på Akademiska sjukhuset.

Hon betonar att en mer sammanhållen behandling och rehabilitering inte ska tolkas som att verksamheten samlas fysiskt i gemensamma lokaler.

– Det handlar snarare om att strukturera om arbetet och utnyttja befintliga resurser smartare för patientens och dennes närståendes bästa. En annan viktig del är att bygga upp kunskap om befintliga och nya behandlingar, bland annat genom forskning, samt att säkerställa att kunskap och information sprids till personal, patienter och anhöriga, framhåller Fatane Salehi.

MULTIDISCIPLINÄRA TEAM PÅ KLINIKERNA

Hon lyfter fram tre områden på Akademiska där man genomfört förändringar och arbetar mer samordnat och patientcentrerat: bäckenproblematik (samarbete mellan kvinnokliniken och kirurgen), sexuell hälsa och lymfödem (Se artikel här intill). I omhändertagande och vård av dessa patienter arbetar personalen numera i multidisciplinära behandlingsteam ute på klinikerna där rehabilitering är en integrerad del och patienterna inkluderas i processerna, i linje med sjukhusets övergripande strategi för kvalitetsutveckling, så kallad värdebaserad vård.

Inom verksamhetsområde Rehabiliteringsmedicin och smärtcentrum finns idag ett kunskapscentrum för rehabilitering. Dessutom finns planer på att etablera ett centrum för cancerrehabilitering inom verksamhetsområdet med en särskild enhet för mycket avancerad rehabilitering. Enheten ska bemannas av ett multiprofessionellt team där såväl onkologer som experter inom rehabiliteringsmedicin ingår. Det skulle enligt Fatane Salehi bli det första i sitt slag i Sverige.

– Tanken är att enheten ska fokusera på sjukhusgemensamma grupper med komplexa rehabiliteringsbehov. Man ska till exempel kunna ge stöd vid utskrivning från slutenvård, ge råd till patienter och anhöriga och arbeta med patient- och anhöriginflytande, men även arbeta med utbildning, konsultuppdrag internt och externt samt forskning och utveckling.

STÄRKT EXTERNT SAMARBETE

Flera projekt har också initierats för att stärka Akademiska sjukhusets samverkan med externa aktörer som erbjuder cancerrehabilitering såsom till exempel primärvården, Uppsala kommun, Regionalt Cancercentrum i Örebro och Uppsala, patientföreningar, Arbetsförmedlingen, Försäkringskassan, trossamfund och skolor.

– Det handlar bland annat om att utveckla och sprida kunskap om värdeskapande system och processer samt att utifrån detta ta fram nya former för koordinering operativt. Målet är både att inspirera och fånga in/tillvarata idéer till förbättringar och utveckling inom rehabilitering, säger Fatane Salehi.

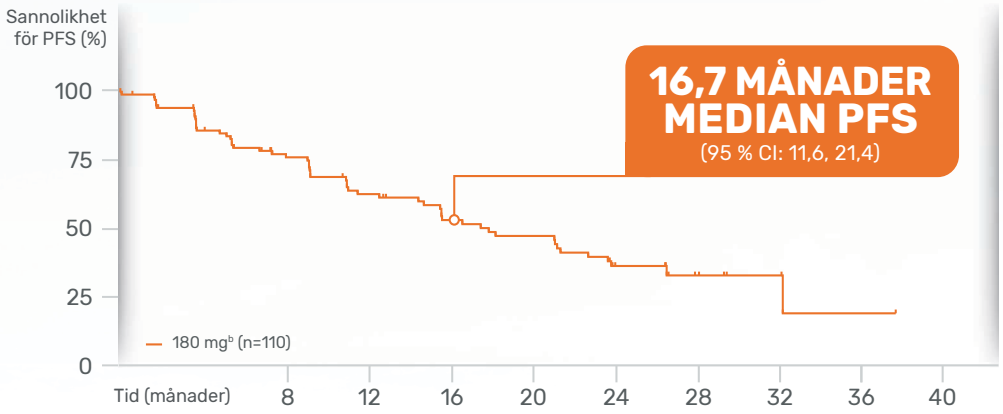
ELISABETH TYSK, PRESSCHEF
AKADEMISKA SJUKHUSET,
ELISABETH.TYSK@AKADEMISKA.SE

NY ALK-HÄMMARE

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare har behandlats med krizotinib.[1]

16,7 MÅNADERS PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD[1,2]



56 % av patienterna svarade på behandlingen[1]

67 % av patienterna med hjärnmetastaser vid baseline hade ett intrakraniellt behandlingssvar[1]

En tablett **en gång per dag,** med eller utan mat[1]

Ytterligare resultat: Den totala överlevnaden var 34,1 månader i median (CI: 27,7-NR) för patienter behandlade med 180 mg. I den tvåarmade registreringsgrundande ALTA-studien behandlades 222 patienter med 180 mg eller 90 mg dagligen. ALTA-studien var inte designad för att möjliggöra statistisk jämförelse mellan de olika doserna.[3]

Referenser: 1. Alunbrig Produktresumé www.fass.se. **2.** Huber RM, et al. J Clin Oncol 2018:36(suppl) (abstract 384). **3.** Kim DW, et al. J Clin Oncol 35:2490-2498.

▼ 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) tablett, L01XE43, Rx, EF. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig finns i tre styrkor som innehåller 30 mg, 90 mg och 180 mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (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. **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:** Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförslutning, förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé november 2018.

SE/ALU/1118/0021

Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00.

ALUNBRIG®
BRIGATINIB

Myelom, AML, KML, KLL och lymfom

huvudteman på 2018 års upplaga av Karolinska Hematology Seminar

Den sextonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar hölls på Rånäs slott den 13–14 september 2018. Ett 40-tal deltagare från Sverige, Finland och Estland bjöds på uppdaterande föreläsningar av internationella experter på bland annat myelom, KML, KLL, AML och diffust storcelligt B-cells-lymfom. Programmet innehöll även en ”special topic”-föreläsning om forskningsfusk. Moderator var Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet.

Professor Ola Landgren, chef för Myeloma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, fokuserade sin föreläsning på betydelsen av minimal residual disease (MRD) vid multipelt myelom. Han betonade att man med modern behandling kan uppnå MRD-negativitet både hos nydiagnostiserade och recidiverande/refraktära (r/r) myelompatienter och att MRD-status har stor prognostisk betydelse. Men tillgången till moderna läkemedel och terapikombinationer, liksom patienters kostnader för dessa, varierar tyvärr kraftigt mellan olika länder och regioner.

I en nyligen publicerad översiktsartikel[1] har Ola Landgren och medarbetare sammanfattat resultaten från flera studier som bland annat visar att MRD-negativitet (MRD 10^{-5} respektive MRD 10^{-6}) kan uppnås även för äldre nydiagnostiserade myelompatienter som inte kan transplanteras, och även för patienter med r/r myelom. Han hänvisade också till en studie med CAR-T-cells-terapi mot BCMA (B-cell maturation antigen) till 43 patienter med sena stadier av r/r myelom[2]. Alla de 16 patienter som svarade på

Ola Landgren förutspådde att MRD-analyser i betydligt större utsträckning kommer att användas för att styra behandlingen av myelom och att terapin vid återfall kommer att sättas in allt tidigare.

behandlingen och som var möjliga att testa med MRD 10^{-6}-analys var MRD-negativa! Dessa patienter hade en progressionsfri överlevnad (median-PFS) på 17,7 månader, jämfört med den genomsnittliga som var 11,8 månader.

MRD-ANALYSER FÖR ATT STYRA BEHANDLINGEN

Flera metaanalyser[3,4] har visat att MRD-negativitet minskar risken för sjukdomsprogression med cirka 50 procent. Ola Landgren gav exempel på hur MRD-analyser kan användas för att styra behandlingen vid olika former av myelom. För nydiagnostiserade patienter ger man vid hans klinik initialt en kombination av tre läkemedel (exempelvis carfilzomib, lenalidomid och dexametason). De som uppnår MRD 10^{-6}-negativitet kan (om de är kandidatier för transplantation) därefter genomgå högdos melfalan autolog stamcellstransplantation (HDM-ASCT), följd av underhållsbehandling med exempelvis lenalidomid. Men de kan också välja att i den första remissionen efter kombinationsterapin samla och lagra stamceller för en eventuell framtida HDM-ASCT. De får då underhållsbehandling och följs kontinuerligt med MRD 10^{-6}-analyser.

De patienter som inte uppnår MRD 10^{-6}-negativitet men som kan transplanteras genomgår HDM-ASCT, följd av underhållsbehandling med exempelvis lenalidomid. Alternativt får de en ny kombinationsterapi med moderna läkemedel, och först därefter (om inte MRD 10^{-6}-negativitet har uppnåtts) HDM-ASCT följd av underhållsbehandling. Patienter som inte bedöms klara av en stamcellstransplantation får underhållsbehandling direkt efter den initiala terapin, och kontinuerlig uppföljning med MRD-analyser styr intensiteten av den fortsatta läkemedelsbehandlingen.

Ola Landgren gav flera exempel på forskningsresultat som stöder de intensiva ansträngningarna för att uppnå MRD 10^{-6}-negativitet. Att MRD är en mycket viktig prognostisk faktor visas bland annat av de slutliga resultaten av IFM2009 Trail (presenterad på ASH 2017)[5], där MRD analyserades hos 269 patienter med åtminstone mycket bra partiell remission (VGPR). Den progressionsfria överlevnaden för patienter som inte uppnådde MRD 10^{-6}-negativitet var 29 månader, medan median-PFS efter 55 månader inte hade nåtts för de patienter som var MRD 10^{-6}-negativa.

Det viktiga var också att och inte hur MRD 10^{-6}-negativitet uppnåddes. PFS var likartad för de som var MRD-negativa, oavsett om de hade transplanterats eller inte. MRD-negativitet var också förenad med längre PFS i de båda cytogenetiska grupperna (högrisk respektive standardrisk). Patienter med hög cytogenetisk risk som blev MRD-negativa hade signifikant bättre PFS än standardriskpatienter som var MRD-positiva. Forskarnas slutsats var att MRD kan (eller till och med bör) betraktas som en ny surrogat-biomarkör för utvärdering av kliniska prövningar och att MRD 10^{-6} är en optimal brytpunkt för att förutspå progressionsfri överlevnad och total överlevnad (OS).

Ola Landgren betonade att myelom-sjukdomens genetiska landskap är mycket komplext där mer än hundra gener kan vara muterade, och varje patient har redan vid diagnosen flera parallella myelom-subkloner som är olika känsliga för behandlingen. Det understryker vikten av att den initiala kombinationsterapin leder till MRD-negativitet i syfte att minska risken för att de mer svårbehandlade subklonerna överlever och orsakar återfall.

NÄR STARTA BEHANDLING VID ÅTERFALL?

Ola Landgren konstaterade att definitionerna av såväl recidiverande/refraktära myelom som progressiv sjukdom är tämligen gamla, och det finns inga fastställda kriterier för när en ny behandlingsomgång ska sättas in. Nu sker det vanligen när vissa laboratorievärden försämras och/eller när symtom uppkommer. Återfallsterapin brukar påga kortare tid än behandlingen av nydiagnostiserade patienter.

MRD-positivitet är (än så länge) inte ett etablerat kriterium för återfall, men Ola Landgren presenterade en behandlingsmodell där kombinationsbehandling sätts in direkt när MRD 10^{-6}-negativa patienter under pågående underhållsbehandling övergår till att bli MRD-positiva. Om ingen extra behandling ges är den kliniska erfarenheten att patienten utvecklar symtom och generellt försämrade laboratorievärden inom 3–18 månader efter övergången till MRD-positivitet. Ola Landgren nämnde också att det pågår en fas II-studie där sex cykler av antikroppen daratumumab ges under sex månader som tillägg till underhållsbehandling med lenalidomid, detta i syfte att patienter som övergått från MRD-negativitet till MRD-positivitet åter ska bli MRD 10^{-6}-negativa.

Hur kommer den framtida behandlingen av myelom att utvecklas? Ola Landgren förutspådde att behandlingen kommer att sättas in allt tidigare, att kombinationsterapi med fyra istället för tre läkemedel introduceras, samt att CAR-T-cells-terapi kommer att få ökad användning mot de allra svåraste formerna. Alltmer känsliga och lättillgängliga MRD-analyser utvecklas, och dessa kommer att användas i betydligt högre utsträckning i den kliniska vardagen för att styra myelombehandlingen.

BEHANDLING AV KML

Professor Jane Apperley, Hammersmith Hospital, London, gav en uppdatering av behandlingen av kronisk myeloisk leukemi (KML), som ju är en av de hematologiska sjukdomar där behandlingen har förbättrats allra mest under de senaste årtiondena.

Jane Apperley refererade en tysk studie över hur överlevnaden i KML har förändrats. Mellan år 1983 och 1994, då busulfan och hydroxyurea var huvudsakliga behandlingar, var fem-års-överlevnaden mellan 38 och 46 procent. Mellan 1995 och 2001, då interferonbehandling eller transplantation dominerade, var motsvarande siffra 63 procent. Tack vare introduktionen av tyrosinkinashämmaren imitinib ökade fem-års-överlevnaden mellan år 2002 och 2010 till 91 procent, och den har sedan dess fortsatt att stiga, delvis beroende på att flera generationer tyrosinkinashämmare (TKI) har utvecklats.

Det finns numera flera TKI som är godkända som första linjens behandling vid KML, och Jane Apperley konstaterade att en stor andel av patienterna under lång tid står kvar på det läkemedel som sattes in initialt. Data från studien IRIS visar att 47 procent av patienterna står kvar på imatinib

Jane Apperley konstaterade att chansen för patienter med kronisk myeloisk leukemi att uppnå en sådan stabil remission att man kan påbörja ett försök med behandlingsupphåll är större för dem som behandlats med andra istället för första generationen tyrosinkinashämmare.

efter tio års behandling, och i den tyska CML IV-studien var motsvarande andel hela 62 procent. Data från ENESTnd visar att 53–55 procent av patienterna står kvar på nilotinib efter sex år, och enligt DASASION använder 61 procent fortfarande dasatinib efter fem år. Detta tyder på att de olika TKI-läkemedlen är effektiva och tolereras ganska väl.

På senare år har man alltmer uppmärksammat en del allvarliga biverkningar orsakade av andra generationens TKI (2G TKI), bland annat pulmonell hypertension, tromboemboliska komplikationer och pankreatit. Behandling med 2G TKI som första linjens terapi är dock enligt Jane Apperley motiverat vid KML med högre risk, exempelvis till yngre patienter och till dem som har flera kromosomala abnormaliteter.

Vid intolerans mot eller otillräcklig effekt av imatinib ges vanligen nilotinib eller dasatinib. Som tredje linjens terapi ges exempelvis bosutinib eller ponatinib. Jane Apperley refererade en undersökning[6] som visade att ponatinibs effektivitet är betydligt bättre när det ges som tredje linjens behandling än som fjärde linjens terapi. Andelen patienter med komplett cytogenetisk respons (CCyR) var 56 respektive 37 procent, och den två-åriga progressionsfria överlevnaden var 75 procent när ponatinib gavs som tredje linjens behandling, jämfört med 63 procent när det gavs som fjärde linjens terapi.

AVBRYTANDE AV TKI-BEHANDLING

Det har gjorts ett flertal studier där behandlingen med tyrosinkinashämmare har avbrutits hos KML-patienter som under lång tid varit i stabil remission. När man värderar sådana studier är det enligt Jane Apperley viktigt att analysera vilka kriterierna var för avbrytande av behandlingen och för att starta terapin igen. Hon refererade en meta-analys[7] av 15 sådana studier, omfattande 509 patienter som alla behandlades med imatinib och som en längre tid haft icke detekterbara nivåer av BCR-ABL (MR[4,5]).

Uppföljningstiden var två år. Under den tiden drabbades 51 procent av patienterna av molekylära återfall. Av dessa återfall inträffade 55 procent inom tre månader och 80 procent inom sex månader, men det förekom molekylära återfall så sent som 22 månader efter avbrytandet av behandlingen. När TKI-behandlingen startade igen uppnådde de allra flesta på nytt molekylär respons. Alla 509 patienter levde vid två-årsuppföljningen och bara en patient hade drabbats av blastkris. Forskarnas slutsats var att avbrytande av imatinib-behandling är möjlig för majoriteten av de patienter som under en längre tid varit i stabil molekylär remission.

Jane Apperley nämnde också undersökningar[8,9] som visar att chansen att nå en sådan stabil remission att man kan påbörja ett försök med behandlingsuppehåll är större för pa-

tienter som behandlas med andra istället för första generationens TKI. Dessutom är chansen att behålla remissionen (MR[4,5]) efter avbrytandet av behandlingen något större för de som behandlats med nilotinib eller dasatinib jämfört med de som fått imatinib.

TVÅ HUVUDFORMER AV KLL

Professor Emili Montserrat, University of Barcelona, talade om modern behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL), som är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna – ungefär fem personer per 100 000 invånare insjuknar varje år. Medianålder vid diagnosen är 72 år, män drabbas oftare än kvinnor och sjukdomen är ovanlig under 40 års ålder.

Medianöverlevnaden vid KLL är cirka tio år, men överlevnaden i de olika prognostiska subgrupperna varierar från mindre än två år upp till oavkortad, normal livslängd. Mellan tre och fem procent av KLL utvecklas till aggressiva lymfom. Emili Montserrat framhöll att det under senare år har skett stora framsteg i behandlingen av KLL men att det ännu inte är möjligt att helt bota sjukdomen.

KLL kan delas upp i två kliniska huvudformer: M-KLL (mutated KLL) som har god prognos och U-KLL (unmutated KLL) som har sämre prognos. M-KLL karaktäriseras av mutationer i IGHV (immunoglobulin heavy-chain variable region gene), är T-cells-beroende och CD5- och CD27-positiva. Vid U-KLL, som är T-cells-oberoende, är inte IGHV muterad men tumörcellerna har däremot genetiska lesioner och mutationer som del17p/TP53, NOTCH1 och SF3B1.

Enligt en studie[10] är medianöverlevnaden i M-KLL 293 månader medan den är mindre än hälften, 117 månader, vid U-KLL. Emili Montserrat påpekade att betydelsen av olika biomarkörer och prognostiska faktorer varierar, bland annat beroende på vilken typ av behandling som ges.

INDIKATIONER FÖR BEHANDLING

Emili Montserrat listade en rad symtom vid KLL som gör att behandling är indicerad: svår trötthet, feber, nattsvettningar, viktnedgång, förstoring av lymfkörtlar eller organ som orsakar lokala problem, anemi eller trombocytopeni, hypogammaglobulinemi förenad med upprepade infektioner, fördubblat lymfocytantal på mindre än 12 månader samt manifestationer utanför blod, benmärg och lymfatiska organ – i exempelvis huden, CNS, njurarna eller lungorna.

Enbart förekomst av vissa biomarkörer, exempelvis del17p/ TP53- och NOTCH1-mutationer, är däremot enligt Emili Montserrat inte indikation för behandling, inte heller hypogammaglobulinemi som inte medför ökat antal infektioner. Han betonade (liksom Ola Landgren i sin myelomföreläsning) vikten av att behandlingen leder till MRD-negativitet och hänvisade till ett par studier[11,12] som visar

Enligt Emili Montserrat har de nya selektiva läkemedlen inneburit ett genombrott i behandlingen mot kronisk lymfatisk leukemi, men de kan inte ersätta utan bör snarare kombineras med kemoimmunoterapi.

NY INDIKATION!

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Tafinlar® + Mekinist® – ny indikation för adjuvant behandling av melanom

Som adjuvant behandling minskade Tafinlar® + Mekinist® risken för återfall eller död med 53% jämfört med placebo*,1,2

*HR 0,47 (95% CI 0,39-0,58); p-värde $1,53\times10^{-14}$

Kontakta oss på medinfo.se@novartis.com om du vill veta mer.

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

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:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-08-27.

Mekinist® (trametinib) Rx, F, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-08-27.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.

Referenser: 1. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib for Stage III BRAF V600E/K– Mutant Melanoma. New England Journal of Medicine. 2017. **2.** Tafinlar produktresumé, 2018-08-27, www.fass.se.

NOVARTIS Novartis Sverige AB. Box 1150, 183 11 Täby.
Tel 08-732 32 00. Fax 08-732 32 01. www.novartis.se

SE1810898914

Magnus Björkholm och Ola Landgren i samspråk under en lunch på hematologiseminariet på Rånäs slott.

starkt samband mellan MRD-status och överlevnad, såväl PFS som OS.

Fludarabin/cyklofosfamid/rituximab (FCR) är en vanlig terapikombination vid behandlingskrävande KLL. Emili Montserrat varnade dock för alltför frekvent användning av FCR. Den behandlingsrelaterade mortaliteten är cirka två procent, och risken för sekundära maligniteter som MDS/AML är mellan en och två procent (något som även kan ha samband med tidigare behandling och naturalförloppet vid KLL). Fördelarna med FCR har framför allt observerats bland yngre patienter (under 60–70 år) med M-KLL (som har mutationer i IGVH men inga TP53-avvikelser) och som har god kondition och låg komorbiditet.

Enligt Emili Montserrat är de flesta KLL-patienter av dessa skäl (exempelvis hög ålder och samtidiga sjukdomar) inte lämpliga för FCR, och en tredjedel av de som får behandlingen behöver dosreduktion. Han nämnde att en studie[13] visat att endast 36 procent av de KLL-patienter som får vård vid akademiska institutioner uppfyller kliniska prövningskriterier för att få FCR-terapi.

