

Referat af Ole Weis Bjerrums foredrag i Kolding 28. oktober 2017.

Ole Weis Bjerrum holdt sit foredrag i en fyldt sal i hotel Comwell, lørdag den 28. oktober 2017. Foredraget var arrangeret af Dansk MPN Forening som et led i en række af foredrag, foreningen arrangerer i forskellige landsdele, med det formål at informere dens medlemmer om den nyeste viden om MPN-sygdommene og deres behandling.

Som sædvanlig var foreningen vært for et enkelt traktement før foredraget.

Ole Weis Bjerrum har mindst 20 års erfaring i diagnosticering og behandling af MPN-sygdomme. Hans virke har hovedsageligt været på Rigshospitalet. Nu er han tilknyttet Lægemiddelstyrelsen.

Titlen på foredraget var ”Knoglemarven, blodet og Myelo Proliferativ Neoplasi.”

Det var essentielt for Ole Weis Bjerrum, at tilhørerne skulle kunne forstå knoglemarven og kende begreberne og baggrunden for diagnoserne. Herefter blev viden om symptomer og behandling videregivet.

Ole Weis Bjerrum illustrerede sit foredrag med næsten 100 slides. Dansk MPN Forening har fået tilladelse til at bringe disse slides på vores hjemmeside. Jeg vil derfor anbefale, at man kigger disse slides igennem samtidig med, at man læser dette referat.

Foredraget var disponeret således:

- Knoglemarven og blodets celler
- Begreber og diagnostik
- Myeloproliferativ sygdom
- ET, PV og PMF

Knoglemarven og blodets celler

Knoglemarven består grundlæggende af den røde knoglemarv og den gule knoglemarv. Den røde knoglemarv danner blodcellerne, mens den gule består af fedtvæv. De betegnelser, vi bruger, er:

- Myelos oversættes til marv
- Hæmo oversættes til blod

Bloddannelsen sker i knoglemarven. Stamceller i knoglemarven udvikles til

- Røde blodlegemer - også kaldet Erythrocytter
- Hvide blodlegemer - også kaldet Leukocytter
- Blodplader - også kaldet Thrombocytter

Stamcellerne dannes i den tidlige fostertilstand. En tidlig pluripotent stamcelle kan udvikles til mere specialiserede celler (nervevæv, hjertemuskelvæv og blodceller). Dette sker ved celledelinger og cellemodning.

Stamcellernes udvikling styres af vækstfaktorer. For blodets celler er disse vækstfaktorer:

- EPO (erythropoietin): Røde blodlegemer
- G-cfs (granulyt col.stim.fakt): Hvide blodlegemer
- TPO (thrombopoietin): Blodplader.

De røde blodlegemer transporterer ilt, bundet til hæmoglobin, rundt i kroppen. Det er koncentrationen af hæmoglobin (Hgb), der betegnes blodprocenten.

De hvide blodlegemer, hvoraf der er flere forskellige typer, udgør vores immunsystem. Nogle hvide blodlegemer, neutrofile granulocytter, kan bekæmpe infektioner ved at "æde" bakterier. Blodpladerne indeholder enzymer, der aktiverer blodets størkning. Blodpladerne dannes ved afsnøring fra megakaryocytter i knoglemarven.

Begreber og diagnostik

Det er en fordel lige at definere nogle begreber. Herved kan man bedre få en forståelse af, hvad navnene på forskellige tilstande betyder:

For få: "peni"

- Anæmi (Erytropeni). Blodmangel, lav blodprocent; Hgb < 6,5-7 mmol/l
- Leukopeni / neutropeni. Svækket immunsystem, neutrocyttal < $1,5 \times 10^9/l$
- Thrombopeni. Risiko for blødning. Spontan < $20 \times 10^9/l$

