

Polycytemia vera – fokus på Hb-värdet

Framtida behandling kanske kan ge sjukdomsremission



PETER JOHANSSON, med dr, överläkare

BJÖRN ANDREASSON, docent, överläkare; båda medicinkliniken, hematologisektionen, Sahlgrenska sjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg, och Uddevalla sjukhus
JAN SAMUELSSON, docent, över-

läkare, sektionschef, verksamhetsområde internmedicin, hematologisektionen, Södersjukhuset, Stockholm
jan.samuelsson@sodersjukhuset.se

Under 2007 och 2008 har den nordiska studiegruppen för myeloproliferativa sjukdomar (NMPD) publicerat riktlinjer för handläggning av polycytemia vera, essentiell trombocytos och primär myelofibros i ett dokument där alla aspekter av behandling redovisas enligt evidensbaserade kriterier.

För yngre patienter som drabbas av polycytemia vera och essentiell trombocytos innebär sjukdomarna fortfarande en risk för ökad mortalitet på grund av trombosjukdom eller utveckling av myelofibros och akut leukemi. Det är här viktigt att undvika behandling med medel som kan öka risken för leukemi.

De fullständiga riktlinjerna från NMPD finns publicerade via webbplatsen för Svensk förening för hematologi, (<http://www.sfhem.se>). I detta nummer av Läkartidningen återges huvuddragen i dessa rekommendationer i två artiklar.

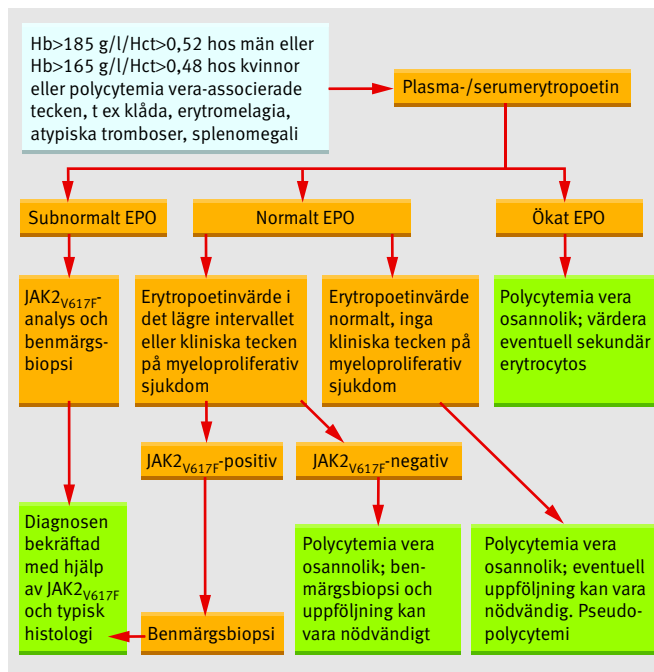
Polycytemia vera – incidens, patogenes och utredning

För drygt hundra år observerade William Osler en patient med cyanos, splenomegali och polycytemi. Denna patients sjukdom skulle sannolikt i dag klassificeras som polycytemia vera [1]. Femtio år senare (1951) beskrev och klassificerade William Dameshek de kroniska myeloproliferativa sjukdomarna [2].

Polycytemia vera är en relativt ovanlig sjukdom med en årlig incidens på 1,97/100 000 invånare [3]. Detta innebär att varje år insjuknar i Sverige knappt 200 personer med polycytemia vera. Medianåldern vid diagnos är 70 år, och ingen skillnad i könsfördelning ses. Endast cirka 5 procent är <40 år vid sjukdomsdebuten.

Under våren 2005 publicerade fyra forskargrupper arbeten om januskinas 2-mutation (JAK2) vid polycytemia vera, essentiell trombocytos och primär myelofibros [4-7]. Man fann en somatisk mutation i JAK2, där aminosyran valin är utbytt mot fenylalanin vid position 617 på kromosom 9, vilket då beskrivs som V617F-mutation. JAK2 blir på detta sätt »uppreglerad« och påverkar via tyrosinkinaktivitet i sin tur signalsystemet via JAK-STAT samt involverar erytropoetin- och trombopoetinreceptorer.

Denna mutation finns inte hos friska eller vid sekundära tillstånd med förhöjda trombocyter eller förhöjt hemoglobin. I dagsläget finns analys av JAK2-mutation uppsatt vid alla



Figur 1. Diagnostisk algoritm för polycytemia vera.

svenska universitetssjukhus. Sedan år 2005 har en känsligare metod för påvisande av V617F-mutationen utvecklats, och den påvisas nu hos mer än 95 procent av patienter med polycytemia vera. Även hälften av patienterna med essentiell trombocytos respektive primär myelofibros har denna mutation vid diagnos.