NYA SELEKTIVA KLL-LÄKEMEDEL

På senare år har det utvecklats en rad nya, selektiva läkemedel mot KLL. Ett av de första var ibrutinib, som hämmar enzymet Brutons tyrosinkinas (BTK). Ibrutinib är numera godkänt både som monoterapi vid tidigare obehandlad KLL och som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab till patienter som har fått minst en tidigare behandling.

Emili Montserrat refererade uppdaterade resultat från en femårsuppföljning[14] där ibrutinib använts som monoterapi både till 31 tidigare obehandlade patienter och till 101 patienter med recidiverande/refraktär KLL. Den progressionsfria överlevnaden efter fem år var 92 procent för de tidigare obehandlade patienterna och 44 procent i gruppen med r/r-KLL. Bland r/r-patienterna var median-PFS för de med del(11q) 51 månader, för de med del(17p) 26 månader och för de med U-KLL (icke muterad IGHV) 43 månader.

Forskarnas slutsats var att ibrutinib har god och långvarig effekt även vid vissa högriskformer av KLL, men att överlevnaden var sämre för r/r-patienter med del(17p) och för dem som tidigare hade fått flera terapier. Biverkningarna ansågs acceptabla; exempelvis var behandlingsbegränsande biverkningar som neutropeni och trombocytopeni av grad 3–4 mest frekventa under det första året och minskade efterhand.

Emili Montserrat nämnde dock att behandling med ibritunib även innebär flera begränsningar. Terapin måste avbrytas hos ungefär 30 procent av patienterna på grund av toxicitet, sjukdomsprogress eller transformation till Richters syndrom (framför allt hos patienter som tidigare fått andra behandlingar). Ibrutinib-behandlingen måste ges kontinuerligt, och en förhållandevis liten andel av patien-

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET[3]

Vid första linjens behandling av follikulärt lymfom kan du göra mer för din patient. Den indikationsgrundande GALLIUM-studien visar att patienter som fick Gazyvaro®▼(obinutuzumab) i kombination med kemoterapi följt av underhållsbehandling, minskade risken för sjukdomsprogression, återfall eller död (PFS) med 34 % jämfört med de patienter som behandlades med rituximab i kombination med kemoterapi följt av underhålls-behandling, (3 års PFS estimat, 80 % vs 73,3 %, HR=0,66; 95% KI: 0,51–0,85, p=0,0012)[1,2].

GAZYVARO®
obinutuzumab

Referenser: 1. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma, N Engl J Med 2017;377:1331-44. **2.** Gazyvaro produktresumé, FASS.se **3.** http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-(Gazyvaro)-follikulärt-lymfom-180518.pdf

MabThera® (rituximab), koncentrat för intravenös infusion, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-04-26. **Indikationer:** *Lymfom:* MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL):* Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi. **MabThera® (rituximab)** 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** *Lymfom:* MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera SC 1400 mg är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. **MabThera® (rituximab)** 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2017-08-04. **Indikationer (MabThera SC):** *Kronisk lymfastisk leukumi:* MabThera SC 1600 mg är indicerat för tidigare obehandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom i kombination med kemoterapi. **Kontraindikationer**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner, aktiva svåra infektioner eller allvarlig nedsättning av immunförsvaret. MabThera SC 1400 mg och MabThera SC 1600 mg är dessutom kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot hyaluronidas. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). Injektionsvätska 1400 mg (11,7 ml), lösning för subkutan injektion. Injektionsvätska 1600 mg (13,4 ml), lösning för subkutan injektion. För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2018-08-09. **Indikationer:** *KLL:* GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. *Follikulärt lymfom:* GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

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

SE/GAZ/0818/0016

David Linch sade att nya cytotoxiska antikroppar, checkpoint-inhibitorer och behandling med CAR-T-celler är exempel på olika former av immunterapi som kan komma att förbättra behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom.

terna uppnår komplett respons och MRD-negativitet. Läkemedlet är dessutom dyrt, något som tyvärr gäller många nya läkemedel och som är ett växande problem – Emili Montserrat använde uttrycket ”finansiell toxicitet”.

NYA TERAPIKOMBINATIONER

Ett sätt att försöka undvika ibrutinib-terapins begränsningar är bättre selektion av de patienter som är mest lämpade för ibrutinib-behandling. Emili Montserrat efterlyste också sätt att förutsäga resistens mot läkemedlet, exempelvis genom att analysera subklonala BTK- eller PLCY2-mutationer. För att uppnå högre andel komplett respons och MRD-negativitet kan man pröva kombinationer med (eller sekventiell behandling med) ibrutinib, kemoimmunoterapi (CIT) och läkemedel som PI3Kdelta-hämmaren idelalisib eller BCL2-hämmaren venetoklax.

Emili Montserrat summerade att de nya selektiva läkemedlen har inneburit ett genombrott i KLL-behandlingen, men han ansåg att de inte kan ersätta utan snarare bör kombineras med CIT. För unga patienter (under 60 år) och de som är i god form och inte har del(17p) är fortfarande FCR standardbehandling, medan ibrutinib är standardterapi för patienter med del(17p).

Men utvecklingen går snabbt, och Emili Montserrat förutspådde att kombinationsbehandling där ibrutinib ges i kombination med andra selektiva läkemedel och/eller monoklonala antikroppar kommer att bli allt vanligare. Han förordade också MRD-styrd behandling. För de allra svåraste KLL-fallen, som är refraktära mot all standardbehandling, kommer allogen stamcellstransplantation och behandling med CAR-T-celler att vara en möjlighet.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Professor David Linch, University College London, talade om behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), som utgör cirka en tredjedel av alla non-Hodgkin-lymfom (NHL). Liksom NHL-gruppen som helhet har incidencen av DLBCL ökat under de senaste årtiondena, framför allt hos personer över 70 år. Klassificeringen av DLBCL är komplicerad och har reviderats många gånger sedan 1950-talet; den senaste WHO-klassifikationen kom 2017. Molekylär profilering, analys av genuttryck och immunohistokemiska metoder får allt större betydelse för klassificeringen av lymfomen.

David Linch påpekade att DLBCL kan delas upp i två stora molekylära subgrupper beroende på hur B-cells-receptorn (BCR) aktiveras, vilket har betydelse för prognosen och svaret på behandlingen. Aktiverade B-cellslymfom (ABC-DLBCL) karaktäriseras av kronisk BCR-aktivering, medan vid germinal-center B-cellslymfom (GCB-DLBCL) är BCR-aktiveringen tonisk eller saknas helt.

I en studie[15] av 604 DLBCL-patienter över 59 år som behandlades med R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) konstaterades att

faktorer som var starkast kopplade till en försämrad överlevnad var hög ålder, höga nivåer av beta-2-mikroglobulin (B2M), överuttryck av genen Myc samt förekomst av ”double hit lymphomas” (det vill säga förändringar i både Myc och antingen BCL2- eller BCL6-genen). Mutationer i Myc, BCL2 och EZH2 är vanligare vid GCB-DLBCL än vid ABC-DLBCL, medan det motsatta gäller för mutationer i CD79B, PIM1, MYD88 och TNFA1P3. Förändringar i generna Card11, MLL2 och CREBP förekommer ungefär lika ofta i de båda huvudtyperna.

David Linch refererade en ny undersökning[16] där forskarna genom prover från 304 DLBCL-patienter kunde identifiera 98 kandidat-cancergener (därav 40 nya) och sammanlagt 158 ”cancerdrivande” faktorer. Varje patient hade i genomsnitt 17 olika genetiska abnormaliteter, och fem ”robusta” molekylära subtyper av DLBCL kunde identifieras.

MODERN BEHANDLING AV DLBCL

De framsteg som skett i behandlingen av DLBCL sedan 1970-talet beror enligt David Linch främst på förbättrad medicinsk kompetens och understödjande vård samt på introduktionen av den monoklonala antikroppen rituximab och ”räddande” högdos-terapier i kombination med stamcellstransplantation. Den konventionella cytostatikaterapin i sig har inte nämnvärt utvecklats, och det finns inte heller några klara bevis för att undersökningar med positronemissions-tomografi (PET) har bidragit till förbättrad överlevnad.

Tidigare behandlades DLBCL i stadium IA med enbart lokal radioterapi (RT), men numera ges i stället R-CHOP följd av RT. Eftersom man numera har tillgång till PET ansåg David Linch att det är möjligt att hoppa över RT för de patienter som uppnår komplett metabol respons. Han menade att även RT eller kirurgi med eller utan rituximab kan övervägas.

För DLBCL i stadium II–IV är fortfarande R-CHOP standardbehandling. För yngre patienter kan dock mer intensiv cytostatikaterapi vara motiverad. David Linch refererade en fas III-studie[17] med 379 tidigare obehandlade patienter mellan 18 och 59 år och vars sjukdom klassades som låg- till intermediär-risk-DLBCL. Standardterapi med R-CHOP jämfördes med R-ACVBP, det vill säga dos-intensifierad terapi med rituximab, doxorubicin, cyklofosfamid, vindesin, bleomycin och prednison.

Uppföljningen efter tre år visade klara överlevnadsfördelar för de patienter som fått R-ACVBP jämfört med de som fått R-CHOP. Den händelsefria överlevnaden (EFS) var 81 procent jämfört med 67 procent, den progressionsfria överlevnaden 87 procent respektive 73 procent och den totala överlevnaden var 92 procent jämfört med 84 procent. Men svåra biverkningar var också vanligare i R-ACVBP-gruppen (42 procent) än i R-CHOP-gruppen (15 procent).

David Linch uttryckte förvåning över att ovan nämnda studie inte fått större genomslag. Han menade att det av någon anledning finns en tendens att ignorera studier som visar att andra behandlingskombinationer kan vara överlägsna den väletablerade och inarbetade R-CHOP.

FRAMTIDA BEHANDLING AV DLBCL

Vilka förbättringar kan förväntas i framtiden? David Linch nämnde mer selektiva läkemedel som inhibitorer av BTK, PI3K, HDAC (histondeacetylas) och BCL2. Flera sådana läkemedel som visat sig effektiva mot vissa andra leukemi- och lymfomformer, exempelvis ibrutinib, idelalisib, panobinostat och venetoklax, har dock inte visat sig särskilt verkningsfulla mot DLBCL. I flera studier prövas nu kombinationer av icke-kemoterapeutiska läkemedel, men flera av dessa har stoppats på grund av livshotande biverkningar. Utveckling av läkemedel mot flera målmolekyler behövs, och David Linch efterlyste bland annat hämmare av ”super-onkogener” som c-myc.

Nya monoklonala antikroppar mot CD20 (exempelvis obinutuzumab och ofatumumab) har prövats mot olika former av DLBCL, men enligt David Linch har ännu ingen visat sig vara klart bättre än rituximab. Behandling med antikroppen blinatumomab, som varit framgångsrik mot B-cells-ALL, har inte haft särskilt god effekt mot DLBCL. Det pågår också fas II-prövningar med tilläggsbehandling med antikroppskonjugat som inotuzumab-ozogamicin, polatuzumab-vedotin och coltuximab-ravtansin. Vissa lovande resultat har rapporterats, men ännu saknas data om effekter på lång sikt.

Nya generationer av cytotoxiska antikroppar testas för närvarande i kliniska prövningar. Detsamma gäller checkpoint-blockad med PD1-hämmarna nivolomab och pembrolizumab, både som monoterapi och i kombination med andra checkpoint-inhibitorer och tillsammans med andra terapier. Det pågår också flera studier med olika former av CAR-T-cells-behandling mot de mest aggressiva formerna av DLBCL. Enligt David Linch finns skäl till optimism, även om resultaten hittills inte varit lika goda som exempelvis CAR-T-cells-terapi till barn med r/r ALL.

Ett annat angeläget område är förbättrad behandling av graft versus host disease (GVHD, transplantat-mot-värd-sjukdom). Målet är att uppnå detta utan att försämra transplantatets attack mot sjukdomen (GVL, graft-versus-leukemia). I augusti 2017 godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA ibrutinib för behandling av kronisk GVHD efter att en eller flera linjer av systemisk terapi misslyckats. Det pågår även försök med JAK-hämmare, AuroA-inhibitorer, Notch-blockad och antikroppar mot interleukiner för att minska GVHD.

NYA LÄKEMEDEL MOT AML

Professor Hartmut Döhner, Universitetet i Ulm, Tyskland, gav en uppdatering om akut myeloisk leukemi (AML). Det genomiska landskapet vid AML är (liksom vid flera andra hematologiska maligniteter) mycket komplext. Hartmut Döhner hänvisade till två omfattande undersökningar[18,19] där moderna genetiska analyser använts för att molekylärt klassificera AML och försöka använda olika genetiska förändringar som prognostiska markörer.

Under många årtionden var behandlingen mot AML så gott som oförändrad, men under senare år har det skett en mycket snabb utveckling av nya läkemedel. Hartmut Döhner visade en tabell[20] med ett 50-tal substanser mot AML

som håller på att testas, och sedan förra året har fem nya läkemedel godkänts av FDA i USA. Tyvärr har dock flera studier inneburit en del besvikelser, exempelvis har vissa substanser visat sig öka den tidiga mortaliteten.

Ungefär en tredjedel av AML-patienterna har mutationer i receptorn FLT3, som är en typ av tyrosinkinasreceptor. De flesta av dessa mutationer är så kallade internal tandem duplications, FLT3-ITD, som är förenade med sämre prognos. Läkemedlet midostaurin, som är en multikinashämmare, godkändes av EMA i september 2017 som tilläggsbehandling till AML-patienter med FLT3-mutationer. Midostaurin hämmar bland annat FLT3- och KIT-kinas samt PDGFR (platelet-derived growth factor-receptor) och VEGFR2 (vascular endothelial growt factor-receptor 2). Midostaurin är indicerat i kombination med standard daunorubicin- och cytarabininduktion och konsolidering med högdos cytarabin samt som monoterapi vid efterföljande underhållsbehandling.

Hartmut Döhner refererade studier[21] som visat att midostaurin som tilläggsbehandling förbättrar överlevnaden hos nydiagnostiserade patienter med FLT3-mutation och även hos sådana patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation i sin första kompletta remission. Vissa positiva resultat har också rapporterats med de nyare FLT3-hämmarna quizartinib och gilteritinib. Det har påbörjats en jämförande studie där multikinashämmaren midostaurin eller den mer selektiva hämmaren gilteritinib ges som tillägg till kemoterapi till AML-patienter med FLT3-mutation. Sammanlagt 768 patienter ingår i studien, däribland några från Stockholm, Uppsala och Lund.

Mutationer i generna som ger upphov till enzymerna isocitratdehydrogenas 1 och 2, IDH1 och IDH2, är andra mål för läkemedelsutvecklingen. Sådana mutationer anses aktivera onkometaboliten 2-hydroxyglutarat (2-HG) som driver på cancerutveckling. I juli 2018 godkände FDA i USA läkemedlet ivosidenib för behandling av vuxna patienter med r/r AML med konstaterad IDH1-mutation, och i augusti godkände FDA substansen enasidenib för behandling av r/r AML-patienter med IDH2-mutation. Dessa läkemedel testas nu ytterligare i flera kliniska fas III-studier.

CYTARABIN OCH DAUNORUBICIN I LIPOSOMER

I början av 1970-talet utvecklades 7 + 3-protokollet för cytarabin och antracyklin-substansen daunorubicin, som fortfarande är standard-induktionsbehandling vid AML. Det har nu kommit en ny beredningsform för cytarabin och daunorubicin, CPX-351 (Vyxeos), som alltså innehåller samma substanser som den traditionella 7 + 3-regimen. Men till skillnad från denna levereras läkemedlen inte separat utan tillsammans i speciella enheter uppbyggda av små liposomer (100 nanometer i diameter!) som likt ett cellmembran avgränsar innehållet.

Hartmut Döhner framhöll att jämfört med standardterapi så har behandling med den nya beredningsformen för cytarabin och daunorubicin (XPX-351) visat sig förlänga överlevnaden hos patienter med akut myeloisk leukemi.

XTD170635E 10.2017

Långtidsdata bekräftar att Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression och signifikant minskar risken för död jämfört med placebo hos patienter med mCRPC.[1,2]

Xtandi®
enzalutamid

A targeted approach in mCRPC[2]

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017:71(2):151–54. **2.** Xtandi® SPC 2017.

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

Dessa liposombehållare kan samtidigt avge cytarabin och daunorubicin i ett optimalt molarförhållande, 5:1, vilket anses ge synergieffekter, längre exponering för läkemedlen och även vara skonsammare. CPX-351 godkändes av FDA år 2017 och av EMA i augusti 2018 för behandling av vuxna med nydiagnostiserad terapirelaterad akut myeloisk leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterade förändringar (AML-MRC).

Hartmut Döhner refererade resultaten från en fas III-studie[22] där CPX-351 jämfördes med den traditionella 7 + 3-regimen hos 309 patienter (60–75 år) med nydiagnostiserad högrisk sekundär AML. Den totala remissionsfrekvensen var 47,7 procent respektive 33,3 procent. Medianöverlevnaden var 9,5 månader för XPX-351-gruppen jämfört med 6 månader i 7 + 3-gruppen. Även den tidiga mortaliteten var lägre för CPX-351-patienterna, 5,9 procent inom 30 dagar och 13,7 procent efter 60 dagar, jämfört med 10,6 procent och 21,2 procent för de som fick 7 + 3. Biverkningarna var likartade mellan grupperna.

Forskarnas slutsats var att behandling med CPX-351 är förenad med signifikant längre överlevnad jämfört med konventionell 7 + 3-terapi hos äldre patienter med nydiagnostiserad sekundär AML. Det pågår nu också liknande jämförande studier av dessa behandlingsregimer till patienter mellan 18 och 60 år och som har andra former av AML.

KOMBINATIONER MED AZACITIDIN

Hartmut Döhner konstaterade att lågdos-cytarabin (LDAC) och det hypometylerande läkemedlet azacitidin är en möjlighet för äldre och sköra AML-patienter som inte tål den intensiva induktionsterapin. Han refererade en färsk undersökning[23] som visat att azacitidin, jämfört med standardbehandling (CCR, conventional care regimens) förlängde överlevnaden hos AML-patienter som hade mutationer i TP53. Patienterna i AZA-gruppen hade en medianöverlevnad på 7,2 månader jämfört med 2,4 månader i CCR-gruppen.

För patienter som inte kan komma i fråga för intensiv kemoterapi testas nu också hypometylerande substanser som azacitidin och decitabin i kombination med flera andra typer av läkemedel, exempelvis topoisomeras II-hämmaren vasoroxin och BCL2-hämmaren venetoklax.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVI utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och AbbVie.

REFERENSER:

1. Landgren O et al. Semin Hematol 2018; 55(1): 44-50

2. Raje N et al. ASCO 2018

3. Landgren O et al. Bone Marrow Transplantation 2016; 51, 1565-8

4. Munshi N et al. JAMA Oncology 2017

5. Avet-Loissau H et al. ASH 2017, abstract 435, Blood 2017; 130: 435

6. Levy MY et al. ASH 2015, abstract 1588.

7. Campiotti L et al. Eur J Cancer 2017; 77: 48-56

8. Cortes JE et al. J Clin Oncol 2016; 34(20): 2333-40

9. Tantravahi SK et al. Curr Hematol Malig Rep 2017; 12(5): 495-505

10. Hamblin TJ et al. Blood 1999; 94: 1848-54

11. Bötcher S et al. J Clin Oncol 2012; 30: 980-8

12. Strati P et al. Blood 2014; 123(24): 3727-32

13. Sharman JF et al. ASH Blod 2014, 124: 338

14. O´Brien S et al. Blood 2018: blood-2017-10-810044

15. Kuhnl D et al. Annals Oncol 2017; 28: 1540-6

16. Chapuy B et al. Nature Medicine 2018; 24: 679-90

17. Récher C et al. Lancet 2011; 378 (9806): 1858-67

18. Papaemmanuil E et al. N Engl J Med 2016; 374(23): 2209-21

19. Döhner H et al. Blood 2017; 129(4): 424-47

20. Döhner H et al. N Engl J Med 2015; 373: 1136-52

21. Stone R et al. N Engl J Med 2017; 377(5): 454-64

22. Lancet JE et al. J Clin Oncol 2018 Sep 10; 36(26): 2684-92

23. Döhner H et al. Leukemia (accepted for publication)

24. Sudbœ J et al. Lancet 2005; 366: 1359-66

25. Lancet 2013 Aug 31; 382(9894): 744

▼ **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.**

Subventioneras endast för:

1) **behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.**

2) **behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.**

Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *Risk för krampanfall:* Försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampanfall öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:* Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi. PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras. *Nedsatt njurfunktion:* Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. *Kraftigt nedsatt leverfunktion:* En ökad halveringstid för läkemedlet har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion kan öka. *Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:* Fas 3 studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertension. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter. *Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:* För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. *Användning med kemoterapi:* Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel; en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. *Hjälpämnen:* Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. *Överkänslighetsreaktioner:* Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid. **Biverkningar:** *Sammanfattning av säkerhetsprofilen:* De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,5 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter. *Tabellsammanfattning av biverkningar:* Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion
** Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfall: I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (< 0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I AFFIRM-studien upplevde 7 av 800 behandlade patienter (0,9 %) som fått kemoterapi ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampanfall inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampanfall. I PREVAIL studien upplevde en patient (0,1 %) av 871kemoterapinaiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1 %) som fick placebo, ett krampanfall. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8 %) kemoterapinaiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3 %), ett krampanfall. I en enarmad studie avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingslängd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från in vitro-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Rapportering av misstänkta biverkningar:* Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2017-09. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Forskningsfusk inom medicinsk vetenskap

Anders Ekbom konstaterade att bland annat ”management by fear” och få externa kontakter är karakteristiskt för ”dysfunktionella forskargrupper” som ägnat sig åt forskningsfusk.

