

LIVESÄNDNING  
PÅGÅR.

Karolinska

Karolinska Hematology Seminar  
organiseras och modereras som alltid  
av Magnus Björkholm, professor  
vid Karolinska Institutet.

# Karolinska Hematology

*bjöd på brett och högklassigt innehåll*

I början av september gick årets upplaga av Karolinska Hematology Seminar av stapeln. Som vanligt inleddes seminariet med en kort introduktion av dess organisatör och moderator, Magnus Björkholm, professor vid Karolinska Institutet.


Seminariet har under alla år erbjudit uppdateringar av internationell expertis med bred täckning av hematologins alla olika ämnen. Även om programmet i år var kortat till en dag, och liksom föregående år hölls virtuellt, så var innehållet brett och högklassigt precis som vanligt.

I år avhandlades flera ämnen där stora framsteg sker snabbt: akut myeloisk leukemi (AML), myelom, kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hemoglobinopati och inte minst artificiell intelligens (AI). Ett nytt, uppskattat inslag i år var inbjudna experter från Sverige som bidrog med frågor och diskussion efter flera av föredragen.

Den första föreläsningen för dagen var ett state of the art-föredrag om kunskapsläget kring behandling av myelom och gavs av professor och överläkare María-Victoria Mateos vid Universitetet i

Salamanca, Spanien. Dr Mateos började med att konstatera att de senaste decenniernas utveckling och implementering av nya läkemedel har inneburit förbättrad överlevnad för många patienter med myelom. Hon ställde den återkommande frågan – kommer myelom att bli en botbar sjukdom? Än är vi inte där, även om en överlevnadsplatå om ca 50 procent nåtts i flera kliniska behandlingsstudier.

Patienter med myelom är en heterogen och ofta äldre patientgrupp varför Dr Mateos menade att målet för mye-



# Hematology Seminar

## XXI

# Seminar 2023

lombehandling bör vara långtidsöverlevnad upp till 20 år med bibehållen livskvalitet. För att uppnå det tror hon att det kommer att vara essentiellt att nå så djupt behandlingsvar som möjligt med given behandling, det vill säga så låg measurable residual disease (MRD) som möjligt. Med dagens mätmetoder kan MRD mätas ner till så låga nivåer som en kvarvarande myelomcell på  $10^8$ . Mateos fortsatte med att konstatera att studier är samstämmiga i att djup, bestående MRD är en mycket viktig prognostisk faktor. Hur ska då detta uppnås? För

att besvara denna fråga fortsatte Mateos sitt föredrag med att gå igenom olika faser av myelom och aktuella rekommendationer vid respektive tillstånd.

För patienter med MGUS (monoklonal gammopati av obestämd signifikans) vet vi att en stor andel aldrig progredierar till myelom. Dr Mateos uppgav således att det vore idealt att på ett effektivt sätt kunna sälla ut de patienter med störst risk för sjukdomsprogress för att undvika onödiga utredningar och uppföljningar för patienter med låg risk att utveckla symtom/behandlingskrävande

sjukdom. Med hjälp av den heltäckande populationsbaserade studien iStopMM på Island, där alla invånare som är 40 år eller äldre erbjudits att delta, har mer pålitliga modeller för att förutspå vilka som behöver genomföra benmärgsundersökningar utvecklats<sup>1</sup>. Intressant nog har man i samma nationella studie visat att prevalensen av icke-symtomatiska myelom är högre än man tidigare trott.

Asymtomatiska myelom är således troligen vanligare än vad som tidigare varit känt<sup>2</sup>. Hur dessa patienter bäst tas om hand är omstritt. Enligt Dr Mateos



Magnus Björkholm välkomnar María-Victoria Mateos vid Universitetet i Salamanca, Spanien, till seminariet. Teknikerna Charlie Åberg och Aras Ali ser till att sändningen håller hög kvalitet vad gäller både bild och teknik.

finns det vissa data som talar för att tidigt insatt behandling med kurativ intention kan vara botande för en liten andel av patienter med asymtomatisk myelom. I en studie där hon själv varit delaktig förblev 23 procent av patienter med asymtomatisk myelom, som behandlats med carfilzomib (Kyprolis), lenalidomid (Revlimid) och dexametason (KRD) följt av högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation, MRD-negativa efter fyra år<sup>3</sup>. Huruvida det är försvarbart att ge potentiellt

mycket toxisk behandling till patienter utan symtom är dock långt ifrån självklart.

För patienter med symtomatiskt myelom råder dock inget tvivel om att behandling ska ges. Med vilka preparat, och i vilken kombination, är dock inte lika självklart i och med dagens rejält utökade behandlingsarsenal. Mateos konstaterade att det faktum att alternativen är så många, och att de kombinationer som oftast används i kliniken sällan har jämförts mot varandra i kliniska studier, för-

svårar författandet av behandlingsriktlinjer. Helt klart är dock att det finns mycket att välja på och att flera av det senaste decenniets nya tillskott tagit plats i första linjens behandling.