Man har också lyckats finna andra mutationsförändringar vid JAK2_{V617F}-negativ polycytemia vera. Till exempel har man funnit olika mutationer i exon 12 på JAK2-genen hos framför allt yngre patienter med mer isolerad erythrocytosis [8].

Enkel och säker utredning vid misstänkt polycytemia vera

Utredning av förhöjt blodvärde, dvs i de flesta fall förhöjt hemoglobin (Hb), är en av de vanligaste remissorsakerna till hematologenheter. Här finns åtminstone två huvudfrågeställningar: dels hur man utesluter/bekräftar att det är en blodsjukdom, dels hur man handlägger ett förhöjt Hb-värde även om det inte finns någon bakomliggande blodsjukdom.

En vanlig felkälla till isolerat lätt stegrad Hb-värde är provtagning på fastande mage, vilket är vanligt förekommande i t ex

SAMMANFATTAT

Under 2007 och 2008 har den nordiska studiegruppen för myeloproliferativa sjukdomar (NMPD) publicerat riktlinjer för handläggning av polycytemia vera, essentiell trombocytos och primär myelofibros i ett dokument där alla aspekter av behandling redovisas enligt evidensbaserade kriterier.

För yngre patienter som drabbas av polycytemia vera och essentiell trombocytos innebär sjukdomarna risk för ökad

mortalitet på grund av trombosjukdom eller utveckling av myelofibros och akut leukemi. Det är här viktigt att undvika behandling med medel som kan öka risken för leukemi.

Molekylära remissioner efter interferonbehandling vid polycytemia vera visar att behandlingsmålsättningen i framtiden kan komma att utvecklas från sjukdomskontroll till remission.

FAKTA 1. WHO-kriterier för polycytemia vera [16]

Huvudkriterier

- A1. Hemoglobin >185 g/l hos män respektive >165 g/l hos kvinnor eller EVF >99:e percentilen för referensvärdet eller ökad röd blodkroppsmassa (>25 procent över förväntad)
- A2. Närvaro av JAK2_{V617F}-mutation eller liknande, t ex mutation i exon 12 på JAK2-genen

Bikriterier

- B1. Benmärgsbiopsi med hy-

percellularitet för åldern med trilinear växt med prominent erytroid granulocyt och megakaryocytär proliferation

- B2. Sub normalt plasma-/serumerytropoetinvärde
- B3. Endogen erytroid kolonibildning in vitro

Diagnosen polycytemia vera vid A1 + A2 + 1 bikriterium eller det första huvudkriteriet och 2 bikriterier.

primärvård. Om så skett rekommenderas i första hand nytt, icke-fastande prov.

Provtagning ska också kompletteras med LPK (leukocytpartikelkoncentration) med differentialräkning (dvs fördelning av vita blodkroppar), TPK (trombocytartikelkoncentration) och EVF (erythrocytvolymfraction). EVF korrelerar betydligt bättre till viskositetsförhållanden i blodet, eftersom det anger andelen röda blodkroppar.

Redan i slutet av 1970-talet visades att det cerebrala blodflödet minskar vid ökad EVF [9]. Man jämförde två grupper friska individer (utan tecken till sjukdom som kunde ge reell polycytemi) där gruppen med EVF 0,47–0,53 hade 70 procent av det cerebrala blodflödet som sågs hos gruppen med EVF 0,36–0,46. Efter reduktion av EVF med venesektion hos patienter i gruppen med högre EVF ökade det cerebrala blodflödet med 50 procent. Den kliniska signifikansen härav är okänd.

Pearson och Wetherley-Mein har visat att det finns en stark korrelation mellan EVF och risken för cerebrovaskulära händelser hos patienter med polycytemia vera, dvs ju högre EVF, desto större risk [10].

Vi rekommenderar att män med EVF >0,52 respektive kvinnor med EVF >0,48 med >2 månaders duration bör utredas (Figur 1). Män och kvinnor med EVF >0,60 respektive >0,56 har erfarenhetsmässigt en sk absolut erythrocytos, dvs ökad röd blodkroppsmassa [11, 12].

I övriga fall har tidigare gjorts blodvolymsbestämning, men denna undersökning utförs i dag på ytterst få sjukhus och har minskat kraftigt i användning [13–15].