”Forskningsfusk inom medicinen” var titeln på årets ”special topic”-föreläsning. Det är ju ett allvarligt ämne, men reflexionerna av föreläsaren Anders Ekbom, senior professor vid Karolinska Institutet, var även underhållande.

Anders Ekbom konstaterade att forskningsfusk inte är något nytt. Självaste Gregor Mendel (1822–1884), kallad ”genetikens fader”, ”förbättrade” sina resultat när de inte blev som han önskade. Det dröjde dock cirka hundra år innan forskarsamhället förstod att en del av de resultat som Gregor Mendel redovisade från sina experiment var alltför perfekta.

Karakteristiskt för forskningsfusk är enligt Anders Ekbom att man ”hjälper data på traven” – han har inte träffat på någon som fuskat på ett medvetet cyniskt sätt. Att någon erkänner forskningsfusk är också mycket ovanligt. Vanliga försvarsargument är istället ”Det är någon som vill komma åt mig”, ”Mina data blev stulna” och ”Om jag inte hade förlorat min dator skulle jag kunna bevisa att jag har rätt”.

Anders Ekbom betonade dock att forskningsfusk/”scientific misconduct” inte betraktas som ett brott i juridisk mening i Sverige och övriga Europa. I USA kan det dock vara kriminellt om fuskaren har fått forskningsanslag från federala myndigheter, och där finns alltså en möjlighet att ställa forskare inför domstol, men det händer mycket sällan.

År 2006 inträffade i Norge den omskrivna Sudbœ-affären, där den lovande och prisade forskaren Jon Sudbœ avslöjades med omfattande forskningsfusk. Det resulterade bland annat i att en artikel om sambandet mellan icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel och ökad risk för oral cancer som publicerades i Lancet år 2005[24] så småningom drogs tillbaka av tidskriften.

Anders Ekbom utsågs till att leda en kommission som skulle utreda forskningsfusket. Den bestod av tre forskare, två akademiska jurister/advokater och en administratör. Anders Ekbom sade att han från början var lite misstänksam gentemot advokater, men efterhand ändrade han sig och uppskattade särskilt den juridiska principen ”oskyldig tills man har bevisats skyldig”. Han var dock helt oförberedd på anstormningen från norska massmedier, som hade en tendens att ibland vända på ovan nämnda motto.

Utredningen visade bland annat att Jon Sudbœ hade lämnat oriktiga uppgifter om medförfattares bidrag till forsk-

ningen, bland annat när det gällde bedömningen av de histologiska preparaten. Jon Sudbœ skrev att alla prover hade granskats av fyra olika patologer som arbetade vid tre olika institutioner. Men det visade sig att ingen av patologerna hade sett allt material.

MEDFÖRFATTARES ANSVAR

Enligt rekommendationer från International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) och de så kallade Vancouver-reglerna ska en medförfattare: 1) aktivt bidra till forskningens utformning eller datainsamling eller analys och tolkning av data 2) bidra till utkast till artikel eller kritisk granskning av det intellektuellt viktiga innehållet och 3) godkänna den slutliga version som ska publiceras.

Kommissionen under ledning av Anders Ekbom kontaktade alla de 60 medförfattare som fanns med på Jon Sudbœs publikationer. Samtliga svarade, men det visade sig att 20 av dem aldrig hade hört talas om Vancouver-reglerna, 20 hävdade att de följde dem och 20 svarade något mittemellan. Samtliga institutioner som de 60 medförfattarna arbetade vid försäkrade att de ansluter sig till Vancouverrekommendationerna. Men enligt Anders Ekbom fanns det stora brister när det gällde utbildning, implementering och uppföljning av dessa regler. Institutionernas mångordiga

Magnus Björkholm var moderator för det sextonde Karolinska Hematology Seminar som samlade ett 40-tal deltagare från Sverige, Finland och Estland.

svar innehöll inte några konkreta uppgifter om vad man egentligen gjorde för att förankra reglerna hos sina medarbetare.

År 2013 lade ICMJE till ett fjärde kriterium till sina rekommendationer och Vancouver-reglerna, publicerat i Lancet 2013[25]. Där fastslås att medförfattare ska samtycka till och ta ansvar för alla aspekter av arbetet för att därigenom säkerställa att frågor relaterade till riktighet eller hederlighet för varje del av arbetet blir lämpligt undersökta och lösta.

Dessa regler lägger förmodligen ett större ansvar på medförfattare än vad de flesta forskare är medetna om, något som också avspeglades i diskussionen på seminariet. Anders Ekbom nämnde att debatten om dessa frågor i vårt land har aktualiserats framför allt i samband med Macchiarini-affären på Karolinska Institutet.

VAD KARAKTERISERAR FUSKANDE FORSKARGRUPPER?

Anders Ekbom redovisade också sina erfarenheter av en närmare granskning av tio skandinaviska forskargrupper som ägnat sig åt bedräglig forskning. Går det, trots att det statistiska underlaget är begränsat, att urskilja några gemensamma karakteristika för sådana ”dysfunktionella forskargrupper”?

Ja, enligt Anders Ekbom är exempelvis ”management by fear” mycket karakteristiskt, och det behöver inte bara vara ledaren som upprätthåller detta ”skräckvälde”. Dysfunktionella forskargrupper är också slutna sällskap med få externa kontakter (”Det är vi mot resten av världen!”), och så gott som alla kontakter utåt sker genom ledaren. Slående var också den totala avsaknaden av externa seminarier där gruppens forskning kunde diskuteras och kvalitetskontrolleras – enligt Anders Ekbom borde sådana återkommande seminarier vara obligatoriska.

En viss ”inavel” i gruppen är vanligt, till exempel att flera av medlemmarna är släkt med eller har nära privata relationer till varandra. Förakt för regler är också typiskt, och en majoritet av de granskade grupperna hade otillräckligt eller inget godkännande från etisk kommitté för sin forskning. Dessutom är det vanligt att det tidigare förekommit forskningsfusk inom gruppen och att visselblåsare (interna liksom externa) blivit dåligt behandlade.

HUR MOTVERKA FORSKNINGSFUSK?

Vad kan göras för att motverka forskningsfusk? Anders Ekbom ansåg att vi har alltför många forskare som har bristande ”själv-perception” och är alltför säkra på att de har rätt. En central del av forskarutbildningen måste därför vara att man lär sig att ifrågasätta det man gör och anstränga sig för att motbevisa sina hypoteser!

Enligt Anders Ekbom behövs inga fler regler, utan man kan följa de som redan finns (exempelvis Vancouver-rekommendationerna). Han förordade inrättandet av ett centralt organ för dessa frågor och att fall av forskningsfusk utreds på ett sätt som mer liknar en juridisk process. Men då är det också viktigt att man har möjlighet att överklaga till högre instans om man anser att man har behandlats orättvist.

Man måste också skapa bättre möjligheter för visselblåsare, men samtidigt kan man inte tillåta anonyma visselblåsare, eftersom det skulle öka risken för falska anklagelser. Viktigt är också att universiteten bygger upp en organisation för att hantera dessa frågor så att det finns en beredskap för hur man ska agera när fall av forskningsfusk uppdagas.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: **JAN TORBJÖRNSSON**

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar PDF

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

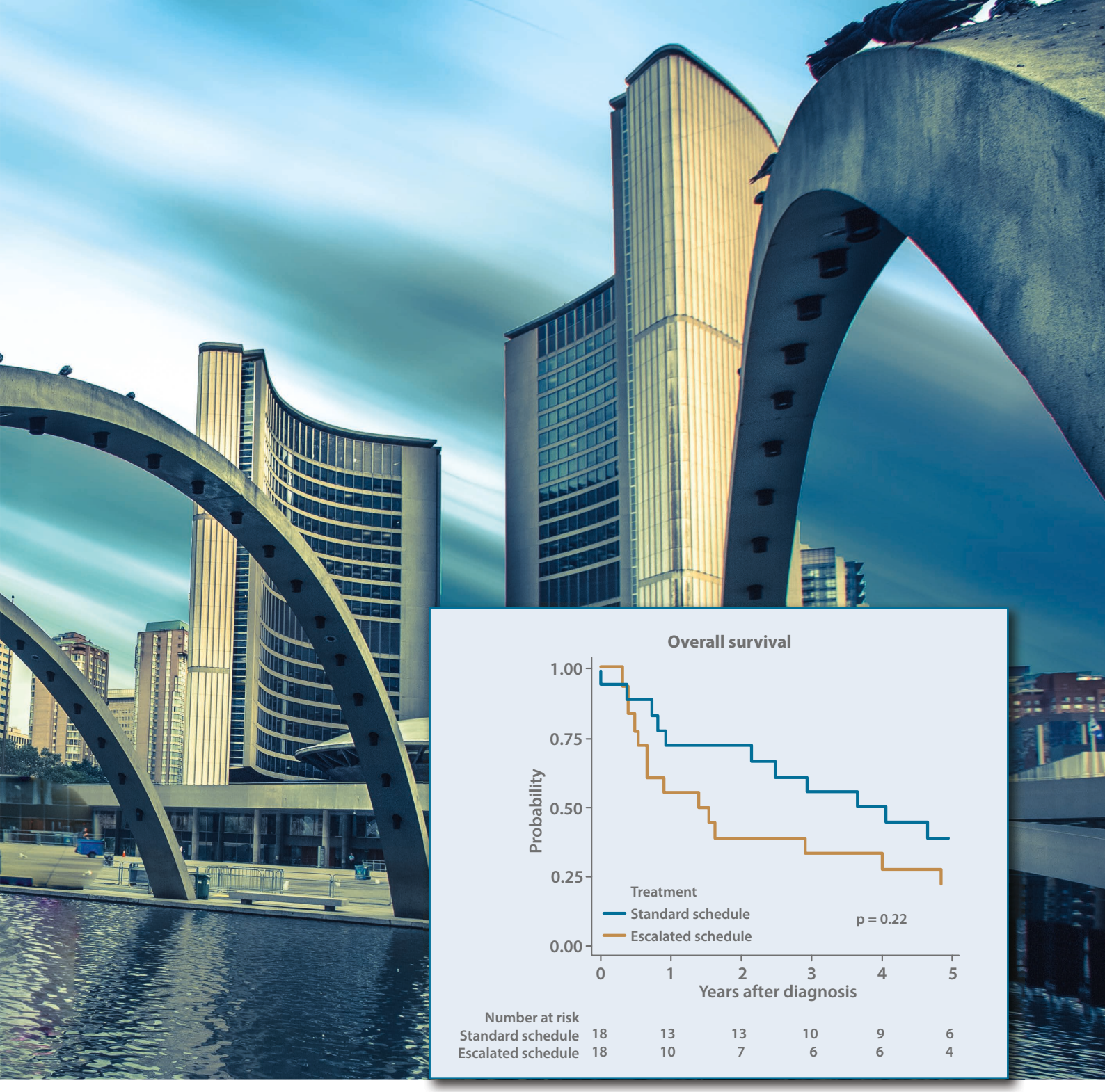
Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: info@onkologiisverige.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Positivt om icke småcellig lungcancer på IASLC:

SNABB UTVECKLING AV UNDERHÅLLSBEHANDLING

Årets ”världskongress om lungcancer”, IASLC, var nummer 18 i ordningen och arrangerades i Toronto. Under några intensiva dagar presenterades totalt 2 384 högkvalitativa arbeten. Ur ett svenskt perspektiv var kongressen välbesökt och data som presenterades vid mötet kommer sannolikt att få stor betydelse för hur vi handlägger våra patienter i framtiden. Det skriver **Michael Bergqvist**, **Stefan Bergström** och **Jonas Nilsson** vid Gävle sjukhus samt **Simon Ekman** vid Karolinska Universitetssjukhuset i en kort sammanfattning av den viktigaste nya kunskapen som presenterades på kongressen.

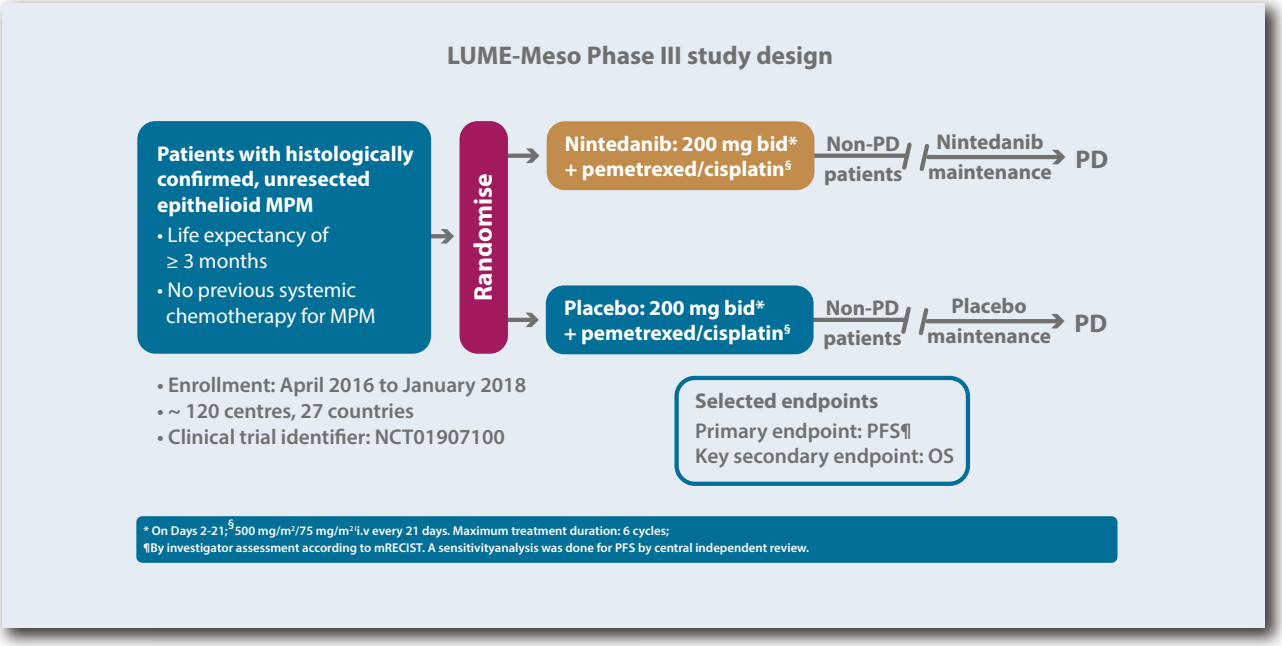


Figur 1. Överlevnad för patienter randomiserade till eskalerad strålbehandling (nedre kurvan) respektive konventionell behandling.

Ur ett svenskt perspektiv presenterade den svenska lungcancerstudiegruppen en randomiserad fas II-studie i vilken patienter med NSCLC stadium III, bra performance-status (0–1) samt en adekvat lungfunktion fick radiokemoterapi. De erhöll Cisplatin (75 mg/m2 d1) och Vinorelbine (25 mg/m2 d 1+8) var tredje vecka. Strålbehandlingen initierades samtidigt med andra cykeln. Patienterna randomiserades till 2 Gy dagligen, 5 dagar i veckan, total dos av 68 Gy (standardarm A). Den andra studiearmen (B) genomgick eskalerad terapi genom att de erhöll en extra fraktion av 2 Gy per vecka, totala behandlingstiden även här sju veckor och följdaktligen slutdos 84 Gy (dessa patienter screenades avseende dosbegränsningar till ryggmärgen, matstrupen och lungorna före inklusion). En förplanerad säkerhetsanalys påvisade ökad toxicitet och minskad överlevnad i den eskalerade studiearmen, och då studien terminerades på grund av detta hade trettiotvå patienter inkluderats. Progressionsfria överlevnaden (PFS) och totala överlevnaden (OS) var 11 respektive 17 månader i studiearm B medan motsvarande data för studiearm A var 28 respektive 45 månader (figur 1).

MESOTHELIOM

Scagliotti och kollegor presenterade en studie på Nintedanib som tillägg till



Figur 2. Randomiseringsschema för LUME-Meso-studien.

cytostatika som första linjens behandling av malignt pleuramesoteliom (PL02.09 - Nintedanib + Pemetrexed/Cisplatin in Patients with Unresectable MPM: Phase III Results from the LUME-Meso Trial). I denna studie studerades tillägget av Nintedanib.

Detta läkemedel interagerar med tyrosinkinaserna VEGFR 1–3, PDGFR α/β, FGFR 1–3, Src och Abl.

Totalt inkluderades 458 patienter och ingen skillnad förelåg i progressionsfri överlevnad mellan nintedanib och placebo (HR = 1,01, 95% CI: 0,79–1,30, p = 0,9). Median överlevnad var 14,4 vs. 16,1 månader (nintedanib vs. placebo) och författarna konkluderade att tillägget av nintedanib inte förlängde överlevnaden för denna patientgrupp.

CT-SCREENING

Harry J De Koning presenterade data från NELSON-studien. I denna studie visade författarna att män med hög risk för att utveckla lungcancer (mångåriga rökare) hade en 26 procents minskad risk att dö av lungcancer om de genomgick volymsbaserad datortomografi (CT)-screening och för kvinnor var risken ytterligare minskad.

Studien var uppbyggd enligt följande; 606 409 personer i åldern 50–74 år i Nederländerna och Belgien inkluderades. Studien var från början planerad att inkludera män med riskfaktorer för att utveckla lungcancer men kom även att inbegripa en andel kvinnor med samma frågeställning men den procentuella andelen män i studien utgjorde >80 %. Patienterna identifierades via nationella register och rekryteringen av patienter följde det upplägg som illustreras i figur 3.

Totalt randomiserades 15 792 individer och av dessa randomiserades 7 900 personer till kontrollundersökningar med CT och resterande utgjorde kontrollarmen (som ej genomgick någon radiologisk kontroll). Patienterna undersöktes med CT vid inklusion samt vid 1, 2, 4 och 6,5 år efter randomisering. Inkluderade patienter uppföljdes under en 10-årsperiod via centrala register avseende cancerdiagnostik, dödsdatum och dödsorsak.

Totalt genomfördes 29 736 CT-undersökningar och 9,1 % av deltagarna genomgick ytterligare CT-undersökning. Denna skedde inom två månader för att kontrollera aktuella lungnodulis volymfördubblingstid.

CT-undersökningarna detekterade 261 verifierade lungcancerfall i screening-studiearmen och av naturliga skäl förelåg majoriten av dessa i stadium I. Lungcancermortaliteten för patienter som inkluderades i screening-armen påvisade en signifikant överlevnadsskillnad (figur 4).

MAINTENANCE

En studie som ådrog sig stor uppmärksamhet var PACIFIC-studien. I denna inkluderades patienter enligt vad som visas i figur 5.

I denna studie inkluderades 713 patienter och man studerade tillägget av durvalumab (PD-L1-hämmare) som en form av underhålls (maintenance)-behandling efter att patienterna genomgått kurativt syftande radiokemobehandling för icke-resektabel stadium III, icke småcellig lungcancer (NSCLC).

Totalt behandlades 473 patienter med durvalumab och 236 patienter erhöll placebo. Median uppföljningstid var 25,2 månader och vid progress genomgick 41 % i studiearmen efterföljande behandlingar (second-line) medan motsvarande siffra för kontrollarmen var 54 %.

Durvalumab påvisade en signifikant förbättrad totalöverlevnad vid jämförelse med kontrollarmen (HR 0,68, CI, 0,469–0.997; P=0,00251) (Figur 5).

Progressionsfri överlevnad påvisade en median av 17,2 månader för studiearmen och 5,6 månader för kontrollarmen (HR 0,51, 95% CI, 0,41–0,63).

Gällande toxicitet rapporterade Antonia et al. att studiegruppen uppvisade 30,5 % grad 3/4 any-causality adverse events (AE) medan kontrollarmen uppvisade 26,1 %. Av de patienter som

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING? – BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

- MOVENTIG® (naloxegol) är en µ-opioid-receptor-antagonist som verkar perifert i magtarmkanalen utan att påverka smärtlindringen.[1*]
- MOVENTIG® tas som en daglig tablett under hela opioidbehandlingen.[1]
- MOVENTIG® kan användas tillsammans med alla opioider oavsett dos och administrationsform.[1]

REFERENSER:
1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, January 2018.

