

Referat af foredrag med Dorte Rønnov-Jessen



Foreningen var vært ved et møde, hvor overlæge Dorte Rønnov-Jessen holdt foredrag om de myeloproliferative sygdomme. Foredraget blev holdt i Vejle, den 12. november 2016.

Titlen på foredraget var "Fra kroniske myeloproliferative sygdomme til kroniske myeloproliferative neoplasier".

Vi bringer her en artikel fra Dorte Rønnov-Jessen, som summerer op på mødet.

De myeloproliferative sygdommes historie

Essentiel trombocytose, polycytæmia vera og primær myelofibrose .

De myeloproliferative sygdomme har været kendt i mere end 100 år. Allerede i 1879 blev myelofibrose (MF, bindevævsdannelse i knoglemarven) beskrevet som et sygdomsbillede ved undersøgelse af knoglevæv. Dengang var forandringen oftest et ledsagefænomen til andre sygdomme, f.eks. forskellige kræftsygdomme. I 1903 blev polycytæmia vera (PV) beskrevet som en selvstændig sygdom, med rødme af huden, vægttab, nattesved og evt. hudkløe, samt en stor milt. Man bemærkede, at blodprocenten var for høj, og at nogle patienter fik blodpropper. Omkring 1950 blev essentiel trombocytose (ET) beskrevet som en selvstændig sygdom med overproduktion af blodplader (over 1000 mia/l), og omkring samme tid beskrev man også myelofibrose som en tilstand i knoglemarven, uden at den så ud til at være knyttet til andre sygdomme, dvs. primær myelofibrose (PMF). I 1955 blev de tre tilstande koblet sammen og betragtet som sider af den samme sag, nemlig myeloproliferativ sygdom.

Det har fra starten været svært at sætte skarpe skillelinjer mellem de tre sygdomme, de er nært beslægtede, og sygdomsbillederne overlapper. ET kan udvikle sig til både PV og MF, og PV kan udvikle sig til MF. Vi er i dag meget bedre til at adskille sygdommene end i 1955, bl.a. ved hjælp af nye teknikker, som kan beskrive genetiske forhold ved sygdommene (JAK-2, CALR, m.fl.), men der er stadig situationer, hvor man ikke kan sætte et sikkert navn på sygdommen. Det har så ikke væsentlig betydning for behandling – endnu. Men med nye behandlinger kan den situation ændre sig.

Behandlingsmuligheder i historisk perspektiv

Behandling af sygdommene startede med behandlingen af PV i begyndelsen af 1900-tallet. I første omgang blev den syge tappet regelmæssigt for blod, og hvis det ikke var tilstrækkeligt, dvs. hvis patienten var alment syg med voksende milt og vægttab, behandlede man med kemoterapi eller bestråling. Man bemærkede allerede dengang, at der var en vis risiko for leukæmi indbygget i sygdommen, og at den risiko blev

større, når man behandlede med kemoterapi (bl.a. busulfan) og P32 (radioaktiv isotop). Derfor gik man omkring 1970 over til at behandle med hydroxyurea (Hydrea), som havde en klart mindre risiko for leukæmi. ET blev behandlet med de samme stoffer, men pga. risikoen ved de tidlige behandlingsprincipper behandlede man kun, hvis der var gener af sygdommen. Det vil sige enten problemer med blodomløbet eller almensymptomer (nattesved, vægttab, voksende milt). Man behandlede kun ud fra blodpladetallet, hvis det var meget højt. I starten kun hvis det var over 1500 mia/l, senere (efter Hydrea) sænkede man grænsen til 1000 mia/l. Myelofibrose blev først og fremmest behandlet pga. almensymptomer og den store milt, men det var de samme stoffer, man havde til rådighed.

Omkring 1980 kom de første interferonpræparater. Det var hurtigt virkende interferon, som skulle gives som indsprøjtning under huden 3-5 gange om ugen. Det virkede godt på andre blodsygdomme, og man prøvede derfor også at behandle PV og ET. Det virkede faktisk godt hos nogle, men behandlingen havde for mange bivirkninger, og man forlod idéen igen. Ca. 10 år senere kom så anagrelid (Xagrid), som et behandlingsprincip, der især sænkede blodpladerne, og derfor kunne bruges til behandling af ET. Selvom nogle patienter også faldt lidt i blodprocent, var stoffet ikke tilstrækkeligt effektivt til at behandle PV. Men da det ikke var kemoterapi, kunne det kombineres med hydroxyurea, så man fik en mere fleksibel behandling af både ET og PV.