WHO har angivit Hb >185 g/l hos män respektive Hb >165 g/l hos kvinnor som surrogatmått för absolut erythrocytos, men tyvärr innebär dessa gränser stor andel falskt negativa fynd för absolut erythrocytos [12, 16]. Vid undersökning av manliga patienter med polycytemia vera hade endast 35 procent Hb över dessa gränser vid diagnos, trots att utförd blodvolymsbestämning visade absolut erythrocytos. För kvinnor sågs en bättre överrensstämmelse; 63 procent hade absolut erythrocytos vid Hb >165 g/l.

För utredning av förhöjt Hb/EVF används i första hand mätning av plasma-/serumerytropoetinvärde (Figur 1). Med rätt

»WHO har angivit Hb >185 g/l hos män respektive Hb >165 g/l hos kvinnor som surrogatmått för absolut erythrocytos ...«

metod, dvs möjlighet att mäta subnormala nivåer, är detta ett prov med hög sensitivitet och specificitet för diagnos av polycytemia vera [17–20]. Det är därför viktigt att man lokalt i primärvården haft samråd med närmaste hematologi-/invärtesmedicinernhet så att laboratoriet har en tillräckligt känslig metod för erytropoetin.

Den vanligaste orsaken till förhöjt Hb/EVF är sk pseudopolycytemi (på engelska »apparent polycythemia«), ett tillstånd där man oftast finner minskad plasmavolym [19, 21, 22]. Till skillnad från patienter med polycytemia vera har >90 procent av patienterna med pseudopolycytemi normalt eller måttligt förhöjt erytropoetinvärde [19].

Individer med måttligt förhöjt Hb/EVF och normalt serumerytropoetin och som saknar andra tecken till myeloproliferativ sjukdom behöver inte utredas vidare eller remitteras till hematologienhet.

I litteraturen saknas studier som kan ligga till grund för evidensbaserade råd huruvida människor med pseudopolycytemi har klinisk nytta av flebotomi eller inte. Flertalet auktoriteter rekommenderar inte uppföljning av Hb-/EVF-nivåer eller behandling med venesektion. Dessa patienter har ofta, men långt ifrån alltid, ett metabolt syndrom som däremot måste behandlas.

Ett sub normalt erytropoetinvärde, under nedre referensintervallet, talar däremot starkt för polycytemia vera. Vid sub normalt värde eller värde strax ovan nedre normalgränsen rekommenderas således remiss till hematologienhet för fortsatt utredning med JAK2_{V617F}-mutationsanalys respektive benmärgsbiopsi. Benmärgsbiopsi ger viktigt stöd för diagnosen polycytemia vera och även information om eventuell fibros i benmärgen [16, 23, 24]. WHO:s reviderade diagnostiska kriterier [16] (Fakta 1) är mycket lämpade för rutinsjukvård.

Vid oklarhet om hur erytropoetinvärdet ska tolkas, rekommenderar vi telefonkontakt med hematolog. Vid normalt erytropoetinvärde men förhöjt LPK och/eller TPK eller symptom/tecken såsom klåda, mjältförstoring och trombos bör patienten remitteras för fortsatt utredning enligt Figur 1. Vid förhöjt erytropoetinvärde får sekundära orsaker till polycytemi uteslutas. Om förhöjd röd blodkroppsmassa bekräftas med blodvolymsbestämning eller om EVF är >0,60 (män) eller >0,56 (kvinnor) definieras dessa fynd som sk idiopatisk

FAKTA 2. Kvalitetsgradering av evidens

Kvalitetsgradering av evidens, enligt General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology [31]

Kvalitetsgradering av evidens
Evidensgrad Ia
Evidens från systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier

Evidensgrad Ib
Evidens från minst en randomiserad kontrollerad studie

Evidensgrad IIa
Evidens från minst en välde-

signerad kontrollerad studie utan randomisering

Evidensgrad IIb

Evidens från utfallsstudier

Evidensgrad III

Evidens från deskriptiva studier såsom korrelationsstudier och fall-kontrollstudier

Evidensgrad IV

Evidens från expertkommitté-rapporter eller åsikter/erfarenheter från respekterade auktoriteter

Gradering av rekommendation

A. Baseras på evidensgrad Ia och Ib

B. Baseras på evidensgrad IIa, IIb, III

C. Baseras på evidensgrad IV

»Trots behandling med flebotomi och ASA är tromboemboliska komplikationer den överhängande kliniska faran ...«

erythrocytos när polycytemia vera och sekundär polycytemi uteslutits [11, 25].

