

Nya rekommendationer om kroniska myeloproliferativa sjukdomar

Ny kunskap måste ge ny praxis



MATS MERUP, docent, överläkare



EVA LÖFVENBERG, med dr, överläkare



JAN PALMBLAD, professor; samtliga, Centrum för hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Karolinska institutet Stockholm jan.palmblad@ki.se

I detta nummer av Läkartidningen redovisar Jan Samuelsson och medarbetare i två artiklar riktlinjer för hur vi bäst diagnostiserar och behandlar de två vanligaste Philadelphia-negativa kroniska myeloproliferativa sjukdomarna (MPD) polycytemia vera och essentiell trombocytomi.

Skälet till den krångliga beteckningen ovan är att man därmed utelämnar kronisk myeloisk leukemi, som ju karakteriseras av Philadelphia-kromosomen – bcr/abl-fusion alternativt t(9;22) – och som förvisso är en kronisk myeloproliferativ sjukdom om än annorlunda än Philadelphia-negativa MPD.

Vi vill här kommentera de båda artiklarna.

Viktigt realisera nya rekommendationer

Det har skett en explosion av ny kunskap om MPD under de tre senaste åren beroende på två faktorer. Den ena är att en sjukdomsspecifik mutation i JAK2-genen (V617F) karakteriserats av flera forskargrupper samtidigt. Den andra är att stora, främst europeiska, studier av diagnostik och behandling vid MPD gett en ny bild av sjukdomarnas naturlärolopp och av riskfaktorer för de tre främsta komplikationerna, nämligen tromboembolisk sjukdom och övergång till leukemi och myelofibros, samt av farmakologisk behandling.

Mot den bakgrunden kommer de rekommendationer som den nordiska studiegruppen för myeloproliferativa sjukdomar (NMPD, där den svenska gruppen grundades 1994) utarbetat och som sammanfattas av Jan Samuelsson och

medarbetare mycket lägligt. Att implementera dem är en angelägen uppgift, något som framgår av den praxisenkät som gjordes 2002.

Hur gjorde vi förut? En praxisstudie

När de första nationella riktlinjerna för diagnostik och behandling av MPD kom 1998 var intrycket att utrednings- och terapitraditioner skilde sig markant i Sverige. För att få veta om detta var sant skickades 2002 (dvs innan JAK2-mutationen beskrivits) en enkät till dem som handlade MPD-patienter. Följande noterades [1].

Diagnostik. Benmärgshistologi, mätning av serumerythropoetin och bedömning av mjältstorlek visade sig vara de tre hörnstenar som helt dominerade utredningen vid misstanke om polycytemia vera. Majoriteten av de tillfrågade använde mycket sällan eller aldrig blodvolymbestämning.

Behandling. När polycytemia vera-diagnosen var etablerad varierade behandlingstraditionerna avsevärt. Alla läkare använde hydroxiurea till en stor grupp patienter, och i andra hand angavs flebotomi vara huvudbehandling. I betydligt mindre utsträckning användes radioaktiv fosfor (³²P), anagrelid, interferon- α och busulfan.

Nästan alla startade behandlingen med flebotomi. På frågan vilken erytrocytvolymfraction (EVF) som föranledde ny flebotomi svarade majoriteten 0,45, men ca 10 procent angav lägre värden, och 21 procent angav 0,46–0,49. Totalt 14 procent angav att man använde nivån 0,55–0,60 hos »äldre patienter«. På frågan vid vilken trombocyt-nivå myelosuppressiv behandling initierades angav hälften TPK >1 000 hos yngre patienter, något lägre trombocyt-nivå hos äldre.

En dryg fjärdedel av kollegerna använde betydligt lägre trombocyt-nivåer som riktlinje och angav att andra riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom i hög grad påverkade detta beslut.

Profylaktisk användning av ASA varierade mycket. Cirka hälften av läkarna använde ASA till cirka hälften av sina pa-

tienter, medan endast 10 procent angav att alla patienter fick ASA.

Sammanfattning. Enkätstudien illustrerade att utredningsvägar föreslagna i nationell och internationell debatt ofta använts. Men den varierande handläggningen och de olika behandlingsrutinerna reflekterade sannolikt bristen på tillförlitliga studier och svårigheten för riktlinjer att få fotfäste.