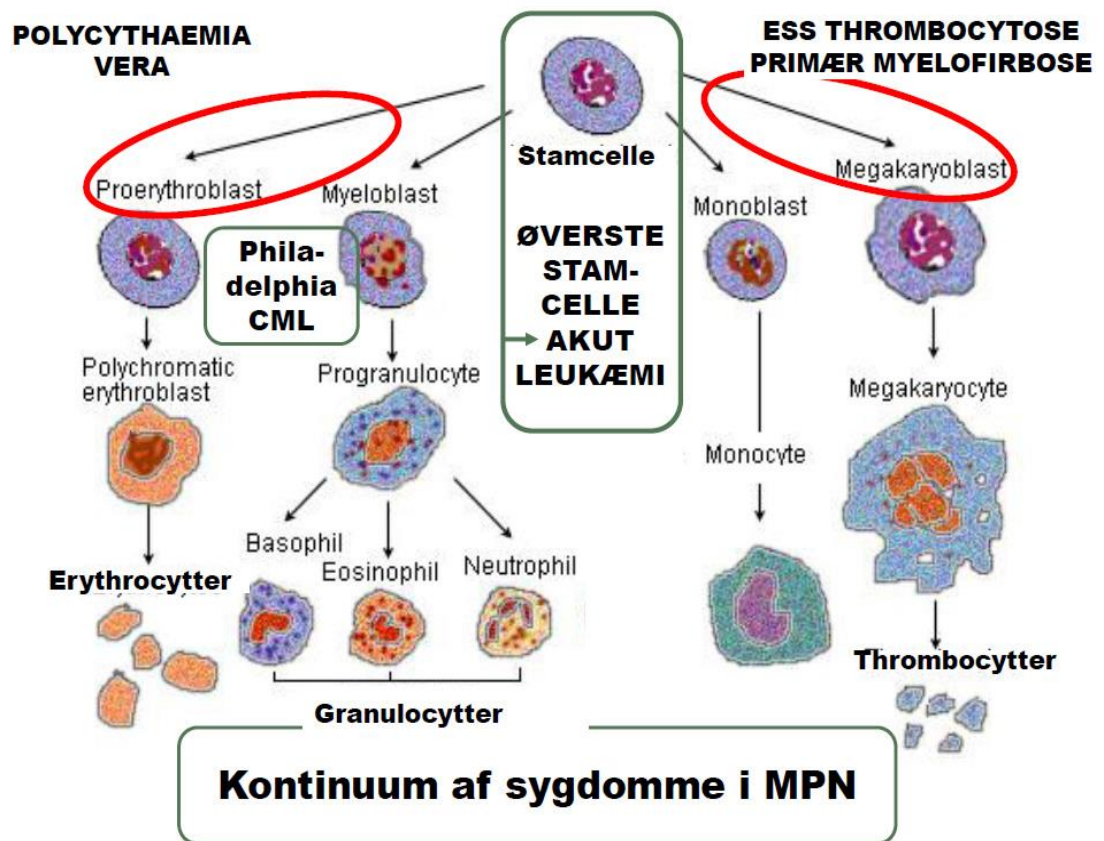
For mange: "cytose"

- Erythrocytose (polycytæmi), høj blodprocent; Hgb > 10,5 mmol/l. Risiko for blodprop.
- Leuko- / neutro-cytose. Normalt ved infektion; Neutrocyttal > $7 \times 10^9/l$
- Thrombocytose. Risiko især for blodprop. Pladetal > $450 \times 10^9/l$

Mange biologiske processer er regulerede ved hjælp af tilbagekoblede (feedback-)systemer. I et tilbagekoblet system måles et ønsket niveau (f.eks. blodprocent). Derefter signaleres der til det system, der genererer niveauet (f.eks. knoglemarven), om produktionen skal forøges eller formindskes. Herved fastholdes det ønskede niveau med stor præcision. Ved MPN-sygdommene er disse tilbagekoblingsmekanismer sat ud af spillet.

MPN udvikles ved, at en af stamcellerne ændres (muteres). Dette medfører, at det normale tilbagekoblingssystem (feedback-system) bliver ophævet. Det betyder, at knoglemarven typisk producerer for mange celler. Det kan ramme alle tre cellelinjer (røde blodceller, hvide blodlegemer og blodplader). Tilstanden er ikke medfødt.

Der er et kontinuum af sygdomme i MPN, hvilket Ole Weis Bjerrum illustrerede ved denne figur:



Mutationer i den øverste stamcelle kan føre til akut leukæmi, CML (Chronisk Myeloid Leukæmi) og de tre MPN-sygdomme, PV (Polycythaemia Vera), ET (Essentiel Thrombocythose) og PMF (Primær MyeloFibrose).