Klinik

Obehandlad polycytemia vera har haft en mycket dålig prognos med 12–18 månaders medianöverlevnad; dödsorsaken var oftast trombos [26, 27]. Modern behandling har radikalt ändrat utsikterna för våra patienter. I en aktuell prospektiv studie av 1 638 patienter noterades 3,7 dödsfall/100 personer/år [28]. Jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller var total mortalitet och mortalitet i hjärt-kärlsjukdom respektive leukemi 1,2, 1,4, och 36,1 gånger högre vid polycytemia vera. Som förväntat i en äldre population orsakades 45 procent av dödsfallen av hjärt-kärlsjukdom.

Målen med dagens behandling av polycytemia vera är att reducera risken för trombos och blödning samtidigt som risken för transformation till akut leukemi och myelofibros minimeras.

Behandling

Flebotomi. En retrospektiv analys av 69 patienter med polycytemia vera som följts i 15 år (332 patientår) visade att incidensen av vaskulära händelser var 0,2/10 år hos patienter med EVF på 0,40–0,44 [29]. Motsvarande siffror för EVF 0,45–0,49, 0,50–0,54, 0,55–0,59 och >0,60 var 0,92, 2,29, 3,33 respektive 7,5/10 år.

Studien PVSG-01 (Polycythemia Vera Study Group), som beskrivs närmare nedan, visade ökad risk för trombos hos patienter randomiserade till behandling med enbart flebotomi med målsättning att hålla EVF på 0,50 [30]. Flebotomibehandling bör därför syfta till att bibehålla EVF <0,45. Det finns för närvarande inga bevis som stödjer olika behandlingsmål för kvinnor och män (grad B-rekommendation, evidensgrad IIa). För evidensgradering, se Fakta 2.

Patienter med polycytemia vera har nästan alltid järnbrist, och denna järnbrist ska inte behandlas med järn eftersom det kan medföra dramatisk stegring av EVF och risk för trombos.

Acetylsalicylsyra (ASA). ECLAP-studien (European collab-

FAKTA 3. Komplikationsrisker vid polycytemia vera

Evidensgrad Ib

Ålder >60–65 år, tidigare trombosjukdom och EVF >0,50 är alla riskfaktorer för trombos

Evidensgrad IIa

EVF >0,45 är riskfaktor för trombos
Förhöjt trombocyttal är riskfaktor för myelofibros

Evidensgrad III

Trombocyter (TPK) >1 500 × 10⁹/l är riskfaktor för blödning
Leukocyter >15 × 10⁹/l är riskfaktor för trombos
Ökande grad av JAK2_{V617F}-positivitet är riskfaktor för trombos

Rutinmässig trombofiliscree- ning stöds inte av litteraturen
Rökning ökar risken för trombos vid polycytemia vera jämfört med hos icke-rökare

Evidensgrad IV

Konventionella riskfaktorer för arterioskleros (lipider, blodtryck, glukosnivåer) ökar trombosrisken vid polycytemia vera
Trombocyter (TPK) >1 500 × 10⁹/l är riskfaktor för trombos (endast visat vid essentiell trombocytos)

FAKTA 4. Behandling vid polycytemia vera

Sammanfattande behandlingsrekommendationer

- Flebotomi för att behålla EVF <0,45
- ASA 75–100 mg dagligen om inte kontraindicerat (grad A)
- Benmärgshämmande behandling ska ges till: Patienter med tidigare trombosjukdom vid alla grader av trombocytos
Patienter >60 år vid alla grader av trombocytos
Patienter med TPK >1 500 × 10⁹/l
- Benmärgshämmande behandling kan övervägas till: Patienter som inte tolererar flebotomibehandling
Patienter med symtomatisk eller progredierande splenomegali
Patienter med viktnedgång och/eller svettningar

Patienter med LPK >15 × 10⁹/l
Patienter <60 år med TPK >600 × 10⁹/l för att uppnå molekytlär remission (gäller endast interferonbehandling)
• Val av benmärgshämmande behandling:
<60 år: i 1:a hand α-interferon, i 2:a hand hydroxiurea, i 3:e hand anagrelid (anagrelid ges endast om behandlingsindikation är trombocytos)
60–75 år: i 1:a hand hydroxiurea, i 2:a hand α-interferon, i 3:e hand anagrelid (anagrelid ges endast om behandlingsindikation är trombocytos)
>75 år: i 1:a hand hydroxiurea, i 2:a hand intermittent busulfan, i 3:e hand radioaktivt fosfor (³²P)

oration on low-dose aspirin in polycythemia vera) etablerade den terapeutiska nyttan av ASA vid polycytemia vera [32]. Sammanlagt 518 patienter som varken hade indikation eller kontraindikation för ASA-behandling randomiserades mellan 100 mg ASA dagligen eller placebo. ASA-behandling gav en minskad risk för ett kombinerat resultatmätt av icke-letal hjärtinfarkt, icke-letal stroke eller kardiovaskulär död (riskkvot 0,41; 95 procents konfidensintervall 0,15–0,91; P=0,09).