Mutationer inte bara i JAK2 och MPL

Polycytemia vera, essentiell trombocytos och myelofibros är närbesläktade sjukdomar med mycket långsamt förlopp. Vid polycytemia vera förekommer mutationen V617F i exon 14 för genen för tyrosinkinaset Jak-2 hos >95 procent av patienterna och i drygt 50 procent vid essentiell trombocytos och myelofibros.

Hos enstaka polycytemia vera-patienter med isolerad erythrocytos hittar man i stället mutationer i exon 12 av JAK2-genen. Några procent av patienterna med essentiell trombocytos och myelofibros har i stället en mutation i trombopoetins receptorns gen MPL. Ytterligare mutationer har beskrivits.

Mutationerna finns redan vid diagnos, och procentsatsen av celler (man analyserar perifer blodgranulocyter i första hand) som uppvisar JAK2-mutation kan ibland öka med åren. Vid polycytemia vera kan mutationen förekomma i en stor andel av cellerna och dessutom vara homozygot, dvs omfatta båda allelerna av JAK2-genen, medan lägre procentsatser och heterozygot form är typiskt för essentiell trombocytos.

Mutationen medför en relativt svag

SAMMANFATTAT

Polycytemia vera, essentiell trombocytomi och myelofibros är nära besläktade kroniska myeloproliferativa sjukdomar, där de två första kan gå över i myelofibros eller transformera till leukemi. Den främsta komplikationsrisken är dock tromboembolism.

Ny forskning har gett en bas dels för att förstå såväl de molekylära fenomen som leder till myeloproliferativa sjukdomar (främst den s k JAK2^{V617F}-mutationen) som sjukdomarnas naturlärolopp, dels för evidensbaserade behandlingsrekommendationer.

men signifikant konstitutiv aktivering av nedströms signalvägar för bildande av erythrocyter, granulocyter och trombocyter. Det förklarar bl a att serumnivåerna av erythropoetin är låga vid polycytemia vera; signalsystemet för erythropoes är aktiverat på grund av mutationen och behöver ingen ytterligare skjuts av erythropoetin, varför den endogena produktionen minskar.

Det finns (minst) tre djurmodeller transgena för JAK2_{V617F} som uppvisar en klassisk polycytemia vera-fenotyp [2, 3], vilket bekräftar att mutationen kan ge upphov till MPD. Dock har det spekulerats över om ytterligare en mutation behövs för att initiera den process som sedan fullbordas till sjukdom av JAK2-mutationen. Den anmärkningsvärda förekomsten av MPD i vissa familjer, där JAK2-mutation hittas endast hos enstaka sjuksdrabbade individer, ger stöd för tanken att ytterligare en mutation finns vid MPD. Landgren et al har visat att risken att insjukna i MPD är 5–7 gånger högre om en nära släkting har MPD [4].

Påvisande av JAK2-mutationen är således central vid diagnostiken av främst polycytemia vera, medan frånvaro av mutationen inte utesluter essentiell trombocytos eller myelofibros. Men de patienter med essentiell trombocytos som har mutationen uppvisar mer en polycytemia vera-lik fenotyp och kan övergå i klassisk polycytemia vera med tiden. Det är därför möjligt att vi i framtiden kommer att tala om JAK2-positiv och JAK2-negativ MPD.

En fråga som sysselsätter många är hur samma mutation (JAK2_{V617F}) kan ge upphov till tre fenotyper, dvs polycytemia vera, essentiell trombocytos och myelofibros.

Kanske kan MPD botas

En mycket intressant observation är att man med interferonbehandling av MPD (och även med hydroxiurea, numera kallat hydroxikarbamid) kan minska JAK2-mängden, till och med så att den inte längre kan påvisas hos vissa [5]. En sådan molekylär remission, en analog till att imatinibbehandling kan få bort bcr/abl vid kronisk myeloisk leukemi, föder tanken på att sjukdomen kan hållas i schack betydligt mer effektivt än vi trott – kanske till och med botas. Eftersom naturalförloppet vid polycytemia vera och essentiell trombocytos är mycket långsammare än vid kronisk myeloisk leukemi fordras dock decennielånga uppföljningstider för att visa sådana effekter.