* 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
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: infose@kyowakirin.com |
www.kyowa-kirin.com

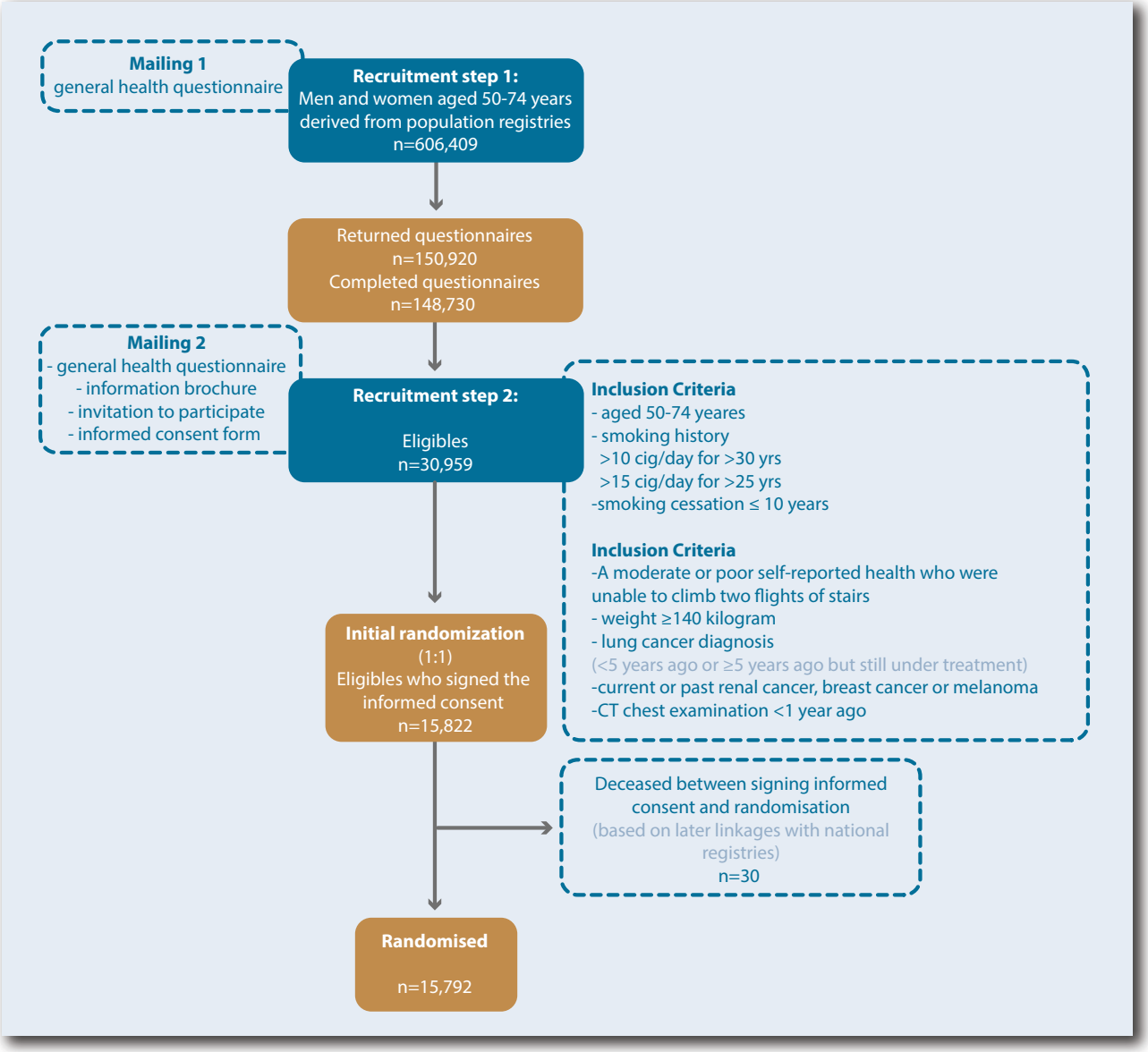
moventig® naloxegol

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

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 Jan 2018.

MOV031-1-MAJ2018SE



Figur 3. Flödesschema för NELSON-studien.

Lung cancer mortality rate ratio (95% CI)	Year 8	Year 9	Year 10
MALES	**0,75** P-0.015 (0.59-0.95)	**0,76** P-0.012 (0.60-0.95)	**0,74** P-0.003 (0.60-0.91)
FEMALES	**0,39** P-0.0037 (0.18-0.78)	**0,47** P-0.0069 (0.25-0.84)	**0,61** P-0.0543 (0.35-1.04)

Rand: 23-12-2003 – 06-07-2006
FU: 23-12-2003 – 31-12-2015
FU 94 % complete year 10

Figur 4. Reduktion av lungcancermortaliteten för patienter som inkluderades i NELSON-studien.

initierade behandling med durvalumab avbröt 15,4 % sekundärt till AEs.

Författarna konkluderade att man bör överväga att initiera behandling med durvalumab för denna patientkategori.

SMÅCELLIG LUNGCANCER

För patienter med småcellig lungcancer presenterade Liu et al (PL02.07 - IMpower 133: Primary PFS, OS and Safety in a PH1/3 Study of 1L Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide in Extensive-Stage SCLC) en randomiserad fas III-studie i vilken behandlingsnaiva patienter med extensive (spridd) småcellig lungcancer och med gott performance-status (0-1) initierade behand-

ÖVERLEVNADSVINST MED KYPROLIS®(carfilzomib) + DEXAMETASON JÄMFÖRT MED BORTEZOMIB + DEXAMETASON I DIREKT JÄMFÖRANDE STUDIE (ENDEAVOR)[1]

NT-RÅDET REKOMMENDERAR LANDSTINGEN ATT ANVÄNDA KYPROLIS® I KOMBINATION MED DEXAMETASON[3]

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom[1,2]

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt rekryterades och randomiserades 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer.

- **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons.**
  CR 12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd, (p<0,0005), ≥ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd, (p<0,0001)[2]
- **Fördubblad progressionsfri överlevnad.** Median PFS, 18,7 mån med Kd vs 9,4 mån med Vd, (p<0,0001)[2]
- **Signifikant längre överlevnad.** Median OS, 47,6 mån med Kd vs 40 mån med Vd, (p=0,01)[2]

- NT-rådet har gett Kyprolis® i kombination med dexametason en positiv rekommendation.
- NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett trepartsavtal som ger en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m^2, maxdos 123 mg.
- NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason.

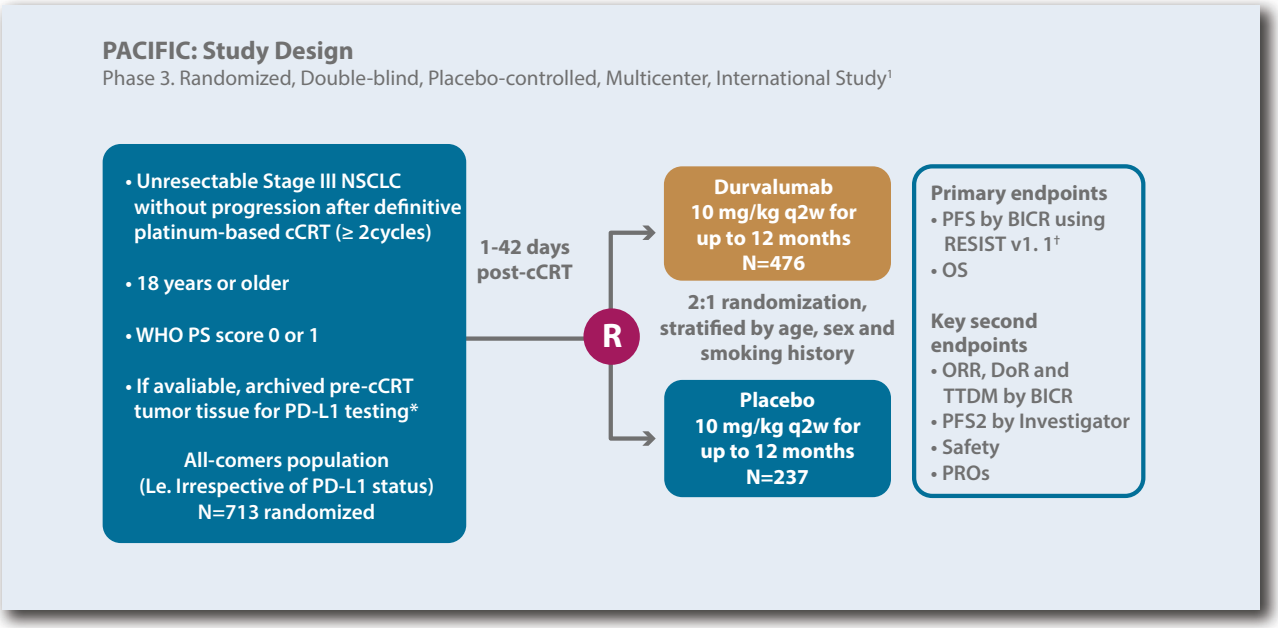
Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med ***antingen*** lenalidomid och dexametason eller ***enbart*** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen Sep 2018, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017; 18:1327-37 **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen Sep 2018, www.fass.se.
3) www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib- (Kyprolis)-170320.pdf

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

AMGEN® Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se

SWE-P-CARF-0418-063675



Figur 5. Studieupplägg/randomisering gällande PACIFIC-studien.

ling bestående av fyra 21-dagars cykler med carboplatin (AUC 5 d1) samt etoposide (100 mg/m2 d 1-3) och en randomisering mellan tillägg av PD-L1-hämmaren atezolizumab (1200 mg iv, d1) eller placebo, samt efterföljande maintenance med atezolizumab eller placebo.

Totalt randomiserades 201 patienter till tillägget med atezolizumab (studiearm A) och 202 patienter till placebogruppen (studiearm B). Median överlevnad var 12,3 månader i studiearm A och 10,3 månader i studiearm B (HR= 0,70 (CI): 0,54, 0,91; P=0,0069). Median progressionsfri överlevnad var 5,2 månader (studiearm A) och 4,3 månader (studiearm B) (HR 0,77 CI: 0,62, 0,96; P=0,017). Grad 3–4 behandlingsrelaterade AEs rapporterades i 56,6 % vs. 56,1 % av patienterna (den senare studiearm B) och författarna konkluderade att tillägget av atezolizumab kan utgöra en ny standardregim för denna patientgrupp.

ALK-INHIBITION

Gällande ALK-inhibition presenterades data från en randomiserad fas III-studie i vilken brigatinib jämfördes mot Crizotinib (PL02.03 - Brigatinib vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L). Brigatinib har tidigare visats vara effektiv för patienter som progredierat på crizotinib samt ha en god penetrans till CNS. I ALTA-1L-studien inkluderades patienter med stadium IIIB/IV, ALK TKI-naiva patienter enligt illustration här intill (figur 6).

Totalt inkluderades 275 patienter. Av de patienter som hade verifierade CNS-metastaser vid diagnos föreföll brigatinib ha en fördelaktig progressionsfri överlevnad, och progressionsfri överlevnad i hela patientgruppen var även till fördel för de patienter som behandlades med brigatinib.

Avseende toxicitet bedömde författarna att brigatinib tolererades väl, vanliga AEs grad ≥3 för Brigatinib utgjordes av: stigande CPK (16,2 %), ökat lipas (13,2 %) och förhöjt blodtryck (9,6 %). Motsvarande data för Crizotinib var: stigande ALT (9,5 %), AST (5,8 %), och lipas (5,1 %). Avseende interstitiell lungsjukdom påvisade data att patienter i brigatinib- behandlingsarmen utvecklade pneumoniter i 3,7 % av fallen; motsvarande data för crizotinib var 2,2 %.

SAMMANFATTNING

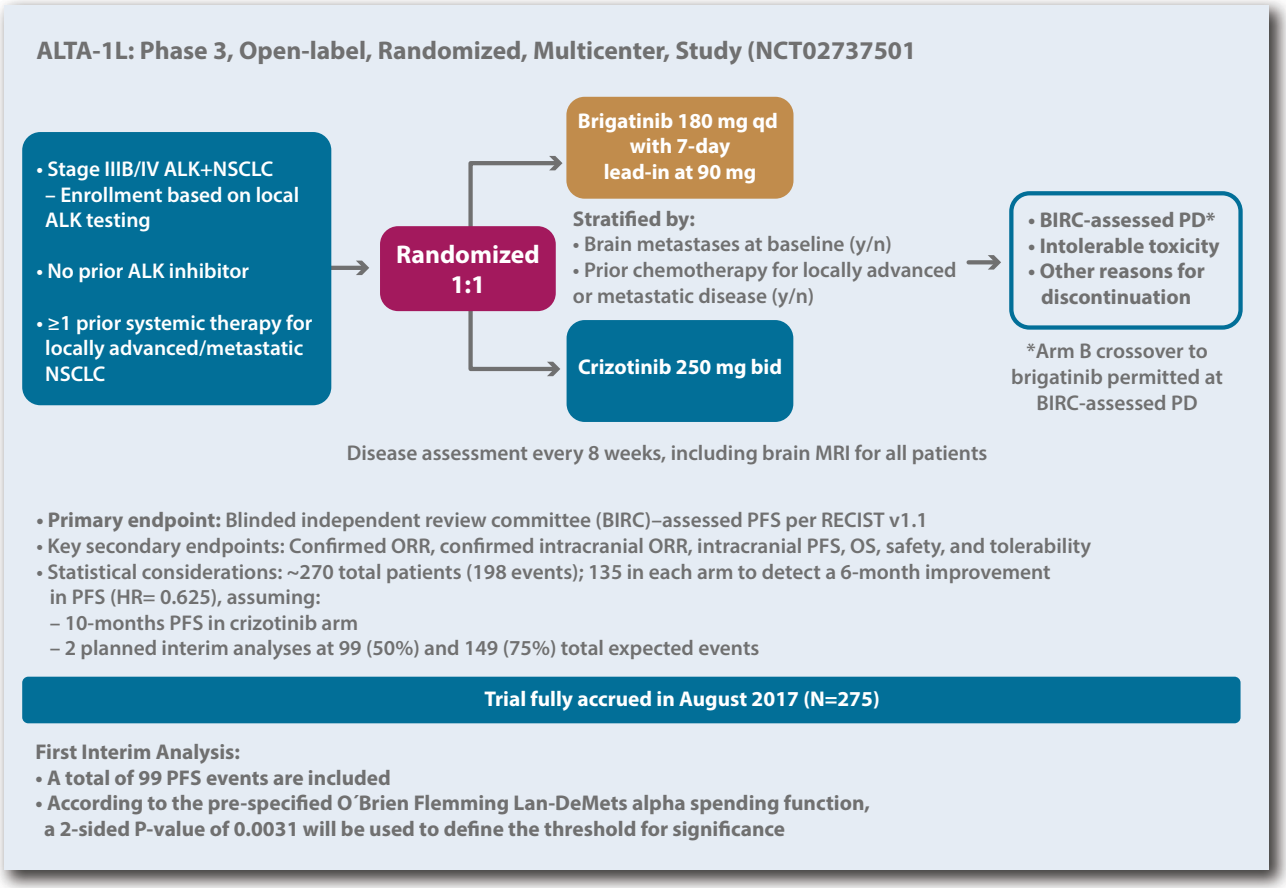
Årets ”världskongress för lungcancer” var välbesökt ur ett svenskt perspektiv och data som presenterades vid mötet kommer sannolikt att få en betydande påverkan på hur vi handlägger våra patienter i framtiden. Framförallt data gällande durvalumab och CT-screening kommer att diskuteras framöver och det ska bli spännande att se vilka data som presenteras vid kommande års motsvarande kongresser då utvecklingen inom området är snabb.

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, ADJUNGERAD PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE

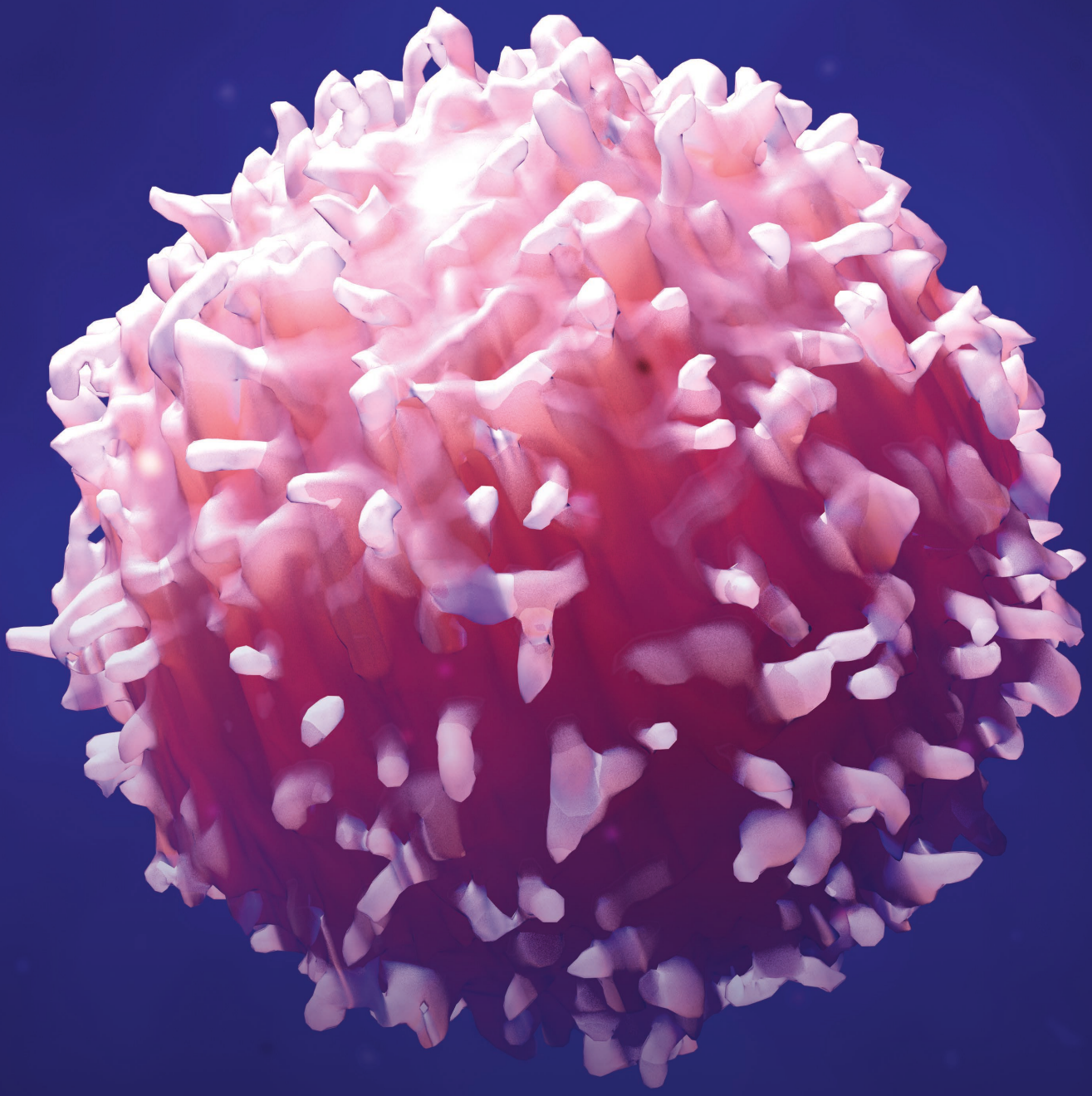
STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE

SIMON EKMAN, ÖVERLÄKARE TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET SOLNA, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SIMON.EKMAN@KI.SE



Figur 6. Studieupplägg/randomisering gällande ALTA-1L.



Nya kombinations-behandlingar gör att fler kan ha nytta av immun-antikroppar

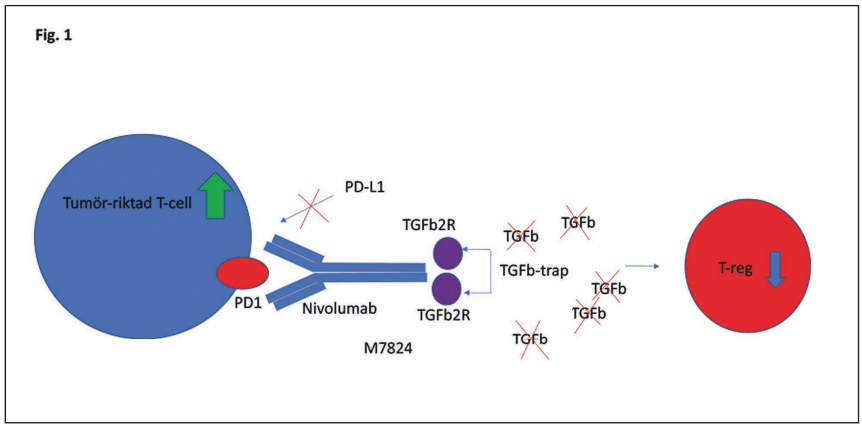
ASCO

Rapporteringen från det stora årliga ASCO-mötet domineras av resultat från fas III-studier. Mötet innehåller dock även andra typer av nyheter. En serie sessioner (Developmental Therapeutics) ägnas åt nya läkemedelskandidater som befinner sig i tidigare faser av utvecklingen. Särskild uppmärksamhet brukar ägnas läkemedel med nya verkningsmekanismer eller substanser som visar speciellt lovande resultat i fas I/II-studier.

Det skriver professor **Arne Östman** vid Karolinska Institutet och **Magnus Frödin**, Karolinska Institutet/NKS som här sammanfattar ett urval av presentationer från ”oral abstract”-sessionerna inom området Developmental Therapeutics. Urvalet behandlar immun-modulerande läkemedel, cell-terapier med T-celler, nya HER2-riktade antikroppar och en ny klass läkemedel som påverkar tumörers svar på syrebrist.

De nya immun-stimulerande antikropparna som aktiverar T-celler utgör tveklöst den mest positiva utvecklingen inom cancerläkemedelsområdet de senaste fem åren. Ett av många tecken på detta är årets Nobelpris till Jim Allison och Tasuku Honjo.

Välkända exempel är antikroppar riktade mot CTLA4, PD1 eller PD-LI som används i sena stadier av till exempel melanom, lungcancer, njurcancer, blåscancer och undergrupper av kolorektalcancer. Senaste åren har utvecklingen fortsatt med starka resultat bland annat från första-linjes kombinations-behandlingar med kemoterapi i lungcancer, positiva fas III-resultat från adjuvanta melanomstudier och lovande tidiga resultat i tidig lungcancer. [1,2,3]



Figur 1.
Kombinerad aktivering av tumör-riktade T-celler och blockering av regulatoriska T-celler: M7824 är ett multifunktionellt protein bestående av nivolumab och delar av TGFb-receptorer. Tillsammans kan denna molekyl samtidigt blockera PD1 och minska TGFbeta-signalering. Detta leder till ökad aktivitet av tumör-riktade T-celler (nivolumab) och minskad aktivitet av regulatoriska T-celler (TGFbeta-receptor-delen).

I anslutning till dessa fynd finns stort intresse att utveckla kombinationsbehandlingar som ökar andelen patienter som har nytta av immun-antikroppar. Avdelningen om nya immunaktiva läkemedelskandidater ägnade en särskild session åt substanser som verkar genom att blockera eller hämma immunreglerande cytokiner.