Det andra kombinerade primära resultatmättet, dvs icke-letal hjärtinfarkt, icke-letal stroke, lungemboli eller annan större venös trombos eller kardiovaskulär död, reducerades signifikant (riskkvot 0,40; 95 procents konfidensintervall 0,18–0,91; P=0,03). Incidensen av större blödning var inte signifikant ökad i gruppen behandlad med ASA.

ASA bör därför ges till alla patienter med polycytemia vera som inte har kontraindikation mot sådan behandling eller trombocytnivåer >1 500 × 10⁹/l där blödningensrisken överväger (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib). Det saknas för närvarande data om användning av andra trombocytshämmande medel, t ex klopidogrel, vid polycytemia vera.

Benmärgshämmande behandling. Trots behandling med flebotomi och ASA är tromboemboliska komplikationer den överhängande kliniska faran vid polycytemia vera under de första 10–15 åren efter diagnos. Det är därför viktigt att bedöma komplikationsrisken hos den individuella patienten och att inte underlåta att behandla patienter med hög trombosrisk med benmärgshämmande medel. Riskfaktorer för komplikationer och behandlingsrekommendationer sammanfattas i Fakta 3 och 4.

Förutom EVF >0,45 är ålder och tidigare trombosjukdom de viktigaste riskfaktorerna. I PVSG-01-studien var ålder >60 år en oberoende riskfaktor för trombos, medförande en tvåfaldigt högre trombosrisk [33]. I den prospektiva studien av 1 638 patienter genomförd inom ECLAP-projektet [28] var ålder >65 år en av de två mest betydelsefulla prognosfaktorerna för kar-

diovaskulära händelser (riskkvot = 2,1) och död (hazard-kvot 14,3; $P < 0,0001$).

Tidigare trombosjukdom har visats vara en oberoende riskfaktor för ny trombos i både PVSG-01- och ECLAP-studien. I den sistnämnda studien medförde tidigare trombosjukdom ökad risk för både kardiovaskulär händelse (riskkvot = 2,1) och död (hazard-kvot 1,93; $P = 0,0003$). Därför föreslår den nordiska studiegruppen för myeloproliferativa sjukdomar (NMPD) att benmargshämmande behandling ges vid alla grader av trombocytos till alla patienter > 60 år och till patienter med tidigare trombos (rekommendationsgrad B). Behandlingsmål bör vara $TPK > 400 \times 10^9/l$.

Betydelsen av trombocytos som orsak till vaskulär sjukdom vid polycytemia vera är fortfarande kontroversiell. Merparten av genomförda studier har inte kunnat visa en korrelation mellan trombocytnivå och tromboskomplikation [28, 34]. På senare tid har dock en potentiell roll för aggregat mellan leukocyter och trombocyter föreslagits som en orsak till uppkomst av trombos [35].

Två andra komplikationer är av betydelse när risker med trombocytos diskuteras: blödningar och myelofibrosutveckling. Allvarliga blödningar har rapporterats framför allt vid trombocytal $> 1\,500 \times 10^9/l$; ett inverst förhållande mellan trombocytnivå och von Willebrand-faktorn föreligger och anses vara orsak till den ökade blödningsbenägenheten [36]. I en randomiserad studie som jämförde behandling med radioaktiv fosfor (^{32}P) med ASA 600 mg/dag och dipyridamol 150 mg/dag noterades en ökad risk för blödning och död i den sistnämnda armen. Vid tidpunkten för blödning hade flertalet patienter höga trombocytvärden [37].

En randomiserad studie mellan hydroxiurea och pipobroman, en alkylterande substans som inte används i Norden, visade en ökad risk för myelofibrosutveckling hos patienter behandlade med hydroxiurea [38]. Notabelt var att dålig kontroll av trombocytos var starkt associerad med progression till myelofibros. Detta antyder att vissa behandlingar som normaliserar trombocyttalet kan minska risken för myelofibrosutveckling. Vid långtidsuppföljning av patienter behandlade > 3 år med enbart flebotomi hade 12/60 patienter utvecklat myelofibros inom 10 år jämfört med ingen av 60 patienter randomiserade till ^{32}P [39].