Omkring 1995 kom interferon tilbage som behandling. Man havde ændret formuleringen til "pegyleret" interferon (PegIFN), så det aktive stof blev afgivet langsomt efter indsprøjtning. Man kunne nu nøjes med at give behandling en gang om ugen med langt færre bivirkninger. Derved blev det muligt at give en behandling som strakte sig over flere år med en rimelig dagligdag for patienten. PegIFN kunne anvendes til både ET, PV og PMF, og viste sig at kunne gøre både blodprocenten, de hvide blodlegemer og blodpladerne normale hos de fleste med ET og PV.

Endelig ca. 2010 tilkom et nyt behandlingsprincip i form af en tyrosinkinasehæmmer (ruxolitinib, Jakavi), som behandling til patienter med generende myelofibrose. Der er i dag andre lignende stoffer under afprøvning, og der arbejdes også på nye behandlingsprincipper.

Blodfortyndende behandling

Man bemærkede i midten af 1970'erne, at nogle patienter med ET havde gavn af blodfortyndende behandling i form af acetylsalicylsyre (magnyl, aspirin, albyl). Men det var først omkring år 2000, at det ud fra videnskabelige undersøgelser blev anerkendt, at den blodfortyndende behandling burde gives til de fleste patienter. Indtil da havde magnyl og anden blodfortynding kun været brugt, hvis man mistænkte, at patienten havde dårligt blodomløb pga. for mange blodplader eller havde fået påvist en blodprop af én eller anden slags.

Behandlingsmuligheder i 2016

Selvom vi har fået større viden om sygdommene, er der reelt ikke sket nogen udvikling i behandlingsmulighederne for ET og PV de sidste 25 år. Det er de samme behandlinger, der er til rådighed. Det er tapning, hydroxyurea og PegIFN til PV, og hydroxyurea, anagrelid og PegIFN til ET. Enkelte ældre patienter kan tilbydes

behandling med et af de gamle kemoterapistoffer busulfan (Myleran). Alle behandlingerne kan gøre blodprøverne normale eller næsten normale og få nogle af generne ved sygdommene til at aftage eller forsvinde helt (f.eks. nattesved, vægttab og hudkløe). Prisen er bivirkninger i større eller mindre grad. Desuden kan risikoen for blodpropper mindskes betydeligt ved kombination med acetylsalicylsyre (magnyl m.v.) eller anden blodfortynding. Som altid ved kroniske sygdomme må virkning af behandlingen vejes af overfor bivirkningerne, så hverdagen bliver så god som mulig for den enkelte. Det er det **kortsigtede** mål med behandling.

Samtidig er det et **langsigtet** mål at mindske risikoen for udvikling af myelofibrose, knoglemarvssvigt og evt. leukæmi. Både hydroxyurea og interferon ser ud til at kunne bremse bindevævsdannelse og dermed udvikling af myelofibrose i knoglemarven. Anagrelid kan ikke forebygge myelofibrose. Interferon er muligvis bedst til opgaven, men ingen af stofferne virker hos alle patienter. Desuden er det sådan, at for både hydroxyurea, anagrelid og PegIFN er der op mod 1/3 af patienterne, som ikke tåler behandlingen i længden.

For de patienter, som har PMF eller er tæt på at udvikle myelofibrose efter at have haft ET eller PV, og som føler sig syge med f.eks. feber, nattesved, vægttab og/eller hudkløe, er der dog heldigvis sket en udvikling. Behandling med nyere medicin som Ruxolitinib (Jakavi) og lignende stoffer kan fjerne mange af sygdomstegnene, og derved bevirke en betydelig bedring i hverdagen. I nogle tilfælde kan behandlingen også være livsforlængende. Endelig kan knoglemarvstransplantation være en mulighed hos få udvalgte patienter med PMF. Det er den eneste behandling, som kan kurere sygdommen.

Perspektiv

Fra sygdommene blev beskrevet første gang og til i dag, har de ikke ændret sig væsentligt, heller ikke selvom de er gået fra at blive opfattet som sygdomme med en **risiko for udvikling af kræft** i form af leukæmi til selv at være **defineret som kræftsygdomme** (WHO 2008). Den største forskel er nok, at diagnosen i dag ofte bliver stillet tidligere i forløbet af sygdommene, simpelthen fordi der bliver taget flere blodprøver og lavet flere ultralyds- og røntgenskanninger. Så kan man opdage en skæv blodprøve eller en stor milt, før personen føler sig syg.

Selvom man har fået en bedre biologisk forståelse af sygdommene, er der stadig langt til helbredelse. Det er derfor vigtigt både med forskningsprojekter om nye behandlinger, og med projekter for at klarlægge, hvilke af de gamle behandlinger, der virker bedst. Men på grund af sygdommens kroniske karakter, er det lige så vigtigt at klarlægge, hvad der betyder noget for, at man har et godt liv med sin sygdom. Den type projekter (livskvalitetsundersøgelser) er heldigvis også godt i gang.