I nuvarande europeiska riktlinjer rekommenderas lenalidomid (Revlimid) i kombination med dexametason plus antingen bortezomib (Velcade) (VRD) eller daratumumab (Darzalex) (D-RD)<sup>4</sup>. Uppdaterade data från Griffinstudien, där patienter med myelom som inte var transplantationskandidater randomise-



María-Victoria Mateos ställde den ständiga frågan om myelom kommer att bli en botbar sjukdom? Än är vi inte där, men studier visar på allt hoppfullare resultat.

rades till VRD med eller utan daratumumab, har dock visat större andel patienter med MRD-negativitet och komplett remission i armen med VRD+daratumumab varför många anser att denna regim nu bör bli standardbehandling<sup>5</sup>. Troligen behöver dock inte alla patienter behandlas så intensivt och Mateos betonade att individuellt anpassad behandling baserad på MRD-nivå och genetiska riskfaktorer troligen kommer att inverka än mer på vilken behandling som väljs i framtiden. Exempelvis förordade Dr Mateos Dara-RD som standardbehandling till äldre patienter utan högriskfaktorer men betonar också att det för äldre patienter förstås alltid behöver tas hänsyn till komorbiditet och patientens skörhet.

#### ALLT FLER BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

För patienter med återfall av myelom efter första linjens behandling har utbudet av potentiella behandlingsalternativ ökat avsevärt de senaste åren. Dr Mateos uppgav att val av nästa linjens behandling

alltid bör baseras på vad patienten behandlats med tidigare, underhållsbehandling, hur lång tid det gått sedan senaste behandling samt förstås den individuella patientens allmäntillstånd. Helt klart är dock att både BCMA-bindande CAR T-cellsbehandling och BCMA/CD3 bispecifika antikroppar förbättrat behandlingsmöjligheterna och överlevnad för patienter med svårbehandlade myelom. Exempelvis visade Cartitude-4-studien bättre progressionsfri överlevnad med CAR T-cellsbehandlingen Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) än med standard återfallsbehandling<sup>6</sup>. Dr Mateos tror att det framför allt är den djupare MRD-nivå som nås med CAR T-celler som förklarar den förbättrade överlevnaden, men betonade samtidigt att jämförelsearmen i den aktuella studien inte var optimal. Patienter med myelom som har multipla återfall är fortsatt en grupp där fler och bättre behandlingsalternativ behövs. Vid snabb sjukdomsprogress hinner inte alltid CART-celler tillverkas och här menade Dr Ma-

**Bispecific monoclonal antibodies in MM**

**A** Anti-CD3 mAb and Anti-BCMA mAb are linked by a flexible linker to form a BCMA×CD3 BITE<sup>®</sup> molecule. This molecule binds to a T cell (via CD3) and a malignant plasma cell (via BCMA), leading to cellular lysis. The T cell also has a TCR.

**B** Anti-CD3 mAb and Anti-BCMA mAb undergo Fab-arm exchange to form a BCMA×CD3 DuoBody<sup>®</sup> technology molecule. This molecule binds to a T cell (via CD3) and a malignant plasma cell (via BCMA), leading to cellular lysis. The T cell also has a TCR.

**1. BITEs: no Fc-mediated effector functions**  
Small size that offers better tumor tissue penetration but requires continuous IV infusion.  
*AMG 420 was the first BCMA-CD3 mAb evaluated in RRMM patients; promising efficacy, but the development plan moved to the other format.*

**2. Bispecific formats with Fc regions that retain Fc-mediated effector functions, such as CDC and ADCC, and can be delivered IV or SC and in short infusions.**



Efter Paolo Ghias föreläsning, som fokuserade på vad som egentligen driver KLL-sjukdomen, ledde docent Lotta Hansson, inbjuden som representant för svenska KLL-gruppen, en uppskattad frågestund.

teos att bispecifika antikroppar kommer att ha en viktig plats i behandlingsarsenalen. Uppföljningstiden för patienter som har behandlats med bispecifika antikroppar är ännu ganska kort, men resultaten med preparat såsom teclistamab (Tecvayli) och elranatamab (Elrexfio) är likväl hittills mycket lovande. Dr Mateos avslutade sitt föredrag med en förhoppning om att alla nya läkemedel, inklusive bispecifika antikroppar och CAR T-celler, kommer innebära att framtiden ser ljusare ut för patienter med myelom.

Näste talare för dagen var professor Paulo Ghia från San Raffaele Institutet i Milano, Italien. Till skillnad från Dr Mateos kliniska föredrag fokuserade professor Ghia på biologin vid KLL och vad det egentligen är som driver KLL-sjukdomen. Som utgångspunkt för detta började han med att konstatera att patienter med KLL som behandlas med BTK-hämmaren ibrutinib på gruppnivå idag uppvisar nästan samma förväntade

överlevnad som bakgrundsbefolkningen. Hur nådde vi hit, och vad är det egentligen vi förstått av patogenesen vid KLL som möjliggjort dessa framsteg?