Riskfaktorer påverkar behandlingsval

De nya epidemiologiska och terapeutis-

ka studierna har främst påvisat riskfaktorer för tromboemboliska komplikationer. Sedan många år utgörs hörnstenen i behandlingen av polycytemia vera av venesektion så att EVF hålls under 45 procent (eller 0,45 enligt senaste nomenklaturen). Även om vissa forskare tycker att kvinnliga patienter ska åderlåtas till lite lägre EVF finns andra röster som säger att man borde testa om inte EVF kan tillåtas ligga högre för alla.

Anledning till den senare ståndpunkten är den nya kunskapen om att ett högt leukocytvärde (LPK >11 × 10⁹/l), speciellt värdet för neutrofila granulocyter, är en starkare riskfaktor för incidensen av tromboembolism än tex trombocytantalet. Dock vet vi inte om riskökningen kan reduceras förrän randomiserade behandlingsstudier med denna primära målsättning genomförts.

Det andra, och mindre förvånande, är att ålder >60–65 år eller förekomst av tidigare tromboembolier utgör starka riskfaktorer. I Jan Samuelssons och medarbetares artiklar framgår dessa ställningstaganden tydligt och hur det påverkar valet av behandling.

En ännu inte klarlagd riskfaktor är effekten av antalet kopior och förekomst av homo-/heterozygoti i JAK2-mutationen. Här är bevisföringen svårare, men ett allmänt intryck är att de patienter som har många kopior och hög andel homozygota celler har en mer proliferativ sjukdom med högre blodvärden av alla sorter och därmed ökad komplikationsrisk.

Interferon-α allt populärare

Den första frågan är val av behandling för att sänka produktionen av trombocyter och erythrocyter (när venesektion inte klarar uppgiften helt). I många år har vi använt främst hydroxikarbamid och ibland anagrelid (som enbart sänker trombocytvärdet) som standardbehandling, medan busulfan och ³²P stått i bakgrunden på grund av befast riskökning för leukemisk transformation. Frågan om hydroxikarbamid också ökar risken har inte kunnat besvaras, varför riskökningen, om den alls finns, måste vara liten.

Detta har gjort att behandling med interferon-α blivit allt populärare, eftersom interferon inte associerats med risk för leukemitransformation. Dessutom är de pegylerade alfa-interferonerna mindre biverkningsstyngda [5]. När dessa sedan visade sig minska JAK2-mutationsbördan ökade intresset för dem definitivt.

Därför har interferon kommit att bli förstahandsval för yngre patienter. En-

ligt vår egen erfarenhet går pegylerade interferoner utmärkt att använda även för många äldre patienter och minskar den ibland mycket besvärande akvatiska klådan (som kommer vid kontakt med vatten). Behandlingen är dock dyrbar, frekvensen kompletta molekylära remissioner ofullständigt känd liksom vad de betyder för incidens av tromboembolism, leukemi och myelofibros och total överlevnad.

Den andra stora frågan är när man ska starta cytoreduktiv behandling. Jan Samuelsson och medarbetare ger i sina översikter gränser och målvärden baserade på de bästa tillgängliga studierna. Många förslag har redovisats för individualiserad terapi baserat på riskfaktorer [6, 7]. Dessa rekommendationer kommer att ändras allteftersom nya studie-resultat ser dagens ljus.

Alla patienter med polycytemia vera ska ges 75 mg ASA dagligen för att ytterligare minska trombosrisken. Det är hyggligt logiskt att patienter med essentiell trombocytos får samma behandling, men nyttan är faktiskt inte visad i formell prövning, och det är inte klarlagt om den goda ASA-effekten beror på inverkan på trombocyter eller på leukocyter eller annat.

Således skiljer sig dagens rekommendationer avsevärt från praxisundersökningens resultat men även från tidigare rekommendationer från NMPD.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mats Merup och Jan Palmblad är medicinska rådgivare åt Incytes studie om JAK2-inhibitorer vid myelofibros.*

REFERENSER

1. Andreasson 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.
2. Lacout C, Pisani DF, Tulliez M, Gachelin FM, Vainchenker W, Villevall JL. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood.* 2006;108:1652-60.
3. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood.* 2008;112:2199-204.
4. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-α-2a induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood.* 2008;112:3065-72.
5. Landolfi R, Di Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2008;93:331-5.