Der er 23 par kromosomer i hver cellekerne. Generne sidder i rækkefølge på kromosomerne og udgøres af byggesten, som danner den genetiske kode. Ved ondartet sygdom erhverves en genfejl, og koden bliver ændret. Byggestenene, der er aminosyrer, kan skiftes ud, ændres, tilføjes eller bytte plads. Herved ændres koden for et æggehvidestof. Hvis der, under celledeling, sker en større mutation, vil cellen oftest gå til grunde. Ved en mindre mutation kan cellen godt fungere, men der vil være en fejl i dens funktion.

En almindelig mutation ved MPN-sygdomme rammer den såkaldte Janus kinase, der er styrende for vækstfaktorers signal på stamcellen. Mutationen er navngivet V617F. Genet er placeret på kromosom 9.

- Ved normal JAK2 uden signalstoffet EPO hviler cellen sig. Den er ikke aktiveret.
- Ved normal JAK2 med signalstoffet EPO aktiveres cellen. Den producerer erythrocytter.
- Ved muteret JAK2 V617F uden signalstoffet EPO aktiveres cellen altid og producerer erythrocytter. Når det sker, uden at EPO er til stede, er processen ukontrolleret. Det forårsager derfor PV.

Forståelsen af disse mekanismer har været en forudsætning for udvikling af avancerede lægemidler, der kan hæmme den overaktive Janus kinase. (Ruxolitinib eller JAKAVI).

JAK2 "wild-type" og mutation

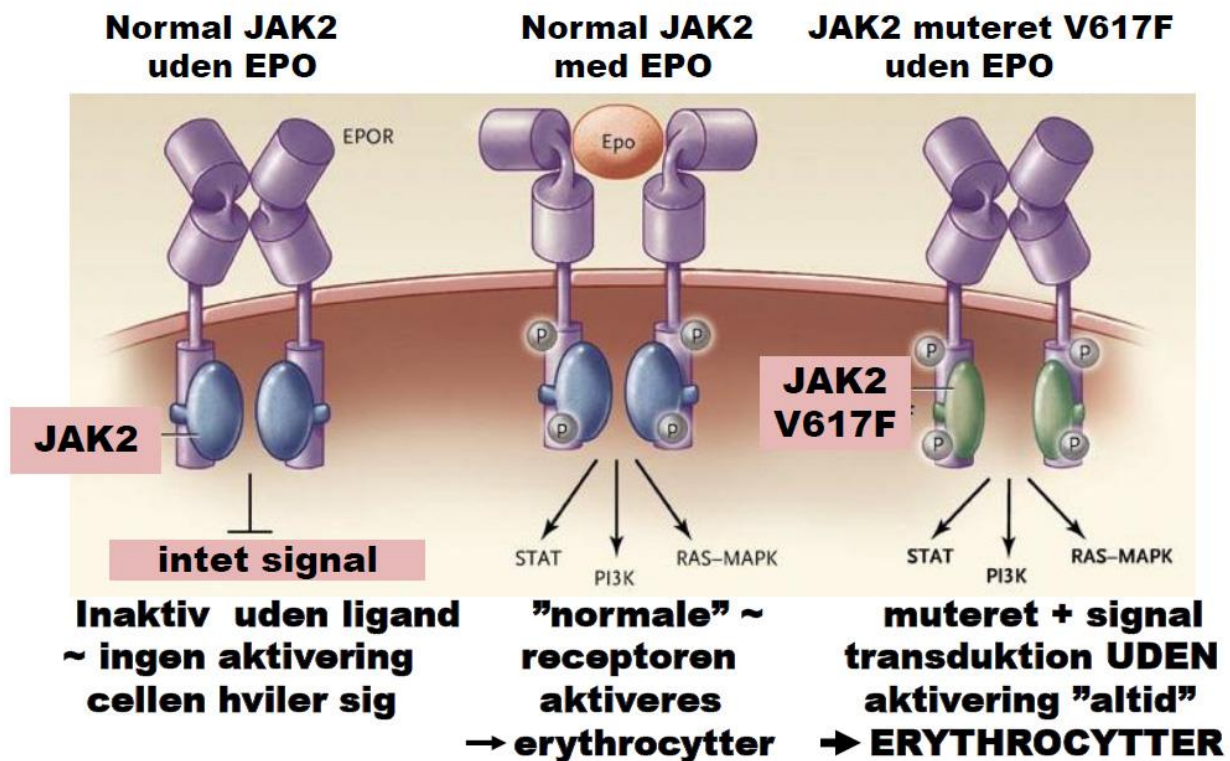


Illustration af kontrolmekanisme ved dannelse af Erythrocytter (røde blodlegemer)