#### LÅNGSAM GENETISK UTVECKLING

Ghia menade att den genetiska utvecklingen av KLL är ganska långsam och att den initieras av antigenstimulering av en normal, frisk B-cell. Det här ger bland annat upphov till de kända genetiska avvikelserna vid KLL såsom deletion 17p, deletion 13q och 11q samt trisomi 12. Ghia berättade dock att dessa avvikelser ibland finns redan hos patienter med minimal KLL-sjukdom, så kallad monoklonal B-cells-lymfocytos (MBL). Många patienter med MBL utvecklar aldrig KLL. Det här menade professor Ghia är ett tydligt tecken på att det är mycket mer än de genetiska avvikelserna som driver sjukdomsutvecklingen vid KLL. Han tror istället att förändringar i mikromiljön är det som i stor utsträckning driver sjukdomsutvecklingen. Ex-



empelvis har Ghias forskargrupp visat att KLL-celler inte kan utvecklas så länge CD4 T-celler finns kvar i mikromiljön. Att förekomsten av CD4 T-celler nedregleras är således troligen en viktig del av patofysiologin vid KLL. Likaså uppgav han att omgivande miljö med exempelvis fibroblaster och mesenchymala stamceller skyddar KLL-cellerna från att dö. Vidare vet vi sedan drygt 20 år att B-cellsreceptorn (BCR) är essentiell för KLL-cellens överlevnad och att

KLL-patienter med muterad BCR (muterad IGHV-gen) har bättre prognos än de som inte har muterad BCR<sup>7</sup>. Anledningen till att de med muterad IGHV-gen har bättre prognos tror Ghia beror på att deras BCR-receptorer har blivit ”immuna” mot den kontinuerliga antigenstimuleringen från BCR-receptorn. KLL-celler med omuterad BCR-receptor har dock också blivit utsatta för antigenstimulering men istället för att utveckla anergi mot stimuleringen menade Ghia att dessa KLL-celler istället upprätthåller ett starkt antigensvar. Det här



Lotta Hansson ställde mer kliniskt inriktade frågor till Paolo Ghia från San Raffaele Institutet i Milano, Italien.

leder till en ökad cellaktivering och celledning varför Ghia menade att det kan förklara varför omuterad IGHV vid KLL är kopplat till sämre prognos. Indirekt torde det också förklara varför det är KLL-patienter med omuterad IGHV som har bäst behandlingseffekt av BCR-hämmare såsom ibrutinib (Imbruvica).

Utifrån hur stimulerad en KLL-cell blir av BCR-stimulering har man också kunnat identifiera olika subtyper av KLL där exempelvis en subtyp som är

”resistent” mot antigenstimulering är kopplat till väldigt god prognos. I motsats finns en subtyp som trots att de är IGHV-muterade (och därmed borde vara associerade med god prognos) ofta leder till ett aggressivt sjukdomsförlopp till följd av väldigt starkt svar på antigenstimulering. Denna subtyp saknar dessutom högriskmarkören 17p deletion och riskerar alltså att misstas för en sjukdom med god prognos i kliniken. Ett möjligt sätt att identifiera denna subgrupp är istället via förekomst av SF3B1-mutation som är vanligt förekommande i denna subgrupp<sup>8</sup>. Professor Ghia fortsatte med att förklara att stark aktivering av BCR vid KLL också är anledningen till att BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) har god effekt vid KLL. Antigenstimulering av KLL-celler leder nämligen till aktivering av anti-apoptotiska proteiner såsom BCL2. När denna skyddsmekanism hämmas med hjälp av venetoclax går således KLL-cellerna i apoptos.

Slutligen ställde Ghia den retoriska frågan: vad är hönan och vad är ägget vid uppkomsten av KLL? Är det genmutationer som driver och skapar den mikromiljö som krävs för att KLL-cellerna ska kunna överleva, eller är genmutationerna en sekundär effekt av antigenstimulering orsakad av mikromiljön? Svaret på detta vet vi inte än. Oavsett har ökad biologisk förståelse för uppkomsten och utvecklingen av KLL redan lett till stora behandlingsframgångar.

#### STOR PÅVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET

Professor Ghias föreläsning avslutades med en frågestund ledd av docent och överläkare Lotta Hansson, inbjuden som representant för svenska KLL-gruppen. Hon ställde en rad mer kliniskt riktade frågor till Ghia. Bland annat undrade Lotta Hansson om Ghia tror att cytostatikabaserad behandling fortfarande har en plats vid KLL-behandling. Ghia medgav att cytostatikakombinationer som FCR kan ha mycket god och långvarig effekt framför allt hos yngre, IGHV-muterade patienter med KLL men uppgav att han trots det inte längre använder det på grund av risken för akuta och långsiktiga biverkningar. Vidare diskuterades varför CAR T-cellsbehandling och bispecifika antikroppar inte har visat någon övertygande effekt

vid KLL, till skillnad från vid de flesta andra lymfom. Här menade Ghia att det i sig talar för KLL:s stora påverkan på immunsystemet. Behandlingar som är beroende av immunsystemet för att fungera, såsom CAR T-celler och bispecifika antikroppar, riskerar därmed att inte ha så bra behandlingseffekt vid KLL.

