New Orleans

kryllade av hematologer som äntligen fick träffas på ASH 2022

I ett 25 grader varmt och fuktigt New Orleans anordnades för första gången på tre år American Society of Hematology's (ASH) årliga konferens i fullt fysiskt format i december 2022. Även i år var det möjligt att delta virtuellt, men då samtliga presentatörer var ålagda att delta på plats var det fysiska deltagarantalet stort.

New Orleans myllrade således av hematologer från hela världen. Att konferensen ägde rum kort in på en pandemi blev tydligt när gratis broscher som indikerade om man var villig att skaka hand eller inte delades ut. Att det fysiska formatet uppskattades var dock tydligt. Postersessionerna var fullpackade och livliga diskussioner fördes både där och under såväl muntliga presentationer som föreläsningar.

Att referera allt som presenteras på ASH är inte görligt på grund av det enorma utbudet. Här följer, med visst lymfomfokus, ett axplock av generella trender, några udda fåglar och de allra mest omtalade studieresultaten.

Att ASH är den största hematologikonferensen innebär att de allra mest banbrytande studierna ofta presenteras just här. En av de mest uppmärksammade i år var resultaten från TRIANGLE-studien, en europeisk fas III-studie där flera svenska centra deltagit. Studien presenterades av professor Dreyling från Universitetssjukhuset i München. I TRIANGLE-studien undersöktes optimal behandling för patienter 65 år eller yngre med högrisk mantelcellslymfom (MCL) som var kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT). Studien var trearmad och standardbehandling (R-CHOP/R-DHAO + ASCT) jämfördes med två experimentella armar där den ena hade tillägg av BTK-hämmaren ibrutinib (Imbruvica) både under induktion och som underhållsbehandling efter ASCT.

Den tredje armen innehöll ibrutinib på samma sätt men uteslöt dessutom ASCT. Med en medianuppföljning om 31 månader var både den progressionsfria och totala överlevnaden bättre i de experimentella armarna jämfört med kontrollarmen. Att standardbehandling för MCL kommer att ändras står alltså klart. Huruvida ASCT är fortsatt nödvändigt efter ibrutinibinnehållande cytostatika vet vi dock ännu inte då ytterligare uppföljningstid krävs för att kunna jämföra de ibrutinibinnehållande armarna. Hittills ser det dock ut att gå lika bra utan ASCT. På direkt fråga om vad han tror kommer att bli standardbehandling för yngre patienter med MCL svarade professor Dreyling redan nu ibrutinibinnehållande cytostatika utan efterföljande ASCT. Han tillade dock att tiden kommer att utvisa om det finns subgrupper för vilka konsoliderande ASCT kan vara till gagn. Mer om denna studie, och annat nytt kring MCL, kan du läsa om i Ingrid Glimelius artikel i detta nummer – se sidan 36.

”Även i år var ett återkommande tema på ASH CAR T-celler och bispecifika antikroppar, med särskilt stort fokus på de senare i år.

Ovanstående studie presenterades som abstract nummer ett på den mest prestigefyllda sessionen, plenary-sessionen. På plenary-sessionen presenterades även den omtalade ASAP-studien om förbehandling inför allogen stamcellstransplantation för patienter med återfall av akut myeloid leukemi (AML). I denna tyska studie randomiserades patienter med refraktär AML eller återfall av AML till antingen intensiv cytostatika eller observation/lågdos cytostatika vid behov inför allogen stamcellstransplantation (allo-SCT). Enligt rådande kunskapsläge är så djupt behandlingssvar som möjligt inför allo-SCT en viktig positiv prediktor för överlevnad vid AML. Hur det ser ut vid refraktär eller återfallande AML är dock inte lika välstuderat. Detta ville alltså Dr Schetelig och den tyska AML-gruppen undersöka. Totalt 281 patienter inkluderades i studien varav samtliga redan hade en stamcellsdonator eller hade >90% chans att hitta en matchad donator vid sökning. Bland patienter som randomiserades till lågdosarmen kunde 76% observeras och resterande erhöll lågdoscytostatika inför allo-SCT som i median genomfördes efter endast fyra veckor. I kontrollarmen fick patienterna högdos cytarabin och mitoxantrone inför allo-SCT. Medförfattarna fick sin hypotes bekräftad när det primära effektmåttet, komplett remission dag 56 efter transplantation, jämfördes mellan grupperna och var 84.1% i lågdosarmen jämfört med 81.3% i den intensivt förbehandlade gruppen. Hur vi i framtiden hanterar patienter med refraktär eller återfall av AML inför allo-SCT kan således komma att skifta.