Leukocytos är vanligt vid polycytemia vera, och på senare tid har flera protrombotiska egenskaper påvisats, såsom aggregatbildning med trombocyter, cirkulerande mikropartiklar innehållande vävnadstromboplastin, interaktion med endotel och påskyndande av arterioskleros. Landolfi et al har retrospektivt funnit att polycytemia vera-patienter med leukocyter $> 15 \times 10^9/l$ hade ökad risk för arteriell trombos (hazard-kvot 1,71; $P = 0,013$) jämfört med patienter med leukocyter $< 10 \times 10^9/l$ [40]. Andra retrospektiva studier har visat samma tendens, dvs ökad trombosrisk och även ökad risk för leukemiutveckling hos patienter med leukocytos.

Graden av leukocytos bör därför vägas in när man diskuterar indikation för benmargshämmande behandling (grad C-rekommendation, evidensgrad IV). Det finns ännu inga genomförda prospektiva studier som visat att sänkning av leukocyttalet minskar risken för trombos.

Vannucci et al studerade 135 polycytemia vera-patienter inom 6 månader från diagnos och följde dem i 23 månader (median). Graden av $JAK2_{V617F}$ -uttryck i neutrofiler var en oberoende riskfaktor för trombos. Den relativa risken var 2,3 för patienter med 76–100 procent $JAK2_{V617F}$ -positiva neutrofiler jämfört med patienter med 1–25 procent positiva celler [41]. Ingen studie har prospektivt visat att sänkning av $JAK2_{V617F}$ -positivitet minskar risken för trombos.

»Mer än 90 procent av polycytemia vera-patienter kommer inom 10 år från diagnos att erhålla benmargshämmande behandling.«

Prevalensen av faktor V Leiden (APC-resistens) och andra protrombotiska faktorer är inte högre hos patienter med polycytemia vera än i normalbefolkningen [42], varför utredning rekommenderas endast hos patienter med tidigare egen trombosjukdom eller släktanamnes.

Val av benmargshämmande behandling

Mer än 90 procent av polycytemia vera-patienter kommer inom 10 år från diagnos att erhålla benmargshämmande behandling. Det är då utomordentligt viktigt att hos patienter med förväntad lång överlevnad undvika medel som ökar risken för leukemiutveckling, framför allt busulfan och ^{32}P .

Interferon- α . Interferon- α kontrollerar proliferation av alla poeser och rekommenderas som förstahandsval hos patienter < 60 år (grad B-rekommendation, evidensgrad III). Någon ökad leukemirisk har inte visats med interferon, som också kan påverka fundamentala patogenetiska processer vid polycytemia vera. Fallrapporter har visat reversering av kromosomavvikelse [43], återkomst av normal polyklonal hematopoies och hämning av erythropoetinberoende erytroid koloniväxt [44]. Molekylär remission mätt som $JAK2$ -negativitet beskrivs nedan.

Inga randomiserade studier med interferon har publicerats hittills. Lengfelder et al [45] har utfört en metaanalys av behandlingsresultat hos 279 patienter. Trombocytos normaliserades hos 90 procent av patienterna, en minskning av splenomegali noterades hos 77 procent. Klåda, som kan vara invalidiserande vid polycytemia vera, kontrollerades hos 81 procent av patienterna, och hos 82 procent minskade behovet av flebotomi.

Behandlingen är oftast långvarig; ibland kan dock långa behandlingsfria perioder uppnås efter det att blodstatus varit normaliserat en längre tid. Konventionellt interferon är förstahandsval för patienter som behöver benmargshämmande behandling under graviditet.

Den största nackdelen med interferonbehandling är hög grad av biverkningar. I den ovan nämnda metaanalysen avbröt 21 procent av patienterna sin behandling på grund av biverkningar; terapiavbrott sågs i upp till 41 procent i enskilda studier. Behandling med pegylerat interferon- α -2b (PegIntron), som har fördelen att det ges som en injektion per vecka, har visats ha samma effekt och biverkningsprofil som konventionellt interferon [46, 47].

I vår nyligen publicerade studie sågs ingen tromboembolisk komplikation under studietiden jämfört med 12 tromboser hos 42 patienter (29 procent) inom 24 månader före inklusion [47]. Tyvärr fullföljde endast 19 patienter behandlingen; bortfallet orsakades av framför allt biverkningar. Trots att vi strävade efter att använda en så låg dos som möjligt, kunde vi demonstrera 1,2–3,6 gångers reduktion av procent $JAK2_{V617F}$ -positiva celler hos 5/8 evaluerbara patienter [48]. En av dessa patienter har efter 3 års behandling uppnått $JAK2_{V617F}$ -negativitet och en normaliserad benmarg histologiskt.