Seminarier fortsatte sedan med ett föredrag om en troligen stor framtida spelare inom hematologi, artificiell intelligens (AI). Föreläsningen hölls av professor Torsten Haferlach, medgrundare och drivande i Münchens leukemilaboratorium. Han var inbjuden för att tala om AI inom hematologi med fokus på diagnostik. Hematologisk diagnostik och utredning är ofta både svår och tidskrävande och professor Haferlach gav en grundlig genomgång kring hur han tror att AI kan komma att bli en stor hjälp för både diagnostik och behandling av patienter med hematologiska sjukdomar. Inte minst betonade han vikten av skyndsam identifikation av genetiska avvikelser vid hematologiska sjukdomar, särskilt när ett ökat antal riktade behandlingar nu finns tillgängliga vid förekomst av vissa mutationer. Här tror Haferlach att användandet av AI kommer bli essentiellt för tillräckligt snabb och effektiv diagnostik. Genetiska analyser genererar mycket brus, vilket innebär tidskrävande bearbetning och datahantering för att kunna tolka och använda resultaten. Med hjälp av AI-algoritmer har Haferlach och hans forskargrupp visat att tiden till färdig analys kan kortas påtagligt<sup>9</sup>. Han betonade dock noga att det finns en hel del potentiella fallgropar med den snabba utvecklingen av AI. Exempelvis är det viktigt att en AI-algoritm blir tränad på en stor och pålitlig datasamling för att inte bli ”lurad” och ge felaktiga svar. I takt med den snabba ökningen av användande och utveckling av AI menade Haferlach att det finns en risk att algoritmer inte testas tillräckligt gediget och därmed inte håller måttet. Han efterlyste därför en standard för hur algoritmer ska utvecklas och utvärderas samt att de testas i stora validerade kohorter så att vi i framtiden ska kunna lita på AI i större utsträckning<sup>9,10</sup>.

Ett av de områden inom hematologisk diagnostik där AI har kommit längst i att assistera rutindiagnostiken



en Haferlach  
nchner  
elabor, Munich, Germany

## Deep Medicine

“AI will not replace physicians.  
However, physicians who use AI  
will replace those who don't.”

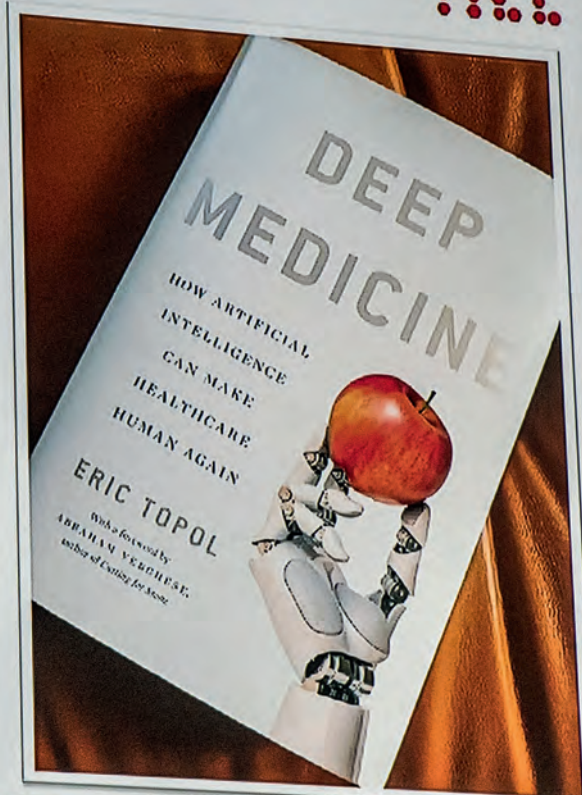


Professor Torsten Haferlach, medgrundare och drivande i Münchens leukemilaboratorium gav en översikt av det högaktuella ämnet AI – här förstås inom hematologi och med fokus på diagnostik.

vid Münchens leukemilaboratorium är den morfologiska diagnostiken av blodutstryk. I en prospektiv studie med över 29 000 patienter testades cellräkning av blodutstryk med hjälp av en AI-algoritm. Haferlach och hans forskargrupp fann att deras tränade AI-algoritm hade >95 procents överensstämmelse med bedömningen gjord av erfarna hematopa-

tologer<sup>11</sup>. Skillnaden var att AI kunde genomföra analysen på någon minut. AI-algoritmen gav också information om hur säker den var på sin bedömning, vilket kunde hjälpa till att avgöra hur noggrant resultatet behövde kontrolleras. Metodiken är nu införd i klinisk rutin på Münchens leukemilaboratorium, även om resultaten av cellräkningen av

blodutstryk fortfarande kontrolleras av en människa. Utveckling av samma typ av algoritm för cellräkning av benmärgsutstryk pågår, men redan här har det visat sig vara svårare att få korrekta bedömningar då antalet celltyper och omgivande strukturer är fler. Med träning når dock AI-algoritmen 92 procents överensstämmelse med bedömningen av



en hematopatolog. Likaså kan algoritmen morfologiskt identifiera vissa genetiska avvikelser såsom PML-RARA, vilket kan användas för att påskynda den ordinarie analysen för att påvisa den specifika genetiska förändringen<sup>12</sup>.