VINSTER I ÖVERLEVNAD

Utöver resultaten från TRIANGLE-studien var det inom klinisk lymfomforskning kanske slutresultaten från REMoDL-B-studien som rönte mest uppmärksamhet. De uppdaterade resultaten presenterades av professor Andrew Davies från University of Southampton. Studien inkluderade 1 077 patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som randomiserades till antingen standardbehandling med R-CHOP eller R-CHOP + protesaominhibitorn bortezomib (Velcade) (RB-CHOP), stratifierade efter GCB-subtyp och ABC-subtyp. Med hjälp av genexpressionsanalys identifierade författarna även en molekylär högriskgrupp vari behandlingsarmarna också jämfördes. Till skillnad från den primära analysen av REMoDL-B–studien, där ingen skillnad i varken progressionsfri eller total överlevnad påvisades mellan behandlingsarmarna, fann man nu både en vinst i progressionsfri och total överlevnad med RB-CHOP för patienter som klassades som molekylär högrisk eller ABC-subtyp. Bland patienter med ABC-subtyp DLBCL var fem-årsöverlevnaden i RB-CHOP-gruppen 80% jämfört med 67% i R-CHOP-armen. Vidare visade studien att toxiciteten med RB-CHOP var hanterlig. Även om neuropati som väntat var vanligare i RB-CHOP-gruppen (57% jämfört med 42% i R-CHOP-gruppen) skiljde sig inte andelen patienter med neuropati grad 3 eller högre mellan behandlingsgrupperna. Huruvida bortezomib ska adderas till behandling för patienter med DLBCL av ABC-typ eller molekylär högrisk enligt studien kommer troligen att diskuteras flitigt på lymfomkliniker framöver.

Ytterligare potentiellt riktlinjeförändrade resultat presenterades på ”Late breaking abstract”-sessionen på konferensens sista dag. Här presenterades bland annat resultat från ALPINE-studien vari patienter med KLL som fått minst en tidigare linjes behandling randomiserades till antingen BTK-hämmaren ibrutinib (Imbruvica) eller nästa generations BTK-hämmare zanubrutinib (Brukinsa). Totalt 652 patienter med KLL inkluderades och efter en medianuppföljningstid om knappt 30 månader var den progressionsfria överlevnaden i gruppen som behandlats med zanubrutinib signifikant bättre än i ibrutinibarmen (två års progressionsfri överlevnad om 79.5% jämfört med 67.3%). Likaså var det färre zanubrutinib-behandlade patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Även andelen patienter som drabbades av, den för ibrutinib kända biverkan, förmaksflimmer var lägre bland zanubrutinibbehandlade än ibrutinibbehandlade patienter (5.2% jämfört med 13.3%). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad kunde dock påvisas varför det inte är säkert att vi byter första linjens BTK-hämmare vid KLL riktigt än.