Kiladjian et al [49] har publicerat mycket intressanta resultat med en annan typ av pegylerat interferon, peginterferon- α -2a (Pegasys). Medlet var mycket väl tolererbart i relativt höga doser med endast 4 terapiavbrott inom 1 år hos 30 patienter. Av

störst intresse var att ett molekyllärt svar sågs hos 24/27 JAK2_{V617F}-positiva patienter. Andelen JAK2_{V617F}-positiva neutrofiler minskade från 49 till 27 procent (medel), och en patient blev JAK2-negativ efter 1 års behandling.

Eftersom molekyllär remission således kan uppnås, rekommenderar NMPD att man bör överväga interferonbehandling till alla polycytemia vera-patienter <60 år (grad C-rekommendation, evidensgrad IV).

Anagrelid. I vår artikel om essentiell trombocytos i detta nummer av Läkartidningen beskrivs anagrelid i detalj. Anagrelid påverkar endast trombocytos och tycks inte kunna hejda utveckling av benmärgsfibros [50]. Därför rekommenderas anagrelid vid polycytemia vera endast för kontroll av trombocytos hos patienter som inte tolererar eller som inte svarar på behandling med interferon eller hydroxiurea eller när hydroxiurea anses vara ett mindre passande alternativ beroende på farhåga för ökad leukemirisk (grad C-rekommendation, evidensgrad IV).

Hydroxiurea. Hydroxiurea (även benämnt hydroxikarbamid) är den överlägset vanligaste och bäst dokumenterade benmärgshämmande behandlingen vid polycytemia vera. Hydroxiurea rekommenderas som förstahandsval till patienter >60 år (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib). På grund av viss oro för ökad risk för leukemiutveckling rekommenderas att hydroxiureaanvändning begränsas till patienter <60 år (grad C-rekommendation, evidensgrad IV). Hydroxiurea ger god kontroll av alla sjukdomsaspekter vid polycytemia vera med subjektivt få biverkningar.

Risken att utveckla akut myeloisk leukemi har bedömts vara 1–5 procent efter 10 år hos polycytemia vera-patienter som behandlas med enbart flebotomi. I en ännu inte publicerad studie från Göteborg är risken för utveckling av akut leukemi 0,4 procent per år vid polycytemia vera [opubl data].

Huruvida hydroxiurea kan öka risken för leukemi vid polycytemia vera har diskuterats länge. Den samlade litteraturen ger inga konklusiva bevis för en ökad leukemogen potential när hydroxiurea används som singelbehandling. Incidensen av akut myeloisk leukemi vid hydroxiureabehandling varierar från 0 till 6 procent i olika studier [51], med undantag för en mindre studie som rapporterade 10,5 procents risk [52].

I en randomiserad studie där hydroxiurea och radioaktivt fosfor (³²P) kombinerat med låg dos hydroxiurea som underhåll jämfördes sågs en dubbling av risken för akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom i kombinationsarmen [53].

En fransk randomiserad studie mellan hydroxiurea och pipobroman hos patienter <65 år visade total överlevnad på 70 procent i båda armarna efter 14 år, att jämföra med en beräknad överlevnad på 84 procent för en ålders- och könsmatchad population [39, 53]. Ingen skillnad sågs avseende vaskulära händelser. Risk för akut myeloisk leukemi/myelodysplastiskt syndrom var 12 procent (15/123) för hydroxiurea jämfört med 19 procent (25/134) för pipobroman. Totalt 40 procent av fallen av akut myeloisk leukemi/myelodysplastiskt syndrom inträffade efter 12 års uppföljning. Hälften av de patienter i hydroxiurearmen som utvecklade akut myeloisk leukemi/myelodysplastiskt syndrom hade behandlats med mer än ett benmärgshämmande medel, däremot hade 85 procent av patienterna i pipobromanarmen endast erhållit pipobroman [54].

Ett annat problem vid hydroxiureabehandling kan vara smärtsamma sår, oftast lokaliserade på underbenen, vilket efter lång tids behandling kan ses hos 7–10 procent av patienterna.

Flera fallrapporter om hudtumörer har också publicerats. Hydroxiurea rekommenderas inte under graviditet.

Busulfan. Intermittent behandling med busulfan har jämförts med ³²P i en randomiserad EORTC-studie (European organisation for research and treatment of cancer) [55]. Total överlevnad vid 10 år var 70 procent i busulfangruppen, vilket var signifikant bättre (P=0,02) än 55 procent för ³²P. Den viktigaste orsaken till skillnaden var en ökad risk för vaskulär död i ³²P-armen: 25/140 jämfört med 8/145 för busulfan. Av dessa skäl rekommenderas låg dos intermittent busulfan före ³²P vid behandling av äldre patienter (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib). Eftersom busulfan är ett alkylerande medel, bör det reserveras för patienter >75 år (grad B-rekommendation, evidensgrad III).