Modifierat IL-2: IL2 är en kraftfull stimulator av T-celler och är känd sedan tidigare som en av de först godkända immunmodulerande läkemedlen. NKTR-214 är en modifierad variant som hävdas bevara gynnsamma stimulatoriska effekter på T(killer)- och NK-celler, men som inte stimulerar de immun-bromsande Treg-cellerna[4].

Abstrakt 3006 presenterade första resultat från kliniska studier där NKTR-214 kombinerades med en T-cell-stimulerande antikropp (nivolumab). Studien redovisade resultat från cirka 100 patienter. Biverkningsmönstret var acceptabelt utan större ändringar än vid nivolumab-behandling enbart. Effekt-data är fortfarande tidiga, men den efterföljande diskussionen noterade tendenser till bättre resultat än vad som sågs i de ursprungliga tidiga studierna med enbart nivolumab.

Kombinerad PD-L1 och TGF-betablockad: TGFbeta är en multi-funktionell klass av hormon-liknande ämnen som bland annat uppvisar stark immun-hämmande effekt. Störd TGFbeta-signalering är beskriven i många tumörtyper, inklusive HPV-associerade tumörer som cervix- anal- och head/neck-cancer.

M7824 är en ”bi-specifik” antikropp som samtidigt blockerar PD-L1 och TGF-beta och som i djurmodeller uppvisat anti-tumoral effekt (Fig. 1)[5]. Abstrakt 3007 presenterade första kliniska data från en liten grupp på 17 fall med HPV-associerade tumörtyper. Immune-aktivering kunde påvisas och bland de 17 fallen uppvisades en ORR på 35 %. Baserat på dessa resultat har en fas II-studie startats.

MODIFIERADE T-CELLER

Behandling med infusion av tumör-dödande T-celler har en mer än 20 år lång experimentell historia. Sedan 2017 har denna behandlingsprincip nu tagit plats bland godkända behandlings-principer. En session på ASCO sammanfattade utvecklingen inom detta område och gav exempel från pågående studier.

T-cellsbehandlingar kan delas in i två huvudgrupper[6]. Gruppen med längst historia innefattar infusion av T-celler som isolerats från patientens tumör (TILs (tumor infiltrating lymphocytes)), och odlats ex vivo före infusion. Den andra huvud-principen innefattar återinfusion av genetiskt modifierade T-celler i patienter (CAR-T-cells).

CAR-T-celler: Två arbeten publicerade i NEJM har visat resultat med två liknande CAR-T-cell-preparationer, som var tillräckligt starka för att leda till godkännande av FDA och EMA[7,8]. De modifierade T-celler som användes var ombyggda för att särskilt känna igen celler som uttrycker CD19; ett ytprotein som uttrycks på alla B-cells-maligniteter. Studierna genomfördes på behandlings-refraktära B-cells-maligniteter och visade imponerande resultat inklusive 90 % 6-månaders överlevnad och 52 % 18-månadersöverlevnad[7,8]. Dessa nya behandlingar är nu godkända för behandling av ”diffuse large B-cell lymphoma”.

Abstract 3003 redovisade uppdateringar från den tidigare publicerade ZUMA1-studien som bekräftade att de goda effekterna kvarstod med längre uppföljningstid. Studien kunde också visa att effekter 3 månader efter behandlingsstart var starkt förknippat med långvarig nytta.

”Tumor infiltrating lymphocytes”: Angående TILs knyts stora förhoppningar till nya möjligheter att under ex vivo/cellodlings-fasen av T-cellsisolering kunna identifiera de T-celler som har största förmågan att döda tumörceller. Detta sker genom att isolera och expandera de T-celler som är riktade mot unika ”neo-antigen” som endast produceras av tumörceller. Denna princip bör öka effektivitet och minska biverkningar från T-celler som angriper frisk vävnad. Flera fallstudier enligt denna princip har presenterats de senaste åren[9,10].

ASCO-sessionen om TILs diskuterade en studie inom detta område (abstrakt 3004) som fokuserade på HPV-associerade tumörtyper. HPV-infektion är förknippat med produktion av särskilda virusproteiner, E6 och E7, och studien använde T-celler som anrikats för att visa aktivitet mot dessa proteiner. Bland en grupp på 18 fall av cervix-cancer noterades 2 CR, och ytterligare 3 PR.

Fortsatta studier är att vänta.

NYA HER-RIKTADE LÄKEMEDEL

HER2 är ett cellyteprotein som är överuttryckt i en under-

ORR = objektiv responsfrekvens, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, RCC = njurcellscancer, VEGF = vaskulär endotelial tillväxtfaktor

1. CABOMETYX® fass.se/produktresumé. **2.** 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 (cabozantinib) 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 cabozantinib, 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 cabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med cabozantinib. 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. Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med cabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med cabozantinib inleds. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av cabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med cabozantinib. Om möjligt ska behandling med cabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med cabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av cabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Proteinuri har observerats med cabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med cabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med cabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Cabozantinib 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 cabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Cabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med cabozantinib. 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 cabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar cabozantinib 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.

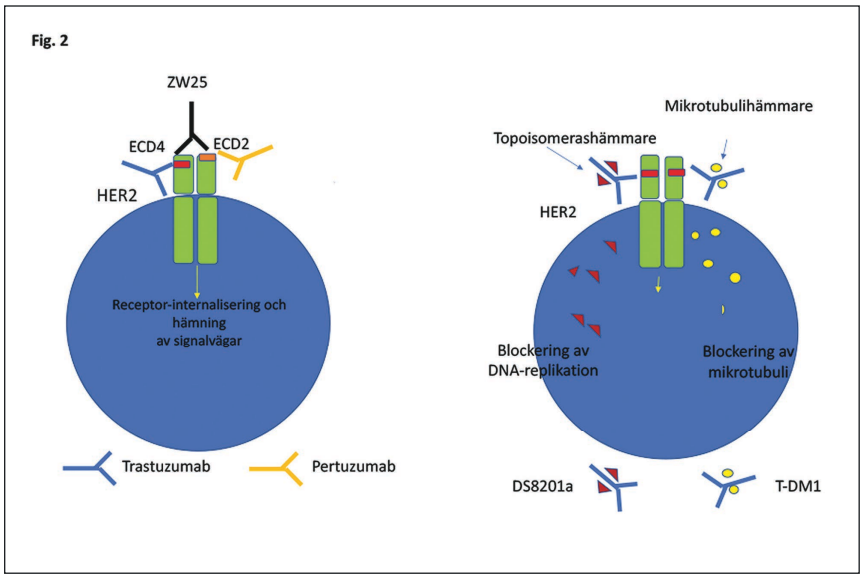
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2018-11-12. För ytterligare information samt 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-000076 November 2018



Figur 2.
Olika typer av HER2-riktade antikroppar. Trastuzumab binder till D2-delen av HER2 och Pertuzumab binder till D4-delen. Den nya antikroppen, ZW25, binder till båda dessa delar (vänster del av figuren). T-DM1 är ett antikropps-konjugat där trastuzumab är kopplat till en taxan-liknande substans medan den nya antikroppen DS8201a består av Trastuzumab kopplat till en topoisomeras-hämmare (höger del av figuren).

grupp av bröstcancer, och också i en andel av magcancer. Läkemedel riktade mot detta protein hör till de stora framgångarna inom cancer-läkemedelsutvecklingen under de sista 20 åren.

En av dessa antikroppar, trastuzumab används för adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Denna antikropp och en annan HER2-antikropp, pertuzimab, används även för behandling av spridd bröstcancer, där särskilt god effekt setts när de två läkemedlen används tillsammans. Ytterligare HER2-riktade läkemedel, godkända för bröstcancer, är en HER2-antikropp kopplad till cytostatika, trastuzumab-emtansine, och en små-molekyl, lapatinib, som stänger av signaleringsförmågan hos HER-2. Trastuzumab är också godkänd för spridd magcancer.

Årets ASCO-möte ägnade en särskild session åt nya HER2-riktade medel under utveckling (se Fig. 2).

Ny dubbel-riktad antikropp: ZW25 är en ny antikropp med särskilda egenskaper (abstrakt 2500). Denna antikropp kan samtidigt binda två olika ytor på HER 2 (Fig. 2). Enligt försök i cellmodeller leder detta till en mer effektiv nedbrytning av mål-proteinet och ökad anti-tumoral effekt. En första patientstudie rapporterades. Studien omfattade 42 fall, varav de flesta hade bröst- eller mag-cancer som tidigare behandlats med andra HER2-riktade läkemedel. Inga grad-4-biverkningar noterades. Bland 20 bröstcancerfall noterades 6 ”partial response” och 3 ”stable disease”. Bland de 13 magcancerfallen var motsvarande siffor 4 ”partial response” och 1 ”stable disease”.

En ny cytostatika-kopplad HER2-antikropp: DS8201a är HER2-antikropp kopplad till cytostatika (abstrakt 2501), och därför alltså ”nära släkting” till trastuzumab-emtansine (se Fig. 2). Särskilda egenskaper som framhävdes med det nya antikropps-konjugatet var mer effektiv cytostatika, och en högre ”laddning” av antikroppen med cytostatika. Tidigare resultat har presenterats i Lancet Oncology 2017[11]. Årets presentation fokuserade på effektdata. Bland HER2-amplifierade fall av spridd bröstcancer, som fått tidigare HER2-läkemedel, syntes ORR på cirka 50 % i en grupp på cirka 100 patienter. Biverkningsrapporteringen antydde kommande problem med 20 % ”serious TEAE”.

Fortsatta studier kommer att visa om dessa nya läkemedel förmår att hitta en produktiv plats i tidigare behandlingslinjer för etablerade HER2-läkemedel eller bland nya HER2-diagnoser.

HIF-RIKTADE LÄKEMEDEL

Inaktivering av tumörsupressorgenen VHL är den vanligaste genetiska förändringen i njurcancer. Den normala funktionen av VHL är reglering av cellers svar på syrebrist (hypoxi). Förlust av VHL leder till en uppreglering av flera gener som normalt induceras av syrebrist. Detta leder bland annat till ökad kärlbildning som bidrar till tumörväxt. Många av dessa effekter är beroende av transkriptionsfaktorer; HIFs (hypoxia-inducible factors).

Sammantaget har detta etablerat ett intresse för att utveckla inhibitorer till dessa transkriptionsfaktorer. Sådana substanser skulle även kunna ha effekter i andra tumörtyper där syrebrist bidrar till utveckling av mer aggressiva och behandlings-okänsliga tumörvarianter (Fig. 3).

Den första rapporten om kliniska studier med HIF-inhibitorer publicerades tidigare i år i J Clin Onc med de första resultaten från en Fas 1-studie på 51 fall, där responser sågs i cirka 10 % av fallen[12].

Denna publikation följdes upp på ASCO i en session om läkemedel riktade mot nya målproteiner (abstract 2508).

PT2977 är en HIF-hämmare som är tio gånger mer aktiv än den tidigare publicerade substansen. Resultat från en fas 1-studie med totalt 51 fall rapporterades. Effekt på målproteinet kunde demonstreras genom konsistent sänkta nivåer av Hb; en förväntad effekt av HIF-hämmare. Biverkningarna var måttliga, och inkluderade anemi som kunde kompenseras med transfusioner eller EPO-behandling. Bland de 6 njurcancerfallen som behandlades med ”måldos” uppvisade 5 ”partial response” eller ”stable disease”. Flera av dessa svar var pågående och längre än sex månader.

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.[1]

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET

Somatuline® Autogel® 120 mg kan göra skillnad som **anti-tumoral behandling**[2]

Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

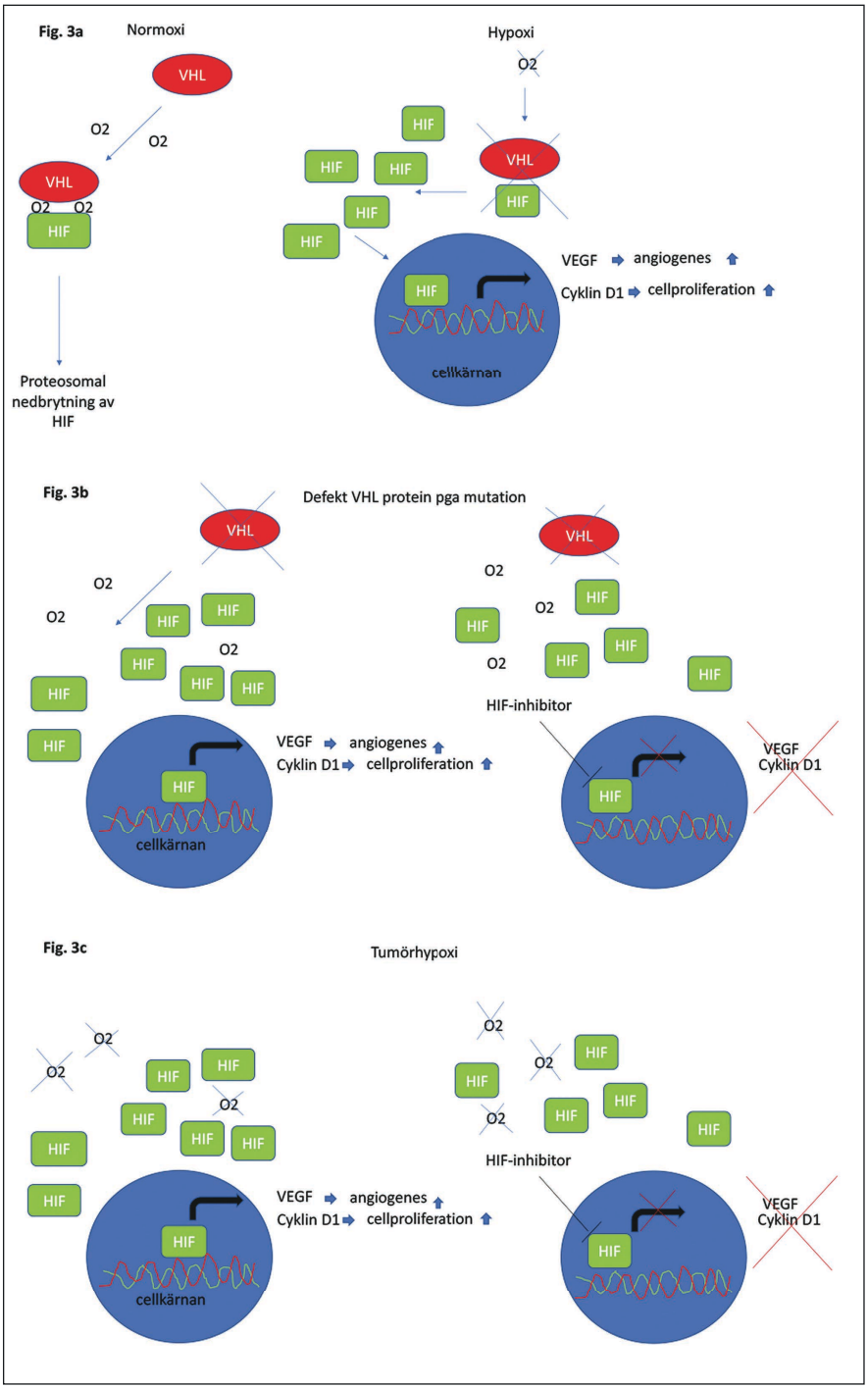
Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. **2.** Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (R_x; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-2015-19



Figur 3.
HIF som nytt läkemedels-mål. HIF1 är en transkriptionsfaktor som normalt aktiveras vid hypoxi och leder till induktion av bland annat angiogenes och cell-proliferation. Vid normoxi binder VHL till HIF, vilket leder till nedbrytning av HIF (A). I njurcancer är VHL inaktiverat vilket leder till hypoxi-oberoende hög HIF-aktivitet som bidrar till tumörbildning (B). I hypoxiska tumörer är HIF1-aktivitet också hög (C). Nya HIF-hämmare kan motverka HIF-beroende pro-tumorala effekter i VHL-muterade tumörer och hypoxiska tumörer (B och C).

Sammantaget bedömdes resultaten som lovande och fas II-studier har initieras. Om dessa faller väl ut utgör de ytterligare ett exempel på hur kunskap om tumörbiologi kan omvandlads till nya behandlingsprinciper.

Utvecklingen av cancer-läkemedel drivs fortfarande av en blandning av vetenskap, trend-känsliga förhoppningar och ”trial and error”. Bland substanser som introducerats på de större ”Developmental Therapeutics”-sessionerna de senaste fem–tio åren har endast en minoritet nått hela vägen fram till positiva fas III-studier, godkännande och implementering i sjukvården.

Om någon av de substanser eller principer som diskuterats ovan når ända fram kommer framtiden att utvisa. Ett är dock redan nu tydligt: grundläggande forskning inom bland annat tumörbiologi, cellbiologi, immunologi och medicinsk kemi förblir den mylla ur vilken de nya läkemedlen gror.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE

MAGNUS FRÖDIN, PHD, LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA CANCER, NKS, MAGNUS.FRODIN@KI.SE

Fotnot: Mer detaljerad information finns att hämta i abstrakten som är tillgängliga på "https://meetinglibrary.asco.org/".

REFERENSER

1. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2017. 377(20): p. 1919-1929.

2. Eggermont, A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med, 2018. 378(19): p. 1789-1801.

3. Forde, P.M., et al., Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med, 2018. 378(21): p. 1976-1986.

4. Charych, D.H., et al., NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models. Clin Cancer Res, 2016. 22(3): p. 680-90.

5. Lan, Y., et al., Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-beta. Sci Transl Med, 2018. 10(424).

6. June, C.H., et al., CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science, 2018. 359(6382): p. 1361-1365.

7. Neelapu, S.S., et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2017. 377(26): p. 2531-2544.

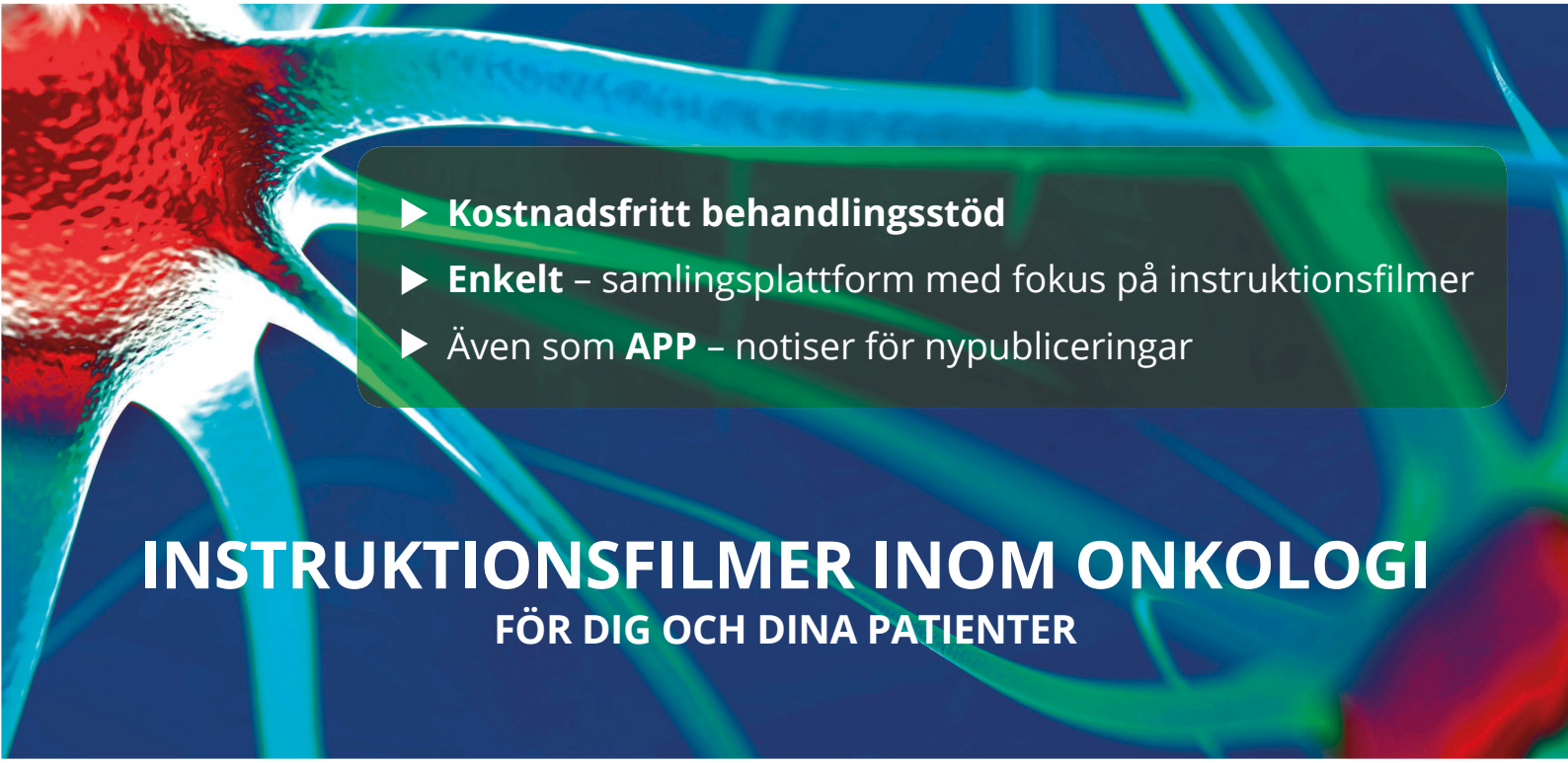
8. Maude, S.L., et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 2018. 378(5): p. 439-448.