#### DRAMATISKT SKIFTE MED AI

Sammantaget konstaterade Haferlach att AI:s intåg inom hematologin kommer att innebära ett dramatiskt skifte för hur vi arbetar. Dels genom att AI i viss utsträckning kommer att ersätta några personalkategorier men också via att AI kommer ge oss möjlighet till allt mer komplexa analyser av stora material. Återigen belyste Haferlach vikten av AI:s hjälp för att tolka resultat från genpaneler, men framför allt av helgenomsekvensering. I framtiden tror Haferlach

att helgenomsekvensering helt kommer att ersätta alla de olika analyser som görs idag då helgenomsekvensering på sikt kommer kunna fånga allt på ett både billigare och snabbare sätt. Här är dock AI obligat då det fort blir en oöverskådligt stor mängd data som ska tolkas/kategoriseras för den otroligt stora och heterogena gruppen hematologiska sjukdomar. I en studie gjord på 325 fall i deras egen databas har helgenomsekvensering som tolkats med hjälp av deras AI-algoritm dock hittills visat lovande resultat med korrekt diagnos i 86 procent av fallen jämfört med gold standard<sup>13</sup>.

En utmaning i takt med ökad användning av AI och helgenomsekvensering, som Haferlach lyfte, är datalagringskapacitet. En helgenomsekvensering kräver idag 750 GB lagringsutrymme. Det är således tydligt att lagringsplats och kostnaden för den kommer att bli en viktig fråga att lösa. Oavsett avslutade Haferlach sitt anförande med att AI helt klart är framtiden. När han fick frågan om han tror att det kommer att bli kostnadseffektivt är svaret tydligt: ja. Analyserna blir snabbt billigare och det faktum att en utebliven alternativt felaktig diagnos också utgör en stor kostnad gör att han känner sig säker på att det är metodik som kommer vara essentiell inom hematologisk sjukvård framöver.

Nästa föreläsning hölls av Maria Domenica Cappellini, professor vid Universitetet i Milano. Hon har ägnat sin yrkeskarriär åt att studera hemoglobinopater och är en stor auktoritet på ämnet. Hon började sitt anförande med en introduktion om patogenesen vid thalassemi där hon förklarade hur imbalance mellan alfa- och beta-kedjor i hemoglobinet kan leda till så svåra och kroniska symtom för vissa patienter med thalassemi. I korthet beskrev hon att det resulterar i ineffektiv erytropoes som i sig kan orsaka stor skada i kroppen. När de skadade röda blodkropparna når blodbanan går de i hemolys. Hemolysen i sig orsakar sedan vävnadsskada, hyperkoagulabilitet och ökar risken för gallsten. Likaså leder den ineffektiva blodbildningen i sig till järninlagring som på sikt kan ge organskada. Anemin som orsakas av hemolysen leder vidare till extramedullär blodbildning som i sig kan ge upphov till leverfibros, splenomegali, osteoporos, bensår mm. Cappellini konstaterade

också att de underliggande genetiska förändringarna som ger upphov till den varierade kliniska bilden vid thalassemi ofta upplevs som svåröverskådliga.

Cappellini lugnade dock en eventuell förvirrad åhörare med att det i klinisk praxis framför allt är transfusionsbehovet, snarare än genotyp, som är avgörande för behandling och uppföljning. För att minska risken för ovanstående komplikationer är just transfusioner en hörnsten i behandling av thalassemi. Transfusioner är det som mest effektivt motverkar bieffekterna av ineffektiv blodbildning. Här redovisade Cappellini resultat från hennes forskargrupp där de visat att en Hb-nivå >100 g/l minskar risken för utveckling av allvarlig morbiditet vid thalassemi, även hos dem som inte är helt transfusionsberoende<sup>14</sup>. Cappellini menade att målet bör vara att hålla en Hb-nivå >95 med en Hb-nivå om ca 140–150 efter transfusion för att så effektivt som möjligt minska den ineffektiva erytropoesen. Oavsett antal transfusioner har patienter med thalassemi risk för järninlagring varför kelering också är en hörnsten i behandlingen. I takt med att nya kelerare, som kan tas peroralt, dykt upp på marknaden har patienters efterlevande till sin kelerande behandling förbättrats. Att detta har en direkt korrelation till förbättrad överlevnad är nyligen visat i en longitudinell studie av drygt 700 patienter med thalassemi som följts i Italien<sup>15</sup>.

#### ÖKANDE ÅLDER – STIGANDE RISK

Detta omhändertagande är förstas kronisk, livslång behandling varför Cappellini betonade att behandling som leder till bot av thalassemi förstas vore allra mest önskvärt. I dagsläget består sådan behandling i princip endast av allogen stamcellstransplantation. De potentiellt allvarliga biverkningarna av en stamcellstransplantation gör dock att detta främst är aktuellt för de allra svåraste fallen. Likaså är det tydligt visat att riskerna ökar i takt med stigande ålder varför det främst är barn med svår thalassemi med tillgång till en lämplig syskondonator som blir kandidater för allogen stamcellstransplantation.