På dette tidspunkt i foredraget blev der stillet en række spørgsmål fra salen. Svarene er interessante, hvorfor de gengives i det følgende:

- Hvordan virker de medikamenter, vi får? Hydrea hæmmer celledelingen. Når vi indtager Hydrea, vil stoffet fordele sig i kroppen og formentlig inden for få timer også komme frem til knoglemarven. Dosis er meget individuel og skal tilpasses ved at undersøge virkningen ved blodprøvetagning. Interferon hæmmer også celledeling. Dette stof har dog også den virkning, at det styrker immunforsvaret. Det kan måske forklare at JAK2-procenten kan gå ned, når man får interferon. Jakavi virker et andet sted: Der, hvor det muterede JAK2 forstyrrer den normale reguleringsmekanisme.
- Kan mutationen gå i sig selv igen (reverteres)? Formentlig ikke. Kan kun påvirkes ved behandling.
- Hvordan kan det være, at jeg har fået det fysisk dårligt selv om min JAK2-procent er gået ned? Det kan ikke direkte forklares, men kan være et resultat af bivirkninger ved behandlingen.

- Har man nogen statistik for betydningen af en lav JAK2-procent? Man ved ikke præcis, hvilken betydning det har. Dog må man sige, at en lav JAK2-procent er ønskværdig. Man kan undertiden helt stoppe behandlingen for en tid. Sygdommen er dog ikke væk, og JAK2-procenten vil stige igen.

En anden mutation, der ses ved MPN-sygdomme, sker i CALR-enzymet, der er et calciumbindende enzym. Dette styres af et gen på kromosomplads 19. Der er således vidt forskellige gener, der kan forårsage MPN. De to nævnte er de almindeligste. Men der er andre - også nogle, vi ikke har identificeret endnu.

Diagnosticering af MPN-sygdomme er reguleret internationalt efter kriterier fra WHO (World Health Organisation) 2008- 2016. Kriterierne er vigtige for, at man internationalt kan være enige om, at man taler om samme sygdom, specielt når man rapporterer om behandling og virkning af medikamenter.

At stille den rigtige diagnose baserer sig på blodprøver og knoglemarvsprøver.

Ved blodprøver undersøger man, om de tre cellelinjer har normale værdier. Da mange forskellige sygdomme kan give unormale blodprøver, er en knoglemarvsprøve også nødvendig.