Radioaktivt fosfor (³²P). Intermittent behandling med radioaktivt fosfor (³²P) kan kontrollera polycytemia vera under lång tid och är av värde hos patienter där följsamhet med oral terapi är ett problem. ³²P är mindre effektivt än intermittent busulfan och ökar risken för leukemiutveckling. Därför rekommenderas ³²P endast till patienter >75 år som inte kan behandlas med busulfan (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib).

PVSG-01-studien randomiserade patienter till enbart flebotomi, ³²P eller klorambucil. Medianöverlevnaden var signifikant längre i flebotomiarmen: 12,6 år, jämfört med 10,9 år för ³²P-behandlade patienter och 9,1 år för dem som erhöll klorambucil [56, 57]. Skillnaden berodde på högre risk för akut myeloisk leukemi: vid 10 år 9,6 procent för ³²P och 13,5 procent för klorambucil jämfört med 1,5 procent i flebotomiarmen.

I en nyligen publicerad studie av 1 638 patienter följda i median 2,5 år fann Finazzi et al [58] att behandling med ³²P, busulfan eller pipobroman var en oberoende riskfaktor för utveckling av akut myeloisk leukemi (hazard-kvot 5,46; P=0,0023) jämfört med behandling med enbart flebotomi eller interferon.

Sammanfattning

Modern behandling av polycytemia vera har medfört mycket stora framsteg för den merpart av patienter som diagnostiseras med sjukdomen i högre ålder, där man kan räkna med en normal förväntad överlevnad. Molekyllära remissioner efter interferonbehandling visar att behandlingsmålsättningen i framtiden kan komma att utvecklas från sjukdomskontroll till remission.

Ett stort antal specifika JAK2-hämmare har redan börja studeras vid primär myelofibros, och förhoppningen är givetvis att något/några av dessa medel ska komma att visa sig vara lika effektiva vid polycytemia vera, essentiell trombocytos och primär myelofibros som tyrosinkinashämmare vid kronisk myeloisk leukemi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Samuelsson har konsultuppdrag åt Swedish Orphan som marknadsför anagrelid.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders (MPD) in the city of Göteborg, Sweden, during 1983–1999. *J Intern Med.* 2004;256:161-5.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 muta-

- tion leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-8.
8. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356:459-68.
 10. Pearson T, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
 13. Johansson P, Andréasson B, Safai-Kutti S, Rhedin C, Vilen L, Väärt J, et al. On the diagnosis of polycythaemia vera as assessed in the health and medical care in the Västra Götaland region, Sweden. *J Intern Med*. 2002;251:348-54.
 15. Andréasson B, Löfvenberg E, Westin J. Management of patients with polycythaemia vera: results of a survey among Swedish haematologists. *Eur J Haematol*. 2005;74:489-95.
 16. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092-7.
 20. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannud V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica*. 2004;89:1194-8.
 24. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders - current diagnostic approach. *Semin Hematol*. 2005;42:184-95.
 28. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23:1-9.
 32. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350:114-24.
 38. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*. 1997;90:3370-7.
 40. Landolfi R, di Gennaro L, Barbui T, de Stefano V, Finazzi G, Marfisi RM, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109:2446-52.
 45. Lengfelder E, Berger U, Hehlman R. Interferon- α in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2000;79:103-9.
 47. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, M Merup, et al. A phase II trial of pegylated interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Feasibility, clinical and biological effects and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106:2397-405.
 48. Samuelsson J, Mutschler M, Birgegård G, Gram-Hansen P, Björkholm M, Pahl HL. Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2006;91:1281-2.
 49. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlore P, Cambier N, Roussel M, Belluci S, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with interferon alpha-2a. *Blood*. 2006;108:2037-40.
 50. Hultdin M, Sundström G, Wahlin A, Lundström B, Samuelsson J, Birgegård G, et al. No effect of anagrelide on marrow fibrosis in patients with chronic myeloproliferative disorders, estimated with hyaluronan and reticulin staining. *Med Oncol*. 2007;24:63-70.
 53. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. *Blood*. 1997;89:2319-27.
 54. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three french prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:417-21.

Söker du läkare?

Annonsera
i Läkartidningen
Vi har 72 procent
räckvidd i läkarkåren

Orvesto Näringsliv 2008

Utmanande
saklig **Läkartidningen**