Även i år var ett återkommande tema på ASH CAR T-celler och bispecifika antikroppar, med särskilt stort fokus på de senare i år. Denna nya läkemedelsgrupp består oftast av en T-cells-engagerande CD3-bindande del och ytterligare en antikropp som binder till tumören, exempelvis CD19 eller CD20 på B-celler eller BCMA på plasmaceller. Verkningsmekanismen liknar således den vid CAR T-cellsbehandling, men med fördelen att vara en direkt tillgänglig behandling som inte behöver tillverkas specifikt för patienten. Som grupp har de visat effekt som singelbehandling men den allmänna tron, i alla fall inom lymfom, är att de kommer vara som allra mest effektiva i kombination med andra läkemedel. Antalet studier som utvärderade bispecifika antikroppar i kombination med olika preparat var således stort. Exempelvis presenterades behandlingsstudier för follikulärt lymfom (FL) som undersökte kombinationen av rituximab (Mabthera) + lenalidomid (Revlimid) (R2) och den CD20/CD3-bispecifika antikroppen epcoritamab både som första linjens behandling och som behandling vid återfall.

Kombinationen visade behandlingseffekt för över 90% av patienterna både som första linjens behandling och vid återfall. En fas III-studie som jämför R2 med R2 + epcoritamab vid refraktär eller återfallande FL pågår för närvarande. Nämnas bör att ett antal studier med andra CD20/CD3-bispecifika antikroppar såsom glofitamab och mosunetuzumab också presenterades som både singel- och kombinationsbehandling med generellt lovande resultat för FL, MCL och DLBCL. Också för myelom presenterades ett flertal studier på kombinationsbehandlingar inkluderande CD3/BCMA bispecifika antikroppar såsom elranatamab och teclistamab, där den senare redan är godkänd som monoterapi för patienter med myelom som erhållit minst tre tidigare behandlingslinjer.

Ytterligare ett exempel på den ökade användningen av bispecifika antikroppar presenterades på late breaking-sessionen. I en amerikansk studie undersöktes tillägg av blinatumomab till konsolideringsbehandling för vuxna patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL). Blinatumomab är en T-cells-engagerande CD19/CD3-bispecifik antikropp som redan är godkänd som behandling vid refraktär eller återfallande ALL och till patienter som inte når MRD-negativitet. I studien randomiserades 224 patienter med B-ALL mellan 30 och 70 år, som var MRD-negativa efter induktionsbehandling, till konsolidering med endast cytostatika eller till konsolidering med blinatumomab + cytostatika. Med en medianuppföljning om 43 månader sågs i studien en tydlig överlevnadsvinst med blinatumomab som tillägg till konsolidering. Dr Litzow och medförfattare avslutade därför sitt anförande med att konkludera att de tycker att blinatumomab borde bli en del av standardbehandlingen för vuxna patienter med B-ALL. Om så blir fallet i Sverige återstår att se.

För myeloproliferativa neoplasier (MPN) diskuterades användningen av nya generationers *JAK2*-hämmare flitigt, liksom möjligheten att använda *JAK2* mutationsbörda som ett mått på molekylär respons vid *JAK2*-muterade MPN. Även helt nya behandlingsmekanismer presenterades. På huvudsymposiet presenterades exempelvis den nya monoklonala antikroppen INCA033989 som riktar sig specifikt mot *CALR*-mutationen. Alterationer i *CALR* är ofta förekommande vid MPN, framför allt vid essentiell trombocytos. Författarna visade i en *in vivo* MPN-modell att denna antikropp

signifikant förhindrade trombocytos genom normalisering av TPO-R-signalering. Nästa steg blir att utvärdera hur antikroppen fungerar hos patienter med MPN. Det dröjer således troligen ett tag innan detta preparat eventuellt kommer patienter med *CALR*-muterad MPN till godo.

UPPMÄRKSAMMAD KOSTSTUDIE

Som ett exempel på den stora variationen av ämnen på ASH kan nämnas en studie om kost efter stamcellstransplantation. Kunskap kring huruvida kost påverkar behandlingssvar och mående vid hematologiska sjukdomar saknas i stor utsträckning, även om det är ett ämne som ofta engagerar patienterna. I en italiensk studie ville författarna därför undersöka om så kallad låg-mikrobiell kost minskar risken för infektion efter stamcellstransplantation. Totalt 224 patienter med hematologisk cancer som genomgick autolog eller allogen stamcellstransplantation randomiserades i studien till antingen lågmikrobiell diet eller till icke-begränsad diet från start av cytostatikakonditionering och under den neutropena fasen. Det huvudsakliga utfallsmåttet var infektionsfrekvens och här sågs ingen skillnad mellan de två dieterna. Däremot var den lågmikrobiella dieten associerad med sämre livskvalitet. Ingen skillnad sågs heller avseende risk för graft versus host disease hos patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation utefter diet. Författarna rekommenderar således utifrån deras resultat inte att begränsad, lågmikrobiell, diet används men kommenterar samtidigt att ytterligare forskning på området vore värdefullt.