Myeloproliferativ sygdom

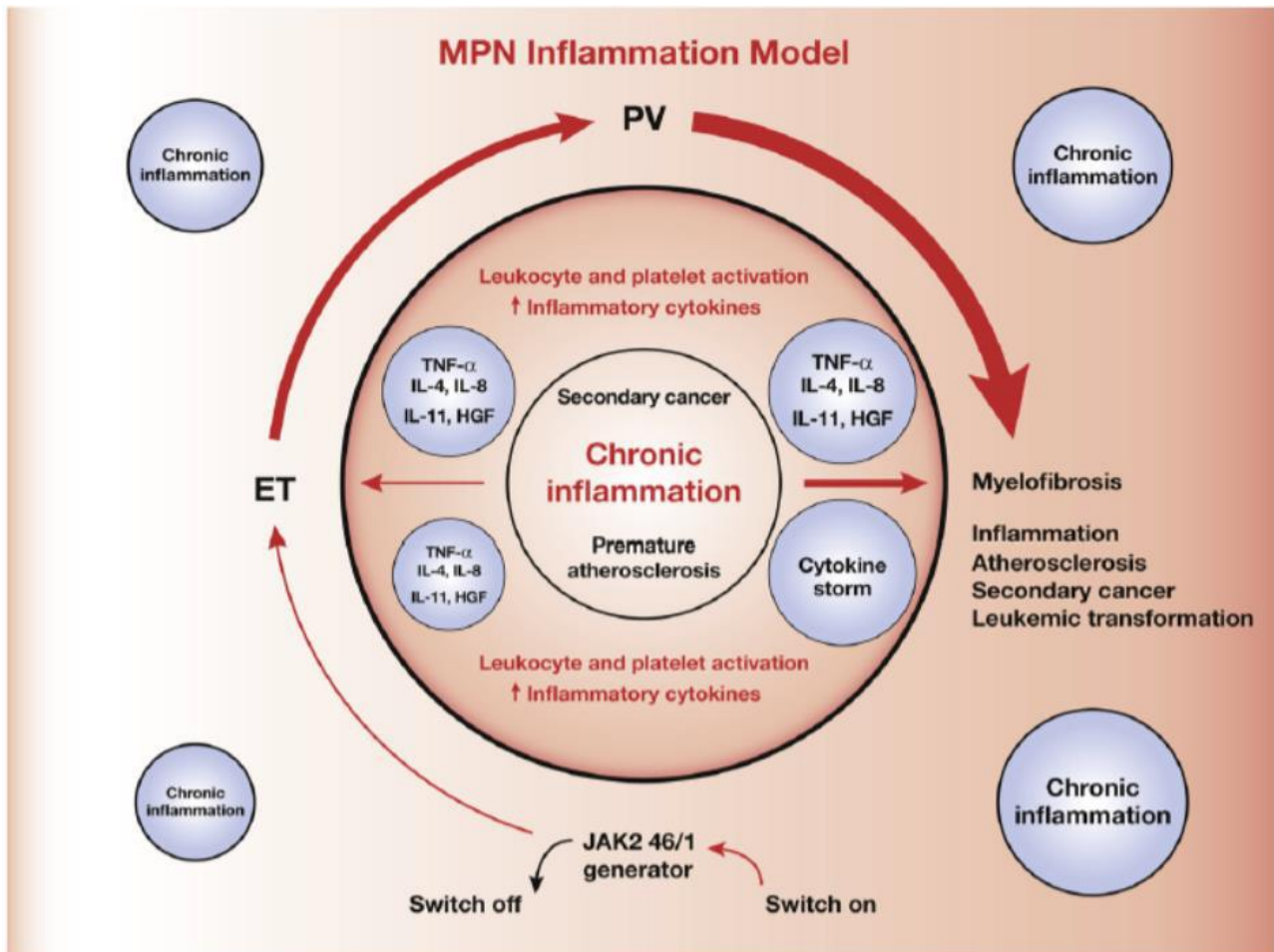
MPN udvikles ved, at en eller flere typer mutationer ændrer DNA-kæderne i cellerne. Cellerne vil forsøge at reparere DNA-kæderne eller - hvis det ikke lykkes - forårsage programmeret celledød. Slipper defekte celler igennem, kan de forårsage sygdommene.

Sygdommene er normalt ikke arvelige efter normal arvegang, men der er sjældne familier, hvor MPN optræder hos påfaldende mange personer.

Rygning har betydning for risiko for sygdommen.

Man kan godt forestille sig, at en person har en ganske lille JAK2-mutation uden at vise sygdomstegn. Men efter års påvirkning overbelastes immunforsvaret og giver efter, således at sygdommen udvikles.

Den følgende illustration stammer fra Hans Hasselbalch.



Figuren viser en inflammationsmodel for MPN sygdomme.

Figuren viser, hvordan en JAK2-mutation kan være en generator for sygdommene, startende med ET, for derefter at gå over til PV og til sidst ende med MF. I forløbet er der kronisk inflammation, der forårsager patientens følelse af sygdom.

Ved normal celledelingsaktivitet, ophører celledelinger, når de skal, og eventuelle defekte celler undergår programmeret celledød. For celler med beskadiget DNA fortsætter celledelingen. Dette er en ondartet celledeling, der kan have en ændret funktion og med tiden udvikle flere cellekloner.

Når MPN skal diagnosticeres, skal Major-kriterierne og nogle af Minor-kriterierne være opfyldt. Samtidig skal man udelukke anden sygdom, f.eks. i milten.