9. Tran, E., et al., T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. N Engl J Med, 2016. 375(23): p. 2255-2262.

10. Zacharakis, N., et al., Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. Nat Med, 2018. 24(6): p. 724-730.

11. Doi, T., et al., Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. Lancet Oncol, 2017. 18(11): p. 1512-1522.

12. Courtney, K.D., et al., Phase I Dose-Escalation Trial of PT2385, a First-in-Class Hypoxia-Inducible Factor-2alpha Antagonist in Patients With Previously Treated Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol, 2018. 36(9): p. 867-874.



Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

Sjuksköterskor lämnar CANCERBESKED – kortare väntetider och längre tid för svåra samtal

Kortare väntan för patienterna, större arbetsglädje för personalen. Det blev helt enkelt vinn-vinn på urologen i Östersund när kontaktsjuksköterskorna började ge cancerbeskeden till patienter med högriskprostatacancer.

”Mediantiden från biopsi till behandlingsbeslut är i dag 35 dagar, medan den var 73 tidigare, vilket innebär ungefär fem veckors kortare väntan för patienterna.”

Nästan mitt i stan ligger det, Östersunds sjukhus, med en kort promenad till centrum åt ena hållet, och åt andra hållet en ännu kortare vandring till kultur- och friluftsområdet Jamtli med dess fina museum. Och från delar av sjukhusbyggnaden en strålande utsikt över Storsjön. Soliga dagar går det till och med att se snöklädda fjäll från en del av salarna och rummen här.

Det är ett förhållandevis litet sjukhus som servar hela Jämtlands län, till ytan ungefär lika stort som Danmark men invånarmässigt blygsammare – cirka 130 000 människor bor i hela länet.

Men trots ett, för ett länssjukhus, blygsamt patientunderlag har väntetiderna på vissa avdelningar varit långa. Som på urologen. För några år sedan var mediantiden från det att en man sökte på hälsocentralen för prostatabesvär tills han fick beslut om behandling drygt tio veckor (73 dagar). Om han var högriskpatient, vill säga. För låg- och mellanriskpatienter var väntetiden ännu längre.

LÅNGA VÄNTETIDER

De som jobbade med urologi på Östersunds sjukhus hade länge varit bekymrade över de långa väntetiderna när verksamhetschefen för kirurgin, Anna Warg, i januari 2017 sammankallade till ett stormöte. Hon bjöd in hela personalkedjan – primärvårds- och inskrivningspersonal, undersköter-

”Genom att patienterna får en vårdplan redan vid första återbesöket får de tid att fundera inför behandlingsbeslutet”, säger Eva-Britt Valther.

Margareta Höög och Eva-Britt Valther känner sig stärkta som yrkespersoner i och med nyordningen att det är de som kontaktsjuksköterskor som lämnar diagnosbesked till patienter med högriskprostatacancer.

skor, sjuksköterskor, sekreterare, urologer, patologer, röntgenläkare, operationskoordinatorer, laboratoriepersonal – för att identifiera problemet. Några representanter för patientföreningen deltog också. Mötet blev det första av en hel rad, då de olika personalgrupperna stötte och blötte problemet ur alla möjliga synvinklar.

– Vi höll på i många veckor och det var mer eller mindre närvaroplikt. Och i stort sett alla bidrog. Det var högt och lågt, gnäll och konstruktiva idéer, visioner och detaljer om vartannat, säger Margaretha Höög, kontaktsjuksköterska.

Hon ler när hon berättar om de jättestora ark, fyllda med post it-lappar med problem och förslag till lösningar, som satt upptejpade på väggen i konferensrummet under de här veckorna.

– Utifrån dem sedimenterade vi ner vad vi skulle satsa på att arbeta vidare med, säger Margaretha Höög.

Så småningom kunde urologimottagningen dela upp sig i mindre grupper för att arbeta vidare med de förslag som börjat utkristallisera sig. Instruktionen var tydlig: Slutför er idé!

Och en av idéerna, initierad från läkarhåll, var att Margaretha Höög och Eva-Britt Valther, i rollen som kontaktsjuksköterskor, skulle ta över ansvaret för att ge cancerbesked till patienter med högriskprostatacancer, ett förslag som hade mötts av positiva reaktioner av samtliga inblandade.

TYDLIG INFORMATION

Sagt och gjort. Det blev nu kontaktsjuksköterskornas uppgift att införa den nya ordningen. De började med att ta fram en mall för kallelser och röntgenremisser med standardiserade formuleringar, så att ingen patient med högriskprostatacancer skulle kunna tro att de skulle möta en läkare.

Redan i mars 2017 blev det hela verklighet. Sedan dess kallas högrisk-prostatacancerpatienter till någon av kontaktsjuksköterskorna för att få diagnosbesked. Eftersom kallelserna är undertecknade av kontaktsjuksköterskorna är det

också tydligt att det är dem patienterna kommer att möta. I kallelsen framgår också att de kommer att bli kallade till röntgen.

– De på röntgen är jättesjyssta och brukar till exempel försöka boka in båda röntgentillfällena på samma dag, så patienterna inte ska behöva åka fram och tillbaka, säger Margaretha Höög.

Hon och Eva-Britt Valther ser också till att utarbeta en fullständig vårdplan, som de presenterar under mötet med patienterna.

– Så var det inte förr. Då fick de inte röntgentiden förrän vid mötet med läkaren. Det i sig kunde bli som en kalldusch för dem, och sedan kunde det ändå ta en månad eller två innan röntgenundersökningen blev av, säger Eva-Britt Valther.

I och med att kontaktsjuksköterskorna även bokar in återbesöken hos läkaren kan de också ge röntgenavdelningen besked om vilken dag svaren på röntgen behövs, berättar hon.

Omfördelningen av arbetsuppgifter har påverkat väntetiderna rejält. 25 patienter av vardera slag – de som fått sitt besked av läkare och de som fått det av sjuksköterskorna – fick efter en tid en enkät. Enkäten besvarades av nära 100 procent av de tillfrågade och visade att mediantiden från cancerbesked till behandlingsbeslut i dag, då sjuksköterskor sköter det hela, är 16 dagar, medan mediantiden då läkare gjorde det var 39 dagar.

GOTT OM TID FÖR SAMTAL

Mediantiden från biopsi till behandlingsbeslut är i dag 35 dagar, medan den var 73 tidigare, vilket innebär ungefär fem veckors kortare väntan för patienterna.

Dessutom var patienterna nöjda med nyordningen. I enkäten fick de berätta hur de upplevde besöket och av svaren framgick att de tyckte det var minst lika bra att träffa en sjuksköterska som en doktor.

En fördel med att sjuksköterskorna ger cancerbeskedet är att de har möjlighet att lägga mer tid på dessa samtal än vad läkarna kan göra.

– Minst 45 minuter sätter vi av. Och så ser vi till att inte ha något annat inbokat efteråt, för att patienten ska få den tid han behöver, säger Margaretha Höög och berättar att det inte sällan händer att patienterna liksom stänger av och måste ges extra tid.

Den väl tilltagna mottagningstiden ger också utrymme för samtal om vårdplaner och olika behandlingar, så patienterna och deras anhöriga får gott om tid att fundera inför behandlingsbeslutet när de kommit hem.

Det kan finnas ytterligare en orsak till att patienterna varit så nöjda med nyordningen, konstaterar de: Att det hör till deras yrkesroll att möta människor i kris.

– Man får utgå från hur man själva skulle vilja få sådana här besked, säger Margaretha Höög och berättar att de två också har tillgång till handledning.

De nya arbetsuppgifterna innebär inte att gamla försvunnit. Kontaktsjuksköterskorna har fortfarande ansvar för att bedöma provsvar och samordna behandlingsstrategier.

– Nu har vi arbetsuppgifter som motsvarar vår kompetens, säger Eva-Britt Valther.

– Visst är det stressigt ibland, speciellt när man har många provsvar att bedöma och fullt av meddelanden i datorn. Men att ha ansvar för cancerbeskeden har gjort oss tydligare som yrkespersoner. Det har stärkt oss.

TEXT: INGELA HOFSTEN
FOTO: MARIE BIRKL

Nytt sätt att blockera förmåga att **reparera** vid **strålbehandling**

Hälften av alla cancerpatienter kommer att strålbehandlas någon gång under sin cancerbehandling. Ny forskning från Karolinska Institutet visar nu att det går att blockera cancercellernas förmåga att reparera sin arvsmassa vid strålbehandling och därmed stoppa cancercellernas överlevnad.

Det skriver assisterande professor **Nina Gustafsson** i en sammanfattning av en ny studie som publicerats i Nature Communications. Hon och hennes forskarlag hoppas att upptäckten kan ligga till grund för nya sätt att behandla cancer i framtiden.

cancercellens **arvsmassan**

Vår arvsmassa utgörs av deoxiribonukleinsyra, DNA, som består av två DNA-strängar lindade runt varandra som en spiral och innehåller den genetiska information som man kan se som programkoden som krävs för att vi ska kunna växa, utvecklas och fungera. Eftersom vårt DNA innehåller en enormt viktig information har våra celler utvecklat en rad eleganta system för att upptäcka och reparera för cellen farliga skador på DNA:t. Varje dag sker det i varje cell i vår kropp ungefär 50 så kallade dubbelsträngsbrott i vårt DNA, det dubbelsträngade DNA:t bryts helt av. När dubbelsträngsbrott sker stannar cellen i sin tillväxt och celldelning för att reparera sitt DNA, detta sker omedelbart genom en signalkaskad av proteiner som aktiveras i tur och ordning för att markera var skadan skett, reparera den och stanna celldelningen så länge som behövs för att reparationen ska bli fullständig. Detta system är till för att säkerställa cellens överlevnad och för att säkerställa att dottercellerna ska ha varsin korrekt och intakt kopia av arvsmassan, om skadan är för stor för att reparera så genomgår cellen programmerad celldöd. Forskning har visat att så mycket som ett oreparerat dubbelsträngsbrott räcker för att en cell ska dö, med andra ord är det livsviktigt för cellen att ha en fungerande DNA-reparation.

ORSAKAR DUBBELSTRÄNGSBROTT

Att våra celler är så känsliga för skador på sitt DNA är något man utnyttjar vid cancerbehandling. Idag får de flesta cancerpatienter DNA-skadande mediciner såsom cytostatika och strålbehandling. Strålningsterapi verkar genom att orsaka dubbelsträngsbrott i DNA:t och anses efter operation vara den mest botande behandlingen vid cancer. Ungefär hälften av alla cancerpatienter genomgår strålningsterapi någon gång under sin cancerbehandling. Vid behandlingen koncentreras strålningen mot området där cancern är lokaliserad. Men hur påverkas normalvävnaden kring tumören vid strålbehandling?

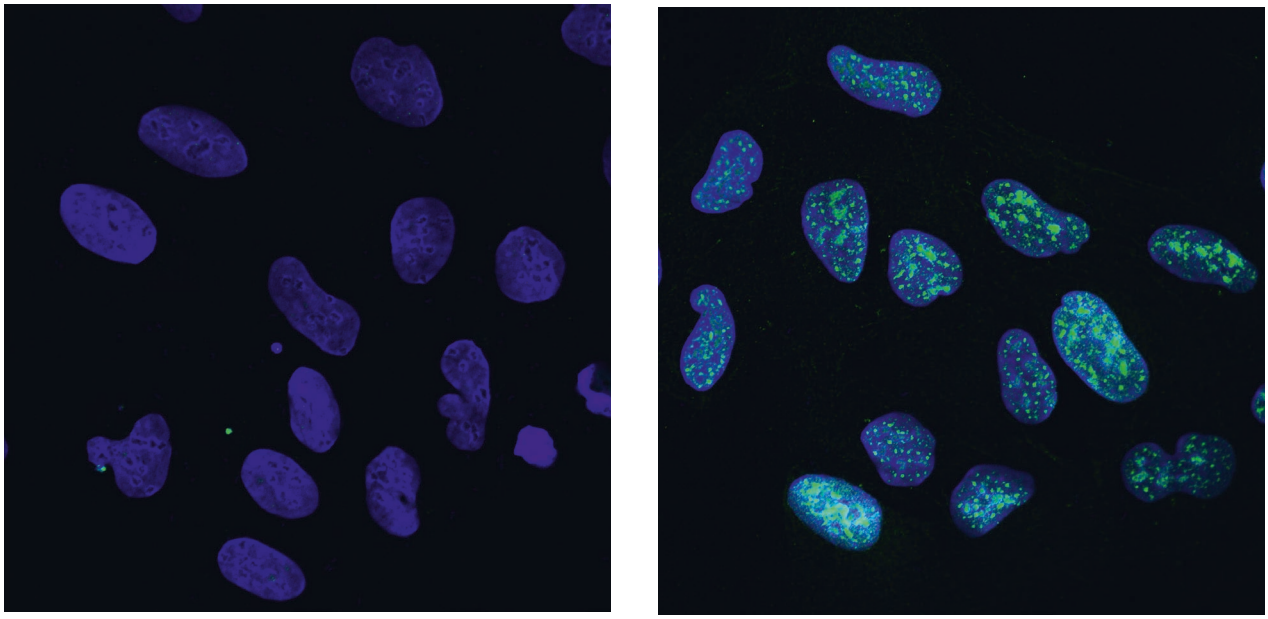


Bild tagen med konfokalmikroskop på en osteosarkomcell före strålbehandling (bild till vänster) och en halvtimme efter strålbehandling (bilden till höger). Cellkärnan syns i blått och PFKFB3 i grönt. Det man ser i bilden är den tydliga ansamlingen av PFKFB3 i nukleära punkter, så kallade foci, efter strålbehandling vilket är de ställen där det uppstått dubbelsträngsbrott på DNA:t.

Cancer präglas generellt sett av väldefinierade biologiska kännetecken, hit räknas okontrollerad celltillväxt. De kontrollmekanismer som normalt reglerar om och hur ofta celldelning ska ske är satta ur spel för att säkerställa kontinuerlig tillväxt av cancern. I celler som inte delar sig är DNA:t kompakt packat i cellkärnan tillsammans med proteiner i en struktur som kallas kromatin. När cellen förbereder sig att genomgå celldelning så blir DNA:t mindre packat för att göra det tillgängligt för att replikeras av DNA-polymeraser så att dottercellerna får varsin kopia av DNA:t. Ett öppet DNA är mer känsligt för strålbehandling än ett kompakt packat DNA, celler som aktivt växer och delar sig är alltså mer känsliga för strålbehandling. Av de > 200 olika slags celler som finns i kroppen finns det dock friska, vanliga celler som också delar sig snabbt som exempelvis vissa celltyper i benmärgen, hårsäcken och mag-tarmkanalen, och vissa immunceller. Dessa celler påverkas nästan omedelbart om de utsätts för strålning vilket resulterar i biverkningar hos patienten och begränsar mängden strålning man kan använda vid behandling. Det finns också celler som delar sig mer långsamt som i exempelvis bröst och hjärna, här uppkommer biverkningarna mycket senare i relation till de snabbt växande cellerna. Strålbehandling handlar alltså om en balans mellan att förstöra cancercellerna och minimera skador på den närliggande normalvävnaden, vilket begränsar mängden strålning som kan användas.

ÖKAD REPARATIONSKAPACITET

Behandlingsresistent cancer är ett utbrett problem inom cancerbehandling. När det gäller strålbehandling kan cancerceller ibland ha en ökad DNA-reparationskapacitet redan från början eller under behandlingen utveckla en sådan kapacitet. Detta bidrar till att cancercellerna blir resistenta och inte dör av strålbehandlingen, de har anpassat sig till nya förhållanden för att kunna överleva och blivit mästare på att reparera sitt DNA. Men hur lyckas cancercellerna med detta?

Syftet med vår studie var att identifiera hur cancerceller kan bli så bra på att reparera dubbelsträngsbrott på sitt DNA vid strålbehandling för att sedan kunna använda denna kunskap för att utveckla nya, effektivare läkemedel än de alternativ som finns idag. Genom att titta på genomikdata från cancerpatienter som svarar på eller är resistenta mot strålbehandling identifierade vi att de patienter som var resistenta mot strålbehandling hade högre uttrycksnivåer av det metabola proteinet PFKFB3. PFKFB3 utgör en regulatorisk roll i glykolysen som är en metabol process som sker i cellens cytosol där glukos bryts ned och energi i form av ATP bildas.

Det var känt att cancercellerna hos de strålningsresistenta patienterna kunde reparera dubbelsträngsbrott mer effektivt än cancercellerna från strålningskänsliga patienter. Cancerceller som reparerar sina dubbelsträngsbrott mer effektivt och därmed överlever har höga uttrycksnivåer av PFKFB3. Så vad har PFKFB3 som är ett enzym i glykolysen att göra med dubbelsträngsbrott?

Genom att utsätta cancerceller i laboratoriet för strålbehandling och sedan studera cancercellerna med ett konfokalmikroskop kunde vi se att PFKFB3 ansamlades vid dubbelsträngsbrotten i DNA:t i cellkärnan redan inom 30 minuter efter strålning. PFKFB3 lokaliserade till samma ställe i arvsmassan som flera kända DNA-reparationsproteiner vid dubbelsträngsbrott, speciellt de reparationsproteiner som är inblandade i den reparationsväg som använder homolog rekombination. Homolog rekombination är en viktig DNA-reparationsväg där cellen använder den existerande kopian av det intakta DNA:t som mall för att korrekt laga DNA-sekvensen som skadats vid dubbelsträngsbrott. Den-

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

Överkom resistens efter behandling med docetaxel[1,2]

JEVTANA®
(cabazitaxel)

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. Datum för senaste översyn av SPC: 2018-01-22. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com

SANOFI GENZYME

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

SASE.CAB.18.02.0069_FEB 2018

na typ av DNA-reparation kan alltså endast ske efter att cellen har replikerat sitt DNA vilket gör att det finns en kopia av DNA:t tillgängligt. När vi tog bort PFKFB3-enzymet från cancercellerna med siRNA-teknik kunde inte reparationsproteinerna som krävs för fungerande homolog rekombination ansamlas vid dubbelsträngsbrotten efter strålning. Som konsekvens av detta hade cancercellerna som saknade PFKFB3 minskad DNA-reparationsaktivitet och endast fem procent av cancercellerna kunde överleva vid strålning jämfört med cirka 30 procent av de celler som har PFKFB3.

ÅSTADKOMMA STRÅLKÄNSLIGHET

Med dessa spännande resultat ville vi utveckla en läkemedelsmolekyl som blockerar PFKFB3 för att därmed kunna göra cancercellerna mer känsliga för strålning. För att kunna göra detta samarbetade vi med läkemedelsföretaget Kancera AB. Som en startpunkt undersökte vi hur 50 000 olika kemiska föreningar blockerade aktiviteten hos PFKFB3. Sedan valde vi ut de bästa som förfinades med medicinsk kemi och intensiva arbetsinsatser för att få fram den mest lovande läkemedelskandidaten. Genom ett flertal metoder kunde vi säkerställa att läkemedelsmolekylen interagerade med PFKFB3 och nu började det spännande, vad skulle hända när vi behandlade cancerceller i laboratoriet med läkemedelsmolekylen och strålbehandlade?

När vi blockerade aktiviteten hos PFKFB3 med vår läkemedelsmolekyl kunde reparationsproteinerna för homolog rekombination inte ansamlas vid dubbelsträngsbrotten och cancercellerna visade sig ha kvarstående höga nivåer av oreparerade dubbelsträngsbrott efter strålning. Vi kunde alltså upprepa våra tidigare resultat där vi hade tagit bort PFKFB3 från cancercellerna med siRNA-teknik och nu visste vi också att det är aktiviteten hos PFKFB3 som behövs för fungerande DNA-reparation. Vid kombination av olika doser av läkemedelsmolekylen och olika doser strålning fick vi samma effekt på cancercellers överlevnad med mindre mängd strålning. Cancercellerna var alltså beroende av aktiviteten hos PFKFB3 för att kunna reparera dubbelsträngsbrott och därmed överleva.

Vår nästa fråga var sedan hur vanliga, friska celler påverkas när vi strålbehandlar och blockerar PFKFB3 samtidigt? Vi ville inte att de friska cellerna skulle likt cancercellerna bli mer känsliga för strålbehandling. För att undersöka detta använde vi i laboratorieförsök vanliga celler och dessas motsvarande cancerform, cellerna behandlades med olika doser av vår läkemedelsmolekyl för att sedan utsättas för strålning. Vi följde hur cellerna överlevde och kunde se att överlevnaden av de vanliga cellerna inte påverkades vid de doser av läkemedelsmolekylen som resulterade i avsevärt sämre överlevnad hos cancercellerna. Vanliga celler blev alltså inte mer strålningskänsliga när man blockerade PFKFB3 med en läkemedelsmolekyl, de verkar inte behöva PFKFB3 för fungerande DNA-reparation.

Det har länge varit känt att PFKFB3 som utgör en regulatorisk roll i glykolysen finns, i relation till vanliga, friska celler, i ovanligt stora mängder i cancerceller. Glykolysen är en metabol process som sker i cellens cytosol där glukos bryts ned och energi i form av ATP bildas. Redan för nästan 100 år sedan upptäckte Dr Otto Warburg att cancerceller har en ökad mängd glykolys och denna kunskap används idag vid diagnos och behandlingsuppföljning genom att man ger patienter fluorodeoxyglukos som tas upp av tumören och kan detekteras med en PET-kamera. Eftersom ökad glykolys är ett känt fenomen för många olika cancertyper och PFKFB3 är ett regulatoriskt enzym i glykolysen med högt uttryckt i cancer finns det ett starkt intresse för att utveckla läkemedelmolekyler som kan blockera PFKFB3 och därmed strypa glykolysen och cancercellens tillväxt. Men till stor förvåning har man upptäckt att PFKFB3 kan driva tillväxt av cancerceller utan att påverka glykolysen och att enzymet befinner sig nästan uteslutande i cellkärnan, medan glykolysen är en process som sker i cellens cytosol. Varför PFKFB3 återfinns i cellkärnan och vad det gör där har länge varit en obesvarad fråga. Därför kändes det otroligt spännande när vi kunde se att PFKFB3 lokaliserar till dubbelsträngsbrott i mikroskopet och att PFKFB3 har en så stor inverkan på DNA-reparation vid strålning, vilket var tidigare helt okänt. Att få fram en läkemedelsmolekyl var också en häftig känsla som kunde ske tack vare fantastiska samarbeten.