Glädjande nog sker dock utvecklingen av generterapi för att behandla thalassemi fort. Här modifieras hemoglobingenerna i hematopoetiska stamceller som sedan



## ••• hematologi

återförs till patienten. Även denna behandling kräver dock förberedande behandling med cytostatika, vilket förstås är associerat med risk för biverkningar. Ett stort antal studier pågår där patientantalen dock fortfarande är små. Cappellini gick igenom resultaten från några studier med genterapi. I en studie med preparatet Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo), som inkluderade 23 barn och vuxna med thalassemi blev exempelvis 21 transfusionsfria efter behandling<sup>16</sup>. Preparatet godkändes initialt för

användning både i USA och Europa men finns för närvarande endast tillgängligt i USA.

Utöver potentiellt botande behandling har även nya farmakologiska preparat utvecklats. Ett sådant är luspatercept (Reblozyl). Det är ett preparat som påverkar utmognaden i sena stadier av erytropoesen. I den placebokontrollerade, randomiserade studien Believe kunde 20 procent av patienterna som behandlades med luspatercept minska sitt transfusionsbehov med >33 procent jämfört

med 4,5 procent av dem som fick placebo<sup>17</sup>. Med ökad uppföljningstid menade dock Cappellini att denna andel ökar, och uppgav att det tar längre tid än man trodde när man designade studien att se ett behandlingssvar på luspatercept. Likaså verkar det vara patienter med ett moderat transfusionsbehov som har allra störst nytta av detta preparat. Hittills har dock luspatercept inte godkänts av TLV för användning i Sverige.

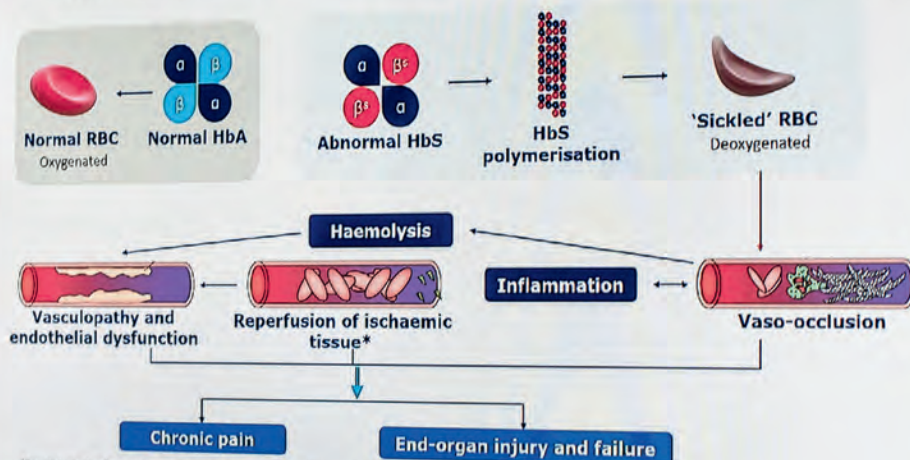
Cappellini fortsatte sedan sitt föredrag med en kort genomgång av den näst





Maria Domenica Cappellini  
University of Milan  
Milan, Italy

## Polymerisation of HbS is key to sickle cell disease pathology



\*Recurrent episodes of vaso-occlusion and reperfusion contribute to ischemia-reperfusion injury.  
HbA, adult hemoglobin; HbS, sickle hemoglobin; RBC, red blood cell.  
See color notes for references.

Maria Domenica Cappellini, professor vid Universitetet i Milano, är en erkänd auktoritet inom ämnet hemoglobinopatier som hon ägnat hela sitt yrkesliv åt. Här ses hon även med Christian Kjellander, som ställde frågor, och Magnus Björkholm.

vanligaste hemoglobinopatin, sickle cellssjukdom (SCD). Här är patofysiologin ännu mer komplicerad än vid thalassemi. Grundorsaken är dock även här de felformade röda blodkropparna vilka bland annat ger upphov till hemolys, vaso-occlusion med sekundär vaskulopati och inflammation. Obehandlat leder detta till organskador, kronisk inflammation och smärta. Här är fortsatt hydroxyurea (Hydrea) en hörnsten i behandlingen men förhoppningsvis kommer fler preparat snart att finnas tillgängliga även för behandling av sickle cellssjukdom. Exempel på ett sådant är voxelotor (Oxbryta) som har visat sig tolerabelt men enligt Cappellini utan dramatisk effekt. Även för sickle cellssjukdom utvecklas generterapi. Exempelvis har generapin lovetibeglogene autotemcel (Lentiglobin) i en fas 1-2-studie med 43 patienter visat minskad hemolys och regress av vasoocklusiva kriser<sup>18</sup>.