Symptomer ved MPN:

- Man kan være upåvirket. Opdages ved en tilfældighed.
- Øget svedtendens. Især om natten.
- Kløe efter varmt bad. Varmer aktiverer mastceller i huden, der forårsager kløe.
- Vægttab ses især ved myelofibrose.
- Høj hæmatokritværdi ved PV. Blodet får øget viskositet og selv om blodprocenten er høj, kan man få symptomer på blodmangel. Man bør tappes, hvis hæmatokritværdien er høj.
- Rødmosset. Ser ikke syg ud, men det rødmossede udseende kan skyldes PV.

- Øget blodfylde i nethinden. Kan give sløret syn.
- Urinsyregigt. Skyldes forøget celleomsætning.
- Nedsat iltforsyning i fødder, der skyldes, at blodet flyder trægt i de kapillærer årer.

Af alvorligere symptomer kan nævnes blodpropper. De kan komme i

- Hjertet
- Hjernen
- I et ben (såkaldt årebetændelse). Kan drive med blodet til lungerne.
- I en levervene. Kan give anledning til leversvigt.

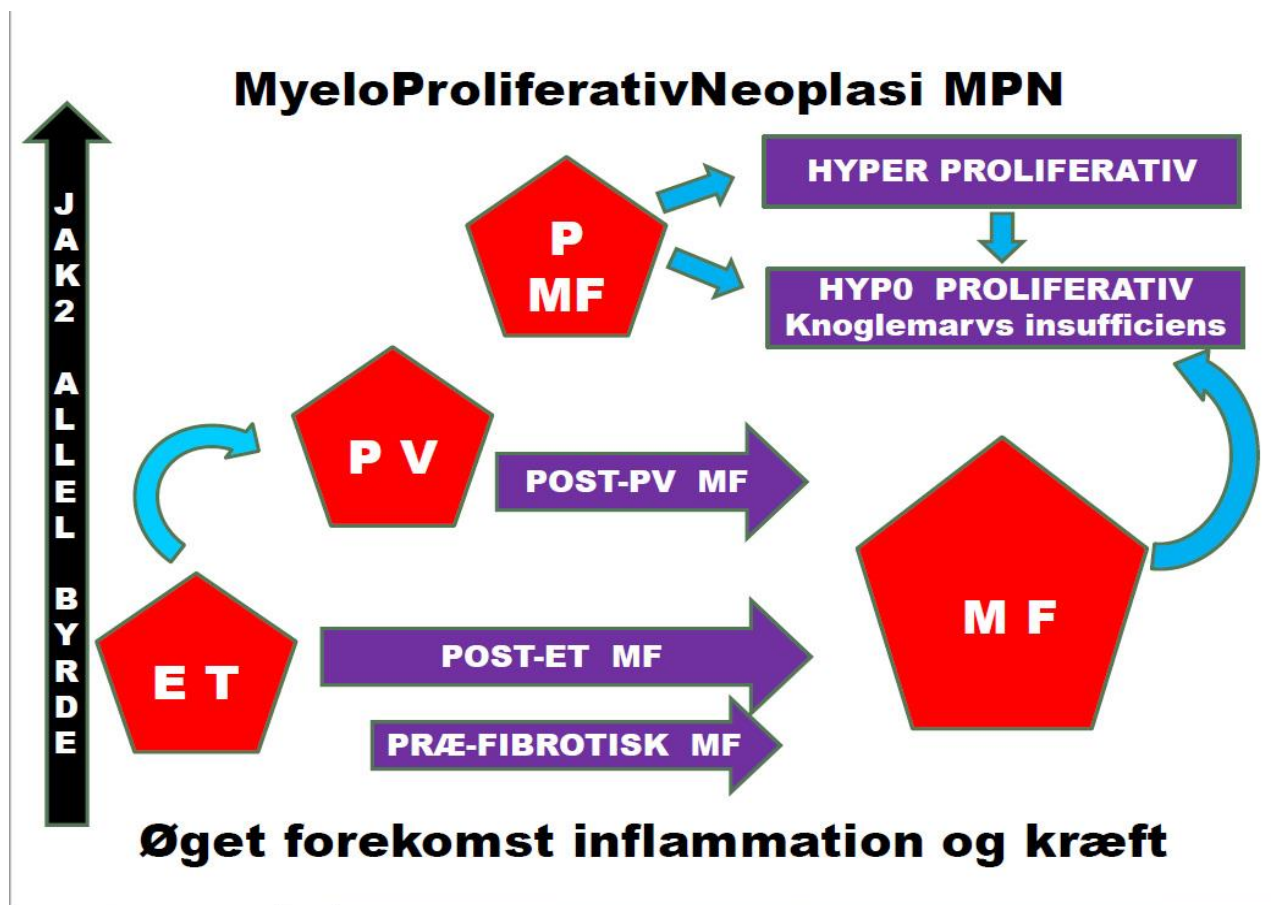
Milten kan også vokse ukontrolleret, fordi kroppen vil forsøge at danne blodceller i milten. Det forekommer i et senere stadie af sygdommen, hvor knoglemarven delvis er sat ud af funktion. Det er milten, der i fostertilstanden er det bloddannende organ.