Denna oväntade länk mellan PFKFB3 och DNA-reparation ger ett nytt perspektiv på hur cancerceller kan bli så bra på att reparera DNA-skador och för mitt forskarteam har det öppnat upp många nya, spännande frågor. Just nu håller vi på och testar vår läkemedelsmolekyl i laboratorieförsök på prover från patienter och sjukdomsmodeller för att utvärdera den kombination av strålning och blockering av proteinet som ger bäst effekt. I laboratoriet håller vi också på och utvärderar kombinationsbehandling med DNA-skadande cytostatika. Vår förhoppning är att våra resultat kan ligga till grund för en framtida mer effektiv cancerbehandling med ökad överlevnad och mindre biverkningar.

REFERENSER

Gustafsson, N. M. S. et al. Targeting PFKFB3 radiosensitizes cancer cells and suppresses homologous recombination. Nat Commun 9, 3872, doi:10.1038/s41467-018-06287-x (2018).

Shi, L., Pan, H., Liu, Z., Xie, J. & Han, W. Roles of PFKFB3 in cancer. Signal Transduct Target Ther 2, 17044, doi:10.1038/sigtrans.2017.44 (2017).

NINA GUSTAFSSON, ASSISTERANDE PROFESSOR OCH TEAMLEDARE TRANSLATIONELL MEDICINE, HELLEDAY LABORATORIET, SCIENCE FOR LIFE LABORATORY, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, NINA.GUSTAFSSON@SCILIFELAB.SE

Vectibix®
panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.

BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

med tumör av vildtyp RAS i kombination med kemoterapi eller som monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R_x EF (koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml, injektionsflaska).

Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan

Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt. Patienter med interstitiell pneumonit eller lungfibros.

Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08.

*metastaserande kolorektalcancer

NBP-954021 6-125257

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00, www.amgen.se

BIOTECHNOLOGY BY AMGEN®

NATIONELL SAMORDNING AV **PROSTATACANCER**

– så ser Regionala cancercentrum i samverkans handlingsplan ut

När Socialstyrelsen åter sa nej till ett nationellt screeningprogram för prostatacancer gav Socialdepartementet i uppdrag åt Regionala cancercentrum i samverkan att ta fram en handlingsplan för hur PSA-testningen skulle kunna standardiseras och effektiviseras, samt att identifiera kunskapsluckor för hur kompletterande tester kan förbättra diagnostiken. Projektledningen beskriver här vad detta initiativ resulterat i.

SCREENING FÖR PROSTATACANCER

Prostatacancer är den cancersjukdom som orsakar flest dödsfall bland svenska män. Sjukdomen är nästan alltid obotlig när den ger upphov till symtom, men den har en mycket lång symtomfri, lokaliserad fas, då den vanligen kan botas. Dessa förhållanden ger goda förutsättningar för att screening ska kunna minska sjuklighet och dödlighet i prostatacancer. I en svensk randomiserad studie nästan halverades dödligheten i prostatacancer efter 14 år bland de män som erbjöds screening med PSA-prov vartannat år[1].

Screening med PSA-prov och systematiska vävnadsprov orsakar dessvärre också betydande överdiagnostik och överbehandling. Omkring hälften av männen som diagnostiserades med prostatacancer efter screening i den svenska studien hade sluppit att bli prostatacancerpatienter om de inte hade PSA-testats[1]. Dessa negativa följder har varit den huvudsakliga anledningen till att Socialstyrelsen sedan många år avrått från systematisk screening. Socialstyrelsen rekommenderar istället att män ska få information om de tänkbara fördelarna och nackdelarna med PSA-prov och därefter få fatta ett personligt beslut om de vill testas eller inte. Nästan alla sjukvårdsmyndigheter i världen har liknande rekommendationer.

FORSKNINGEN HAR LETT TILL BÄTTRE PROSTATACANCERDIAGNOSTIK

Forskningen för att förbättra prostatacancerdiagnostiken har varit intensiv. Det finns nu blodprov som kan komplettera PSA-provet och sålla fram de män som behöver genomgå vävnadsprov, bland annat det svenska Stockholm3-testet[2]. Riktad vävnadsprovtagning baserad på magnetkamera (MR) minskar överdiagnostiken ytterligare[3]. Dessa framsteg var anledningen till att Socialstyrelsen nyligen åter bedömde förutsättningarna för ett nationellt screeningprogram. Slutsatsen blev att nyttan med screening baserad enbart på PSA-prov och systematiska väv-

ORGANISERAD TESTNING

nadsprov inte tydligt skulle överväga de negativa effekterna. Dessvärre behöver bedömningen av de nya testerna kompletteras innan Socialstyrelsen kan göra någon rekommendation om ett screeningprogram baserat på modern prostatacancerdiagnostik.

”Dessvärre behöver bedömningen av de nya testerna kompletteras innan Socialstyrelsen kan göra någon rekommendation om ett screeningprogram baserat på modern prostatacancerdiagnostik.”

UPPDRAGET FRÅN SOCIALDEPARTEMENTET

Socialdepartementet gav våren 2018 i uppdrag åt Regionala cancercentrum i samverkan att ta fram en handlingsplan för hur PSA-testningen skulle kunna standardiseras och effektiviseras, samt att identifiera kunskapsluckor för hur kompletterande diagnostiska tester kan förbättra möjligheterna att identifiera män med hög risk för allvarlig prostatacancer.

I juni samlades en expertgrupp som tog fram ett förslag till rekommendationer om hur projekt om organiserad prostatacancerdiagnostik bör bedrivas i landsting som beslutar sig för att pröva och utvärdera sådana. Förslaget gick ut på remiss under september. I oktober diskuterades remissversionen och de inkomna remissvaren vid ett möte med öppen inbjudan. Den slutliga versionen finns tillgänglig på www.can-

cercentrum.se, där man också kan ta del av remissvaren och en sammanställning av vilka ändringar och överväganden de ledde till.

De landsting som överväger att organisera prostatacancertestningen behöver utreda hur utbredd PSA-testningen i landstinget och hur goda resurserna är i berörda verksamheter. Regeringen har skjutit till medel för detta och landstingen kommer att rapportera sina utredningar i början av 2019.

”Projekt med organiserad information om prostatacancertestning pågår redan i Örebro och i Värmland. Region Skåne beslutade sommaren 2018 att påbörja ett projekt med både organiserad information och organiserad testning. Västra Götalandsregionen planerar för ett snarlikt projekt.”

Projekt med organiserad information om prostatacancertestning pågår redan i Örebro och i Värmland. Region Skåne beslutade sommaren 2018 att påbörja ett projekt med både organiserad information och organiserad testning. Västra Götalandsregionen planerar för ett snarlikt projekt.

MÖJLIGA FÖRDELAR OCH NACKDELAR

De flesta svenska män PSA-testas minst en gång före 70 års ålder. Andelen PSA-testade män ökar efter 70 års ålder (Figur 1), trots att det saknas evidens för att testning av män över 70 års ålder minskar sjuklighet och dödlighet i prostatacancer. Denna oorganiserade PSA-testning är ojämlik, ineffektiv och mycket resurskrävande. I frånvaro av ett nationellt screeningprogram behövs andra åtgärder för att förbättra situationen. Möjliga fördelar och nackdelar med att ersätta den oorganiserade PSA-testningen med organiserad, informerad prostatacancertestning listas nedan.

MÖJLIGA FÖRDELAR:

• *Minskad sjuklighet och dödlighet.* Oorganiserad PSA-testning minskar inte dödligheten i prostatacancer lika mycket som organiserad screening[4]. Sannolikt kommer projekten därför att minska såväl sjuklighet som dödlighet, och på sikt spara resurser och kostnader för behandling av spridd prostatacancer.

• *Effektivare resursutnyttjande.* Idag bedöms varje enskilt PSA-prov av en läkare som sedan meddelar testresultatet till mannen. I en organiserad verksamhet sköts information, kallelser och provsvar av datoriserade algoritmer och administrativ personal.

• *Minskad resursåtgång i primärvården.* De flesta PSA-prov hos män utan prostatacancer tas idag i primärvården, där varje provsvar bedöms och besvaras individuellt av en läkare. Vid organiserad testning skulle denna patientgrupp inte längre handläggas i primärvård.

• *Ökad jämlikhet.* Dödligheten i prostatacancer är högre bland män med kort utbildning. Systematisk screening utjämnar denna skillnad[5]. Dessutom känner män med kort utbildning i betydligt lägre grad än akademiker till de negativa konsekvenserna av PSA-testning[6]. Systematisk information om för- och nackdelar med prostatacancertestning skulle kunna minska även denna skillnad.

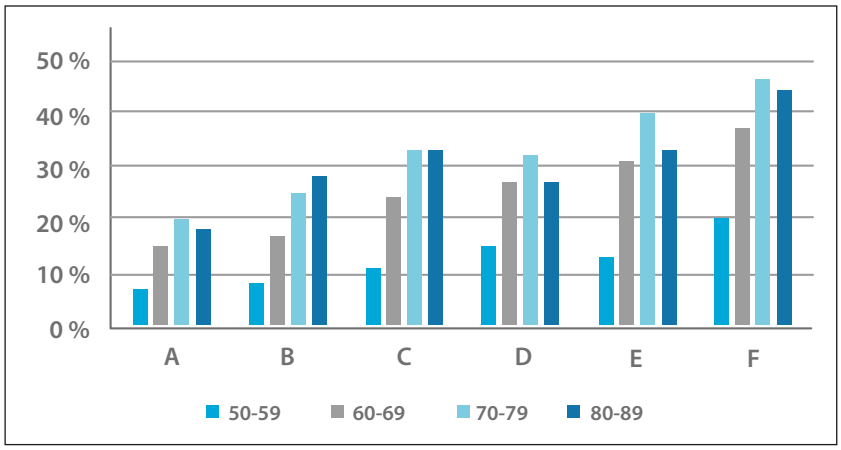
• *Ökad kunskap om nya diagnostiska metoder.* Organiserad prostatacancertestning skulle skapa en god infrastruktur för forskning om metoder som kan förbättra utfallet av screening.

• *Ökad kunskap om organisatoriska aspekter.* Socialstyrelsens utredning visade på kunskapsluckor om organisatoriska aspekter av screening för prostatacancer. Dessa luckor kan enbart fyllas genom screeningliknande forsknings- och utvecklingsprojekt.

MÖJLIGA NACKDELAR:

• *Män som erbjuds delta, kan uppfatta erbjudandet som en rekommendation.* Eftersom kvinnor sedan många år kallas till mammografi, kanske män inte tar del av informationsmaterialet innan de bestämmer sig för att låta testa sig. Detta bör utvärderas i ett tidigt skede av projekten.

• *Ökad resursåtgång för prostatacancerdiagnostik:* Projekten skulle åtminstone initialt öka behovet av resurser för diagnostik. Storleken på ökningen beror dels på hur utbredd PSA-testningen är i det enskilda landstinget före införandet, dels på hur effektivt man lyckas minska PSA-testningen utanför programmet, dels på hur mycket överdiag-



Figur 1. Variation mellan sex svenska landsting i andelen män utan känd prostatacancer som under kalenderåret 2015 tog minst ett PSA-prov, fördelat på olika åldersgrupper.
Källa: Socialstyrelsen.

nostiken kan minskas genom kompletterande tester för män med PSA-värden över en viss nivå.

• Ökad resursåtgång för prostatacancerbehandling: Projekten kommer att medföra ett ökat resursbehov för aktiv monitorering, urologisk kirurgi och strålbehandling. Nya diagnostiska metoder kan komma att minska överdiagnostiken och därmed överbehandlingen och behovet av aktiv monitorering.

SOCIALSTYRELSEN STÖDJER PROJEKTEN

Socialstyrelsens avslutar sina rekommendationer med ”Organiserad PSA-testning innebär att män får tydlig information om PSA-provets för- och nackdelar och därefter tar individuella beslut om att testa sig eller inte. Organiserad PSA-testning ska därmed inte förväxlas med ett nationellt screeningprogram där testning rekommenderas genom att männen får en direkt inbjudan till provtagning. Att genomföra organiserad PSA-testning inom ramen för forskning och utveckling är helt i linje med Socialstyrelsens rekommendationer i de nationella riktlinjerna för prostatacancer. RCC:s uppdrag kommer inte bara att kunna öka kunskapen om PSA-testningen, utan även lägga grunden för en förbättrad organisation för prostatacancertestning. En organisation som kan kopplas till ett eventuellt screeningprogram i framtiden. Socialstyrelsen ser mycket positivt på dessa initiativ, som kan leda till ökad kunskap och mer jämlik och effektiv diagnostik av prostatacancer”[7].

GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER FÖR ORGANISERAD PROSTATACANCERTESTNING

Regionala cancercentrum i samverkans rekommendationer om hur projekt med organiserad prostatacancertestning bör bedrivas berör nationell samordning, organisation och själva testningen. Rekommendationerna om testningen bygger på det nationella vårdprogrammet för prostatacancer. Följande fem grundläggande principer slås fast:

1. Tillgängliga och nödvändiga resurser måste utredas och bedömas innan projekten påbörjas.

2. Projekten bör planeras, utvärderas och redovisas så att de kan bidra till att öka kunskaperna om organisatoriska aspekter och om kompletterande diagnostiska tester.

3. Män som erbjuds att delta måste få balanserad information om tänkbara fördelar och nackdelar med tidig diagnostik av prostatacancer, innan de fattar beslut om att delta eller inte.

4. Projekten bör omfatta hela vårdkedjan, från information och provtagning, fram till en eventuell prostatacancerdiagnos.

5. Projekten bör samordnas och genomföras i enlighet med Regionala cancercentrum i samverkans rekommendationer.

SAMORDNING AV PROJEKTEN

En nationell arbetsgrupp bör tillsättas. Den bör:

• ansvara för framtagandet av nationellt informationsmaterial,

• vara ett forum för utbyte av erfarenheter under uppstarten av projekten,

• avgöra vilka variabler som bör registreras för utvärdering av projekten,

• sammanställa och analysera den årliga rapporteringen av dessa variabler, och

• vara remissinstans för forskningsprojekt om kompletterande diagnostiska metoder.

Ett generiskt administrativt system bör skapas på INCA-plattformen. Detta skulle spara utvecklingskostnader, förenkla jämförelser mellan resultat i olika landsting och underlätta uppföljning av män som flyttar mellan olika landsting.

INFORMATION TILL MÄNNEN SOM ERBJUDS ATT DELTA

Informationen om fördelar och nackdelar med prostatacancertestning bör vara lika i hela Sverige. Den bör inledas med att Socialstyrelsen avråder från allmän screening, eftersom nyttan inte tydligt överväger de negativa effekterna på befolkningsnivå, men att enskilda män kan göra en annan värdering. Informationen ska inte kunna uppfattas som en rekommendation att testa sig och bör därför inte innehålla en kallelse för provtagning. Den nationella informationen behöver kompletteras med landstingsspecifikt innehåll.

ORGANISATORISKA ASPEKTER

Projekten behöver en administrativ enhet som sköter utskick, kallelser, besked om testresultat och registrering. De bör erbjuda telefonkontakt för män som har frågor om programmet eller som vill diskutera sitt val att delta eller inte.

Utredning av män med provsvar över gränsvärdet i projektet bör ske vid separata enheter eller i väl definierade separata spår vid existerande enheter, så att diagnostiken inom projektet kan utvärderas.

Projekten måste införas successivt under flera år. En möjlighet är att börja med att organisera testningen för de män som redan PSA-testas regelbundet. Man kan därefter börja med att aktivt informera yngre åldersgrupper och stegvis lägga till de äldre. I ett fullt utbyggt projekt rekommenderas att information och erbjudande om deltagande skickas till män vid 50, 56, 62 och 68 års ålder. Dessa sexårsintervall sammanfaller med testintervallen för män med låga PSA-värden.

MINSKAD ”VILD PSA-TESTNING”

För att komma tillrätta med dagens ”vilda PSA-testning” räcker det inte med att organisera testningen för män i lämplig ålder, man måste också på något vis minska PSA-testningen utanför dessa åldersgrupper. PSA-testning av äldre män är anmärkningsvärt vanlig (Figur 1). Det finns anledning att se över det nationella vårdprogrammets rekommendationer om PSA-testning av äldre män. Förhoppningsvis kommer män över åldersgränsen organiserad testning att kunna avrådas från PSA-testning, med hänvisning till att det finns ett organiserat program upp till en viss ålder och att det inte finns stöd för att testning över denna ålder minskar risken att dö i prostatacancer. Om denna förhoppning kan infrias, återstår förstås att se.

Det är viktigt att åtgärderna för att minska PSA-testningen bland äldre män utan klinisk misstanke på prostatacancer inte leder till att män med misstanke om *symtomgivande* prostatacancer förnekas PSA-prov.

”Informationen om fördelar och nackdelar med prostatacancertestning bör vara lika i hela Sverige. Den bör inledas med att Socialstyrelsen avråder från allmän screening, eftersom nyttan inte tydligt överväger de negativa effekterna på befolkningsnivå, men att enskilda män kan göra en annan värdering.”

PRIMÄRVÅRDENS ROLL

Eftersom PSA-testning av män utan känd prostatacancer idag huvudsakligen sker i primärvården, skulle projekt med organiserad prostatacancertestning minska arbetsbördan inom primärvården. Vid en fullt utbyggd organiserad testning bör primärvården enbart ordinera PSA-prov vid klinisk misstanke om prostatacancer och som uppföljning av män med förhöjda PSA-värden utanför den åldersgrupp som omfattas av den organiserade prostatacancertestningen.

REKOMMENDATIONER OM TESTNINGEN

Åldersgruppen efter införandefasen bör vara 50 till 74 år. Ett skäl att fortsätta efter 70 års ålder är att allvarlig prostatacancer är vanlig bland män mellan 70 och 75 års ålder[8]. Med strikta urvalskriterier för vävnadsprovtagning kan man i denna åldersgrupp selektivt diagnostisera högriskcancer[8]. Ett annat skäl är att män lever längre idag än när screeningstudierna genomfördes. Ett tredje att PSA-testningen är som mest utbredd bland män äldre än 70 år och att en övre gräns på 70 år därför troligen skulle medföra fortsatt utbredd testning bland äldre män.

Män med PSA > 3 µg/l bör rekommenderas utredning enligt det nationella vårdprogrammet. Testintervallen för övriga män bör följa det nationella vårdprogrammets rekommendationer (med undantag för inom forskningsprojekt):

- Män med PSA 1–2,9 µg/l: nytt prov efter 2 år.
- Män upp till 62 års ålder med PSA under 1µg/l: nytt prov efter 6 år.
- Män över 62 års ålder med PSA under 1 µg/l: inget ytterligare prov.

UTVÄRDERING AV KOMPLETTERANDE DIAGNOSTISKA METODER

Utvecklingen av nya diagnostiska metoder för prostatacancer är snabb. Att genomföra fullskaliga screeningstudier som baseras på modern prostatacancerdiagnostik, med dödlighet som primärt effektmått, är därför inte realistiskt; de metoder som utvärderas skulle vara omoderna långt innan man skulle få fram resultat från sådana studier. Landstingsbaserade projekt med organiserad prostatacancertestning ger en mycket god infrastruktur för utvärdering av olika algoritmer med kompletterande diagnostiska metoder. I bästa fall kan de medge jämförelser som är mycket snarlika dem som annars endast kan göras i stora randomiserade studier.

Det är därför önskvärt att flera av projekten utvärderar hur modern prostatacancerdiagnostik kan ge bättre förutsättningar för ett nationellt screeningprogram för prostatacancer, givetvis efter sedvanlig bedömning av etikprövningsnämnd.

REFERENSER

Hugosson J, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010, 11:725-32.

Grönberg H, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. Lancet Oncol 2015, 16:1667-76.

Kasivisvanathan V, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 2018, 10;378:1767-1777.

Arnsrud Godtman, R, et al. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. Eur Urol 2015, 68: 354-360.

Hugosson J, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Populationbased Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol 2018, 52:27-37.

Bratt O, et al. PSA-screening har prövats i Region Skåne. Läkartidningen 2012, 109:1610-2.

Screening för prostatacancer. Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen 2018.

Alberts, AR, et al. Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable Risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging? Eur Urol, E-publ 21 juni 2017.

Författare är Regionala cancercentrum i samverkans projektledning för organiserad prostatacancertestning:

OLA BRATT, PROFESSOR OCH ÖVERLÄKARE VID VERKSAMHET UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET I GÖTEBORG

GUNILLA MALM, DOKTOR I MEDICINSK VETENSKAP OCH SPECIALIS I ALLMÄNMEDICIN I REGION SKÅNE

HELENA BRÄNDSTRÖM, SAMORDNARE FÖR NATIONELLA VÅRDPROGRAM OCH STANDARDISERADE VÅRDFÖRLOPP VID REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN.

Ingår i läkemedelsförmånen!*

VENCLYXTO® (venetoklax) är den första godkända BCL-2-hämmaren för behandling av KLL

*Subventionen gäller VENCLYXTO som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (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.

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 rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett 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 29 okt 2018. För fullständig information se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras endast som monoterapi 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. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling ska ingå i läkemedelsförmånen.