### ÖKAD RISK FÖR TROMBOS

Till Cappellinis föredrag var överläkare Christian Kjellander från S:t Görans



Magnus Björkholm flankeras av Christian Kjellander (till vänster) vid Sankt Görans sjukhus och Martin Jädersten vid Karolinska Universitetssjukhuset.

sjukhus i Stockholm, som sitter med i den svenska vårdprogramgruppen för thalassemi, inbjuden som panelist. I och med att professor Cappellini lett den randomiserade luspaterceptstudien passade Dr Kjellander på att fråga angående potentiella biverkningar av preparatet. Professor Cappellini uppgav att de sett en ökad trombosrisk hos patienter som behandlats med luspatercept men att de patienter som drabbats av trombos haft riskfaktorer för detta även före start av behandlingen. Hon rekommenderade dock att man bör överväga förebyggande blodförtunnande behandling till patienter med andra riskfaktorer för trombos när de behandlas med luspatercept. Vidare diskuterade de hydroxyureas eventuella roll som behandling vid thalassemi. Att preparatet är viktigt vid SCD råder det inget tvivel om, men huruvida det hjälper mot thalassemi är kontroversiellt. Cappellini uppgav att det inte finns evidens för Hydrea vid thalassemi, men att hon själv brukar använda det när patienter med thalassemi har besvär av aktiva extramedullära hematopoes-

massor. Avslutningsvis konstaterade hon att nya och bättre behandlingsalternativ behövs för båda tillstånden. Förhoppningsvis finns sådana snart tillgängliga.

Seminariets sista föreläsning stod professor Lars Bullinger vid Universitetssjukhuset Charité i Berlin för. Ämnet som skulle avhandlas var akut myeloid leukemi (AML). Professor Bullinger började sitt anförande med en historisk genomgång av AML som han menade har stått för upptäckten och förståelsen av en rad viktiga hematologiska lärdomar. Bland annat identifierades en av de första sjukdomsdrivande translokationerna ( $t(8;21)$ ) just vid AML och det var också en av de första sjukdomar för vilken riktad behandling utvecklades 1985, ATRA mot akut promyelocyt leukemi.

Vidare var det en av de allra första cancersorterna som gensekvenserades. Bullinger uppgav dock att all denna nya kunskap inte lett till överlevnadsvinster vid AML förrän ganska nyligen, när tillägg av midostaurin (Rydapt) förbättrade överlevnaden vid FLT3-muterad AML i RATIFY-studien<sup>19</sup>. Anledningen

till detta tror Bullinger är den stora genetiska heterogeniteten vid AML och att det krävs riktad och innovativ studie-design med stora patientgrupper och noggrann genetisk kartläggning för att visa effekt av riktade läkemedel för vissa genetiska subgrupper. I takt med att i princip alla patienter med AML genomgår genetisk kartläggning med myeloid genpanel ökar dock förståelsen för förändringar av betydelse i snabb takt och många kliniska studier på specifika genetiska subgrupper av AML pågår för närvarande<sup>20</sup>.

Bullinger menade dock att det står helt klart att vi har lämnat "one size fits all"-handläggning vid AML. För patienter med AML som tål intensiv behandling kommer troligen daunorubicin + cytarabin kvarstå som behandlingsbas, men med tillägg av riktad behandling utefter genetiska avvikelser. Exempelvis är det redan klinisk praxis att alla patienter med förekomst av CBF, dvs  $t(8;21)$  ska ha tillägg av gemzutumab ozogamicin (Mylotarg) samt att de med FLT3-mutation ska ha tillägg av en

FLT3-hämmare (exempelvis midostaurin). Framöver är det också troligt att patienter med mutation i IDH1 eller IDH2 kommer att rekommenderas tilllägg av ivosidenib (Tibsovo) respektive enasidenib (Idhifa). För mer sköra patienter som inte bedöms tåla intensiv cytostatikabehandling har behandling redan skiftat till BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) i kombination med hypometyleraren azacitidine (Vidaza).

#### GENETIKEN ALLT VIKTIGARE

Bullingers föredrag anknöt sedan till några av huvudpoängerna i professor Haferlachs föreläsning tidigare under dagen när han konstaterade att genetisk testning, och snabba svar på dessa analyser, redan nu är obligat för optimal behandling av AML. Vidare har utvärdering av behandlingssvar vid AML revolutionerats i samband med möjligheten att analysera och följa MRD. Vidare nämnde Bullinger att ännu fler variabler såsom förhållanden i tumörens mikromiljö troligen också kommer att visa sig påverka prognos och behandlingsval. Bullinger spådde därför att vi i framtiden kommer att ha tillgång till, och använda oss av, ännu mer granulär och detaljerad data för varje patient, till exempel med hjälp av singel-cell-sekvensering.

Att genetiken blir allt viktigare vid AML menade Bullinger är tydligt i både WHO och European Leukemia networks (ELN) senaste AML-klassifikationer<sup>21,22</sup>. Dels har den genetiska indelningen förfinats och genetiska avvikelser som är mer tydligt associerade med myelodysplastiskt syndrom (MDS) respektive AML förtydligats. Likaså är det intressant att se att exempelvis AML med FLT3-mutation utan förekomst av annan högriskmutation bytt riskgrupp från högrisk till intermediärrisk sjukdom, troligen tack vare införandet av FLT3-hämmarna<sup>23</sup>. Liknande justeringar tror Bullinger kommer att ske också för andra subgrupper framöver i takt med optimerad, individualiserad behandling.