Ett uppskattat inslag på ASH är det stora och varierade utbudet av utbildningssessioner, ämnesspecifika översiktsföreläsningar med den internationellt högsta expertisen. Som ST-utbildning eller fortbildning för specialistläkare är dessa föredrag svårslagna. I år bjöds bland annat på en föreläsning med titeln ”Anxiety provoking consults: mastocytosis and eosinophilia”. Åhörarna fick här lyssna på en översikt av diagnostik och behandling av systemisk mastocytos och hyperesosinofilt syndrom. Utöver en genomgång om när man som kliniker bör misstänka någon av dessa ovanliga tillstånd, och hur man i så fall utreder, lades stort fokus på nya potentiellt effektiva läkemedel vid systemiskt mastocytos. Systemisk mastocytos drivs ofta av mutation i KIT-genen. Det är ett tyrosinkinas men tyrosinkinashämare såsom imatinib (Gleevec) har tyvärr inte visat sig ha effekt. Det har däremot den breda tyrosinkinashämmaren midostaurin (Rydapt) haft. På ASH presenterades även lovande data för en mer specifik hämmare av KIT, avapritinib, som i en fas II-studie hade behandlingseffekt hos 72% i en grupp om 53 patienter med aggressiv systemisk mastocytos.

Trots att ASH var nästan lika stort i år som före covid präglades programmet fortfarande till viss del av pandemin. Både på grund av att andelen patienter som dött av covid-19 återkommande redovisades presentationer av kliniska studier (ibland skrämmande många, särskilt i data från åren innan vaccin fanns tillgängliga) men också i form av många postrar och presentationer om hur pandemin har påverkat handläggning och överlevnad vid hematologiska sjukdomar. Covid-19 var också ämnet för årets presidentiella symposium som avslutade 2022 års kongress. Under symposiet redogjorde trombosforskaren professor Hunt från King’s College i London för koagulopatin och risken för trombos vid covid-19-infektion. Hon betonade att det inflammatoriska pådraget spelar en stor roll och att den positiva effekten av lågmolekylärt heparin hos patienter med covid-19 som behöver inneliggande vård nog beror både på den antikoagulerande och den antiinflammatoriska effekten. Hon gav även en spännande inblick i arbetet med att upptäcka och förstå mekanismen bakom VITT, vaccininducerad trombocytopeni och trombos, där hon och en grupp andra brittiska forskare snabbt etablerade diagnoskriterier och behandlingsalgoritmer. Som avslutning bjöds åhörarna på en genomgång av hur mRNA-vaccinerna mot covid-19 utvecklades i rekordfart, något som ju bidragit starkt till att årets ASH kunde ske bortom zoom och datorskärmar.

Som nämnts är ovan endast ett litet urval av allt som presenterades och diskuterades på ASH. Att behandlingsalternativen ökar exponentiellt för de flesta hematologiska diagnoser är tydligt. Det blir spännande att se vilka läkemedel och kombinationer därav vi kommer att använda framöver. Jag, och nog många andra hematologer, lämnade New Orleans uppiggad av värmen och fullmatad av både ny kunskap och socialt överflöd. Vi ses, om flygskammen tillåter, kanske på ASH i San Diego 2023.

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE, HEMATOLOGKLINIKEN VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET
OCH POST-DOC PÅ ENHETEN FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI VID KAROLINSKA INSTITUTET,
TOVE.WASTERLID@KI.SE