SE-VNCCLL-180004 ver1.0

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

Fortbildningsdagarna i Umeå bjöd på fullspäckat och högkvalitativt program

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

Årets fullspäckade program inleddes med en session med titeln ”Best of EHA”. Här presenterades en sammanfattning om olika områden från European Haematology Associations årliga konferens, som i år arrangerades i Stockholm i juni. Förste talare var professor och överläkare Gunilla Enblad, verksam vid Onkologiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Som huvudprövare för en av de första kliniska studierna på CAR-T i Sverige var hon inbjuden för att sammanställa det senaste kring denna nya immunologiska behandling. CAR T-cells-

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

Gunilla Enblad bjöd på en utmärkt sammanfattning av nuvarande kunskapsläge där CAR-T-celler hittills visat lovande behandlingsresultat för patienter med refraktär/recidiverande akut lymfatisk leukemi (ALL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). För närvarande är två olika CAR-T-celler, båda riktade mot ytantigenet CD19 på B-celler, godkända för användning på patienter med recidiverande/refraktära DLBCL och ALL. Upparbetning av struktur och system för att kunna införa behandlingen på sjukhus i Sverige pågår, och fas 3-studier ska startas både i Uppsala/Lund och vid Karolinska Universitetssjukhuset förhoppningsvis under hösten. Avslutningsvis nämnde hon nya CAR-T-varianter där CAR-T-cellerna istället är riktade mot B-cell maturation antigen (BCMA) som uttrycks på myelomceller, som också visar goda behandlingsresultat för patienter med refraktära myelom. Sannolikt kommer patienter med myelom att bli nästa patientgrupp för vilken behandling med CAR-T-celler kan bli aktuell.

NYA RÖN OM MYELOM

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

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

GÄSTFÖRELÄSNING OM MYELOFIBROS

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

transplantation vid myelofibros. Fokus låg på hur vi kan optimera resultaten vid allogen stamcellstransplantion hos patienter med myleofibros genom bättre förbehandling, optimerad konditionering samt bättre sätt att undersöka patienter efter transplantation för att så snart som möjligt upptäcka eventuella recidiv. Han började med att gå igenom för vilka patienter med myelofibros allogen stamcellstransplantation kan bli aktuell och belyste inverkan av drivande mutationer som JAK2V617F, MPL och CALR på prognos. Patienter med CALR-mutation har bäst överlevnad, följt av patienter vars myelofibros drivs av MPL. Sämre går det för patienter med JAK2-mutation, och överlevnaden är allra lägst för så kallade trippelnegativa patienter som inte bär på någon av dessa mutationer. För närvarande delas patienter in i olika riskgrupper med hjälp av prognossystem såsom IPSS och DIPSS. Patienter som är 70 år eller yngre som enligt dessa klassificeras som intermediär riskgrupp två eller högre kan alla vara aktuella för allo-SCT, om deras övriga tillstånd så tillåter.

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

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

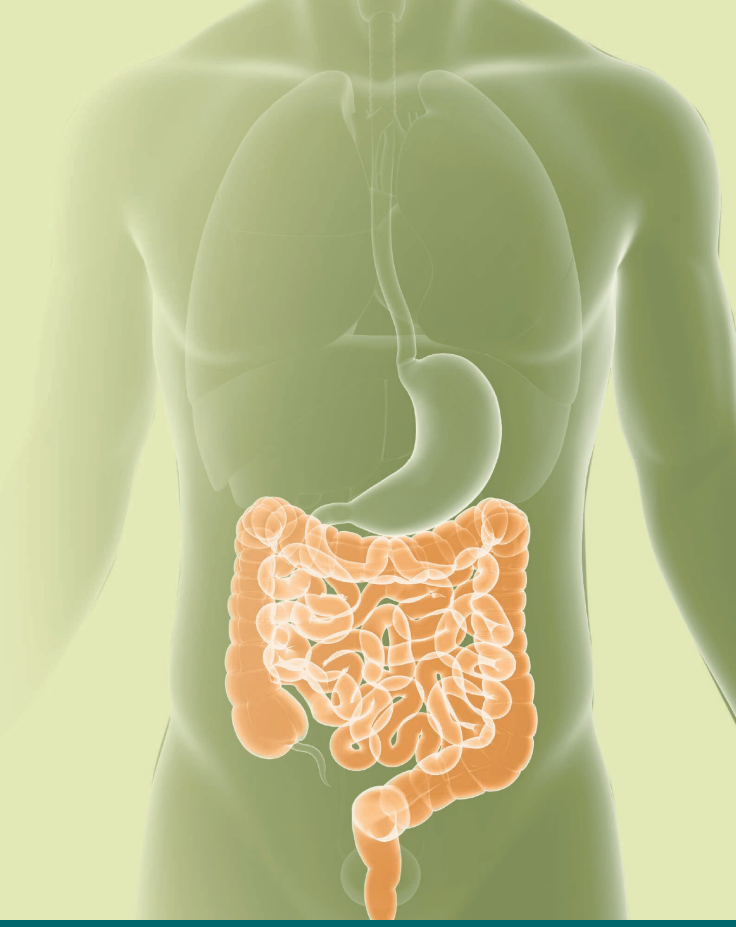
NYA PROGNOSTISKA SCORE

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

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

Dropizol®

opiumtinktur



Vid svår diarré

Såsom diarré orsakad av

- Cytostatika
- Strålbehandling
- Neuroendokrina tumörer

När annan diarrébehandling inte har haft önskad effekt[1]

Indikation: Dropizol är avsett för behandling av svår diarré såsom diarré orsakad av cytostatika, strålbehandling eller neuroendokrina tumörer när annan diarrébehandling inte haft önskad effekt. **Läkemedelsform:** Orala droppar, lösning. **Dosering*:** Vuxna: 5–10 droppar, 2–3 gånger dagligen. En dos ska inte överskrida 1 ml och den totala dagliga dosen bör inte överstiga 6 ml. Pediatrisk population: Av säkerhetsskäl ska Dropizol inte användas till barn och ungdomar under 18 år. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, opiatberoende, glaukom, svårt nedsatt lever- eller njurfunktion, delirium tremens, svår huvudskada, risk för paralytisk ileus. **Varningar och försiktighet*:** Dropizol ska användas med försiktighet vid följande tillstånd/hos följande patienter: äldre, andningsinsufficiens, kronisk njur- och/eller leversjukdom, alkoholism, gallkolik, gallstenssjukdom, sjukdomar i gallgångarna, huvudskador eller förhöjt intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad, hjärtsvikt som följd av lungsjukdom, kardiorespiratorisk chock, samtidig användning av monoaminoxidashämmare (inklusive moklobemid) eller inom 2 veckor efter utsättning av dessa, nedsatt binjurebarkfunktion, hypotyreos, lågt blodtryck som beror på minskad blodvolym, bukspottkörtelinflammation, prostatahyperplasi och andra sjukdomar som orsakar risken för urinretention. Läkemedel mot diarré som hämmar tarmperistaltiken ska användas med försiktighet till patienter med infektion eller inflammatoriska tarmsjukdomar. Dropizol rekommenderas inte före operation eller inom 24 timmar efter operation på grund av risken för paralytisk ileus. Upprepad administrering kan orsaka beroende och tolerans och användning av opium leda till missbruk av substansen. Särskild försiktighet ska iakttas hos individer som tidigare missbrukat narkotika och alkohol. Ska endast användas med försiktighet till patienter i högriskgrupper såsom patienter med epilepsi och leversjukdom. **Interaktioner*:** Dropizol ska inte användas med andra morfinagonister/antagonister. Eftersom Dropizol innehåller etanol ska det inte användas samtidigt med disulfiram eller metronidazol. Midazolam ökar den smärtstillande effekten av morfin och buprenorfin och morfins effekt på andningsinsufficiens. Rifampicin inducerar CYP3A4 i levern och ökar därmed metabolismen av morfin, kodein och metadon. Effekten av dessa opioider minskar eller motverkas därmed. Cimetidin minskar morfins metabolism. **Graviditet*:** Ska användas med försiktighet till gravida kvinnor. Ska inte användas under den tredje trimestern. **Amning*:** Dropizol ska inte användas under amning eftersom morfin passerar över i bröstmjölk. **Fertilitet:** Eftersom morfin är en mutagen ska det endast ges till fertila kvinnor och män om användning av ett effektivt preventivmedel bekräftats. **Biverkningar:** *Mycket vanliga:* Sömnighet, förstoppning och muntorrhet. *Vanliga:* Yrsel, mios, bronkospasm, minskad hosta, Illamående, kräkningar, urinretention och kraftlöshet. *Mindre vanliga:* Andningsinsufficiens, kramp i urinröret, klåda och förhöjda leverenzymer. *Sällsynta:* Ortostatisk hypotension. *Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):* Takykardi, bradykardi, upprymdhet och ofrivilliga muskelsammandragningar. **Överdosering*:** Morfintoxicitet. Dödliga doser är huvudsakligen beroende av morfininnehållet. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Pharmanovia A/S, Jægersborg Allé 164, DK-2820 Gentofte, Danmark. Datum för senaste översyn av produktresumé oktober 2017. För fullständig produktinformation, förpackningstyp och aktuellt pris, se www.fass.se.

*** Dessa avsnitt har skrivits om och/eller förkortats i förhållande till produktresumén godkänt av Läkemedelsverket. Produktresumén kan erhållas gratis från Pharmanovia A/S.**

Referens:
1. Dropizol® produktresumé.

Maj 2018

Pharmanovia

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

MINIMERA ÅTERFALLEN I ALL

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

Efter lunch var det dags för utdelning av pris för årets avhandling. Årets mycket välförtjänta vinnare var Axel Hyrenius Wittsten, biomedicinare vid Lunds universitet som disputerade i oktober 2017 med en avhandling med titeln: Molecular interrogation and functional studies of acute leukemia. Då Wittsten för närvarande gör en flerårig post-doc vid University of California i San Francisco kunde han tyvärr inte medverka på plats men presenterade sin avhandling via länk från Kalifornien. Han har bland annat undersökt inverkan av aktiverande mutationer i KMTA2-genen vid AML och ALL och hur de påverkar leukemiutvecklingen, även när de endast finns i en liten del av leukemicellerna.

VIKTEN AV VACCINERING

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

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

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

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

Komposition*

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).

Indikation*

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.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 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.

Högst 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*

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 monitoreras 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 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: övervakning 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 samt hämmare av OCT2 eller MATE1 samt substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin) hormonella preventivmedel.

Fertilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

Preventivmetod: Kvinnor och män i fertil ålder ska använda mycket effektiv preventivmetoder under behandling med Lonsurf och 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, övre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, monocytos, hypoalbuminemi, sömnlöshet, dysgeusi, perifer neuropati, svindel, huvudvärk, rodnad, dyspné, hosta, 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, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, konjunktivit, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, 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, tyngdkänsla, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiel, tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit. Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion i Japan.

Överdosering*

Egenskaper*

Trifluridin 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: Augusti 2017.

Övrig information. R_x, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser.

▼ 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.
Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

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

SERVIER TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

M-PRO-17-LON-040-PF 2017 Oct

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC

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

OVANLIGA TILLSTÅND I FOKUS

Efter en uppiggande posterwalk fortsatte fredagsförmiddagen med en genomgång av medfödda mutationer, så kallade germline mutationer, vid myeloida sjukdomar. Föreläsningen hölls av professor Jörg Kammenga från Universitetssjukhuset i Linköping tillsammans med Panagiotis Baliakas, läkare på klinisk genetik i Uppsala. Germline mutationer vid myeloida sjukdomar är ovanliga tillstånd som har fått allt mer uppmärksamhet de senaste åren. De gick igenom WHOs senaste klassifikation av germline-mutationer vid myeloida neoplasier. Exempelvis medfödda RUNX1-mutationer leder ofta till trombocytopeni och på sikt ökad risk för utveckling av myelodysplastiskt syndrom (MDS). Gemensamt för de flesta patienter som är bärare av germlinemutationer är att de har en påtaglig ärftlighet för hematologiska sjukdomar. Medfödda mutationer kan dock också uppstå de novo, varför detta inte är helt obligat utan misstanke kan även väckas vid fynd av somatiska mutationer som talar för ärftlig predisposition, såsom monosomi7. Nya riktlinjer för vilka som bör testas är under utarbetning men preliminära riktlinjer presenterades, där det framförallt är hos patienter som diagnostiseras med MDS eller AML vid ung ålder (<45) och har hereditet för hematologiska sjukdomar som bör erbjudas konsultation hos klinisk genetiker och utredas med hel-exom-sekvensering alternativt riktade paneler för medfödda tillstånd såsom Fanconi anemi och dyskeratosis congenita. Anledningar till att testa är flera; kunna informera och adekvat testa övriga familjemedlemmar, planera för eventuell tidig allogen stamcellstransplantation samt optimera donatorsval och konditionering inför en eventuell transplantation. Patienter med medfödda mutationer är ofta känsligare för att utveckla ytterligare mutationer varför mildare konditionering inför allo-SCT ofta rekommenderas.

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

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

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

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

Scientific meeting

Nordic Hematology Debate

Advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma

21–22 March 2019, Stockholm Waterfront Congress Centre, Stockholm, Sweden

This 1.5-day meeting will cover the latest advances in the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma.

The meeting will consist of state of the art lectures on the latest therapeutic options. After each lecture there will be therapeutic area specific workshops to discuss current treatment practices, complex patient cases and recent clinical study results. There will also be a pros/cons debate including mingle session and finally a plenary session on the basic principles regarding new immunomodulatory treatments against hematological malignancies.

The meeting is targeted towards physicians within hematology and oncology with interest to learn more about Chronic Lymphocytic Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma.

Register online, no later than 20 February 2019
https://starcite.smarteventscloud.com/hemdeb19

Number of participants is limited to 40 and are handled on a first come first served basis. Janssen will cover the meeting costs and meals in accordance to the agenda. Travel and accomodation are booked and paid by the physician.

After this meeting you will be updated on the current treatment practices of today and also be aware of the latest scientific and clinical advances made in each therapeutic area.

For more information and questions, please visit the registration site or contact Karin Johansson, Janssen, at **kjohanss@its.jnj.com**.

We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Scientific Committee:
Ass. Prof. Ingrid Glimelius
Prof. Eva Kimby
Ass. Prof. Ulf-Henrik Mellqvist

Faculty:
Prof. Christian Buske
Prof. Gunilla Enblad
Prof. Ola Landgren
Prof. Simon Rule

Preliminary Agenda

Thursday 21th March

10.00–10.30	**Registration and coffee**	
10.30–10.40	**Welcome**	**– E Kimby**
10.40–11.40	**Plenary session: Focus on Chronic Lymphocytic Leukemia**	**– TBA**
11.40–12.30	**Workshop:** Practical management of patients with CLL	**– TBA & E Kimby**
12.30–13.30	**Lunch**	
13.30–14.30	**Plenary session: Focus on Waldenström Macroglobulinemia**	**– C Buske**
14.30–15.15	**Workshop:** Practical management of patients with Waldenström Macroglobulinemia	**– C Buske & E Kimby**
15.15–15.45	**Coffee**	
15.45–16.45	**Plenary session: Focus on Multiple Myeloma**	**– O Landgren**
16.45–17.30	**Workshop:** Practical management of patients with Multiple Myeloma	**– O Landgren & U-H Mellqvist**
17.30–18.30	**Pros & Cons debate: Multiple Myeloma including mingle**	
19.00	**Dinner**	

Friday 9th March

08.15–08.30	**Welcome to Day 2**	**– E Kimby**
08.30–09:30	**Plenary session: Focus on Mantle Cell Lymphoma**	**– S Rule**
09.30–10.30	**Workshop:** Practical management of patients with Mantle Cell Lymphoma	**– S Rule & I Glimelius**
10.30–11.00.	**Coffee**	
11:00–12.15	**Plenary session: Focus on Immunomodulatory treatments against Hematological Malignancies**	**– G Enblad**
12.15–12.45	**Q & A**	
12.45–13.00	**Closing remarks**	**– E Kimby**
13.15	**Lunch**	

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

PHSWE/IMB/1018/0001 JC-180441-1

Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 21 – 22 mars 2019

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.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare

Denna kurs arrangeras av Roche AB

SE/HAEM/0918/0015a

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

Torsdag 21 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.30	Molekylär lymfompatologi
12.30 – 13.30	Lunch
13.30 – 15.00	B-cellsreceptorns genetik BTK-hämmare
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.00	PI3K-hämmare
16.00 – 16.30	BCL2 hämmare
16.30 – 17.00	Andra målriktade behandlingar (immunotoxiner, CDK hämmare)

Fredag 22 mars

08.30 – 09.30	Basal lymfomimmunologi
09.30 – 10.15	Immun-checkpointhämmare Hodgkins lymfom Immun-checkpointhämmare övriga lymfom
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 12.00	CAR-T-celler verkningsmekanism CAR-T-celler kliniska resultat
12.00 - 13.00	Lunch
13.00 – 14.30	Epigenetik HDACi, EZH2i, BETi, Demetylerare
14.30 – 15.00	Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna? DCBCL, MCL ▪ FL ▪ KLL ▪ Hodgkin
15.00	Samling / avslut kaffe

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 20180139

onivyde®
liposomal irinotecan

ONIVYDE® (liposomalt irinotekan) i kombination med 5-FU/LV*

DEN AV LÄKEMEDELSVERKET ENDA GODKÄNDA BEHANDLINGEN[1]

för vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.

- 45 % förlängd totalöverlevnad i median jämfört med enbart 5-FU/LV* (6,1 vs 4,2 mån, p=0,0122; HR=0,67)[2]
- Väldefinerad säkerhets- och tolerabilitesprofil[2]
- ONIVYDE (liposomalt irinotekan) förlänger exponeringen av aktiv metabolit i tumören jämfört med konventionell irinotekan. I djurmodeller har ONIVYDE visat sig höja plasmanivåerna av irinotekan och förlänga exponeringen för den aktiva metaboliten SN-38 vid tumörstället.[3]

2-veckors cykel	ONIVYDE	Leukovorin	5-fluorouracil[3]
	80 mg/m² IV under 90 min	400 mg/m² IV under 30 min	2400 mg/m² IV under 46 tim

*5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV)

ONIVYDE (liposomalt irinotekan), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml. ATC-kod L01XX19, antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel.

Indikation: Behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5 fluorouracil (5 FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne. Onivyde är kontraindicerat under amning. **Varningar och försiktighet:** Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med Onivyde. Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Onivyde bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Var uppmärksam på att byta ut dessa mot icke-enzyminducerande behandlingar minst två veckor innan behandlingsstart med Onivyde. Onivyde bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzymhämmare. Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av Onivyde-behandlingen. Försiktighet krävs när Onivyde ges i kombination med andra levertoxiska läkemedel, särskilt hos patienter med redan föreliggande nedsatt leverfunktion. Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under Onivyde-behandlingen och en månad efter. Män bör använda kondom under Onivyde-behandlingen och fyra månader efter. Under behandlingen bör patienter vara försiktiga när de kör eller använder maskiner. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 20 %) från ONIVYDE+5FU/LV var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattning, asteni, anemi, stomatit och pyrexi. De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) från ONIVYDE behandling var diarré, kräkningar, febril neutropeni, illamående, pyrexi, sepsis, uttorkning, septisk chock, pneumoni, akut njursvikt och trombocytopeni. **Rx. EF.** Datum för senaste översyn av SPC oktober 2016. Vid förskrivning och för information om varningar och försiktighet, graviditet och amning, biverkningar, förpackningar och aktuella priser, se www.fass.se.

Ref.: 1. www.fass.se **2**. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387:545–557. **3.** Produktresumé ONIVYDE SE oktober 2016. www.fass.se

Shire
Tel. +46 8 544 964 00
info.sweden@shire.com

Shire

C-APROM/SE//0544 April 2018

NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFRm NSCLC

FIRST-LINE TAGRISSO® (osimertinib)

18.9 vs 10.2

months median PFS

for the EGFR TKI comparator arm* (*P*<0.0001) in the FLAURA study[1,2]

HR=0.46 (95% CI, 0.37-0.57)

PFS

TAGRISSO delivered an 18.9 months median PFS vs 10.2 months for the EGFR TKI comparator arm[1,2]

- HR=0.46 (95% CI: 0.37, 0.57; *P*<0.0001)

CNS

TAGRISSO demonstrated a consistent PFS benefit across all prespecified subgroups, including in patients with or without CNS metastases[2]

OS

Overall survival favoured TAGRISSO vs the EGFR TKI comparator arm at the interim OS analysis[1]

- HR=0.63 (95% CI: 0.45, 0.88; *P*=NS) at 25% maturity

NS=not significant.

TAGRISSO IS INDICATED FOR:

- the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.
- the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.

1. TAGRISSO (osimertinib) SPC 2018; www.fass.se. **2.** Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

*EGFR TKI comparator arm: gefitinib/erlotinib

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

Tagrisso (osimertinib) R_x F. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Filmdragerade tabletter 40 mg och 80 mg.

Indikation: Tagrisso som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation samt behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC. Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Utvärdering av mutationsstatus: Innan Tagrisso förskrivs måste positivt EGFR -mutationsstatus fastställas av ett kliniskt laboratorium med en validerad testmetod. Mutationstestet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov.

Varningar och försiktighet: Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas.

Förpackning: 30 tabletter (3 st blisterark) i styrkorna 40 mg och 80 mg.

Senaste översyn av Produktresumén 2018-08-31

För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och aktuella priser, se www.fass.se.

AstraZeneca

AstraZeneca AB • AstraZeneca Nordic-Baltic • 151 85 Södertälje • www.astrazeneca.se

TAGRISSO® osimertinib

SE-4252-08-18-ONC