Vissa genetiska avvikelser vid AML är dock fortfarande associerade med dyster prognos. För patienter med högriskgenetik menade Bullinger att den liposomala beredningen av daunorubicin och cytarabin, CPX-531 (Vyxeos) är ett lovande alternativ. I en randomiserad

studie där CPX-531 jämfördes med standardberedning av daunorubicin+cytarabin för patienter 60-75 år med högrisk AML var CPX-531 associerad med bättre överlevnad<sup>24</sup>. Särskilt patienter med mutation i TP53 kan enligt Bullinger tänkas gagnas av CPX-531 då det är välkänt att de har dåligt behandlingssvar på exempelvis venetoclax (Venclyxto) + azacitidine.

Även Bullingers föreläsning avslutades med en frågestund med en inbjuden expert på området, denna gång en av Sveriges ledande AML-experter, överläkare Martin Jädersten från Karolinska Universitetssjukhuset. Dr Jädersten lyfte en aktuell fråga inom AML: hur viktigt är det att vara i MRD-negativ remission inför allogen stamcellstransplantation? Här menade Bullinger att det förstås är viktigt men att det ofta inte lönar sig att fortsätta med cytostatika på patienter som uppenbart inte haft ett bra svar på cytostatika utan rekommenderade i så fall riktad behandling i den utsträckning det finns tillgängligt. Han medgav dock att ett alternativ också kan vara att gå vidare direkt till allogen stamcellstransplantation, även om han uppgav att det blir ett högriskprojekt. Lämpligt nog avslutades frågestunden på ett tema som

förenar hela dagens seminarium: vikten av genetik och behov av nya metoder att analysera den stora massan av data. Här var både Bullinger och Jädersten överens om att helgenomsekvensering troligen kommer att kunna ersätta all annan genetisk diagnostik vid AML inom en inte alltför avlägsen framtid.

Karolinska Hematology Seminar bjöd således även i år på detaljerad uppdatering på bred hematologisk front. Med tanke på den snabba utvecklingen inom hematologi kommer det att bli väldigt spännande att se hur många nya behandlingar och vilken ny genetisk kunskap som har implementerats i kliniken lagom till nästa års seminarium.

**Fotnot: Seminariet genomfördes med stöd av Roche, Pfizer och Bristol Myers Squibb.**

#### REFERENSER:

1. Eythorsson E, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Sigurdardóttir GÁ, Vidarsson B, et al. Predicting the Need for Upfront Bone Marrow Sampling in Individuals with MGUS: Derivation of a Multivariable Prediction Model Using the Prospective Population-Based Istopmm Cohort. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):266-7.



2. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson J, Sigurðardóttir G, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. *Nat Med.* 2023;29(2):467-72.
3. Mateos M-V, Martínez-López J, Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Gonzalez-Calle V, Gonzalez MS, et al. Curative Strategy (GEM-CESAR) for High-Risk Smoldering Myeloma (SMM): Post-Hoc Analysis of Sustained Undetectable Measurable Residual Disease (MRD). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):292-4.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-22.
5. Laubach JP, Kaufman JL, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, et al. Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients (Pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of Griffin after 24 Months of Maintenance. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):79-.
6. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(4):335-47.
7. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1848-54.
8. Minici C, Gounari M, Übelhart R, Scarfò L, Dühren-von Minden M, Schneider D, et al. Distinct homotypic B-cell receptor interactions shape the outcome of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Communications.* 2017;8(1):15746.
9. Walter W, Pohlkamp C, Meggendorfer M, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C, et al. Artificial intelligence in hematological diagnostics: Game changer or gadget? *Blood Rev.* 2023;58:101019.
10. Nazha A, Elemento O, McWeeney S, Miles M, Haferlach T. How I read an article that uses machine learning methods. *Blood Adv.* 2023;7(16):4550-4.
11. Haferlach T, Nadarajah N, Haferlach C, Kern W, Pohlkamp C. Machine Learning Algorithm Correctly Identifies 95% of Cells in Differential Count of Blood Smears: A Prospective Study on >29,000 Cases and >17 Million Single Cells. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):1909-10.
12. Hehr M, Sadafi A, Matek C, Lienemann P, Pohlkamp C, Haferlach T, et al. Explainable AI identifies diagnostic cells of genetic AML subtypes. *PLOS Digital Health.* 2023;2(3):e0000187.
13. Nadarajah N, Maschek S, Hutter S, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach C, et al. Evaluation of a Transparent Artificial Intelligence (AI) Disease Classification System with Whole Genome Sequencing (WGS) and Whole Transcriptome Sequencing (WTS) Data in a Prospective Study with 325 Cases. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):1915-6.
14. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Ann Hematol.* 2021;100(7):1903-5.
15. Forni GL, Ganesin B, Musallam KM, Longo F, Rosso R, Lisi R, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with  $\beta$ -thalassemia major followed over 50 years. *American Journal of Hematology.* 2023;98(3):381-7.
16. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta$ 0/ $\beta$ 0 Genotype  $\beta$ -Thalassemia. *New England Journal of Medicine.* 2021;386(5):415-27.
17. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(13):1219-31.
18. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapa MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine.* 2021;386(7):617-28.
19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-64.
20. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet.* 2017;49(3):332-40.
21. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood.* 2022.
23. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-77.
24. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology.* 2021;8(7):e481-e91.

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



FOTO: BOSSE JOHANSSON