Ved en stor milt vil man ofte opleve øget tyngde, og den kan trykke på mave og blære, således at man får en tidlig mæthedsfølelse og tisser i små portioner.

Af øvrige symptomer, der især optræder sent i forløbet ved MF, kan nævnes:

- Blodmangel. På grund af den nedsatte funktion i knoglemarv.
- Blødningstendens. Optræder ved nedsat pladeantal.
- Fibrose, bindevævsdannelsen gør knoglerne meget hårde.

Denne illustration viser en sammenhæng mellem de forskellige stadier i sygdommene. Her er JAK2-allelbyrden vist som parameter til venstre i figuren.



Sammenhæng mellem de forskellige stadier i sygdommene. Forkortelserne: ET = Essentiell Thrombocytose, PV = Polycythaemia Vera, PMF = Primær MyeloFibrose, MF = myelofibrose. Hyperproliferativ = for mange celler, hypoproliferativ = for få celler. Post = "efter."

ET, PV og PMF

Sygdommenes behandling kan inddeles i forebyggende behandling. Hvad kan man selv gøre? Og behandlinger mod sygdommene.

Ved en forebyggende behandling er egen indsats vigtig. Man skal:

- Leve sundt. Man skal være fysisk aktiv. Det er f.eks. en god ide at deltage i patientforeningens arrangementer, siger Ole Weis Bjerrum. Det kan vi kun tilslutte os!
- Tænke over, hvad man spiser. Undgå tobaksrygning. Vip med fødderne i flyveren.
- Kontrollere blodtryk, blodsukker og kolesterol. Behandling om nødvendigt.
- Forebygge mod blodpropper. Typisk ved hjertemagnyl, 75 mg.
- Hvis man har ET med CALR-mutationen, kan hjertemagnyl eventuelt udelades.
- Fortsætte eventuel Marevan-behandling på grund af tidligere blodpropper.

Sygdomsbehandlingen ved PV er:

- I første omgang blodtapning, typisk ½ l.
- I begyndelsen ofte flere gange om ugen

- Målet er, at hæmatokritværdien er mindre end 0,45 for mænd og (evt.) 0,42 for kvinder.
- Man skal konsultere sin læge på hospitalet, før man tager jerntilskud.

Den øvrige sygdomsbehandling ved MPN er meget individuel:

- Yngre personer, der ikke har daglige gener, kan afvente behandling afh. af blodprøverne.
- Yngre personer kan evt. behandles for undgå sygdomsudvikling.
- Ældre personer (over 60 år) har højere risikofaktor og bør altid behandles.
- Man kan blive behandlet efter protokol og derved bidrage til forskningen i MPN.

Der er stadig mange uløste spørgsmål ved behandling af MPN:

- Det er ikke påvist, at tidlig behandling forhindrer fibrose eller leukæmi.
- Det er vist, at behandling hos nogle personer kan reducere det klonale signal (allelbyrden). Herved kan man opnå perioder uden medicin (undtagen f.eks. hjertemagnyl).
- Det vil tage mange år at bevise, om en lav allelbyrde ved behandling er en fordel.
- Man skal bestræbe sig på, at behandlingen ikke er forbundet med uacceptable gener.

En kort oversigt over de medikamenter, man har til rådighed er:

- Anagrelid:
 - Mod thrombocytose. Kan kombineres med Hydrea eller Interferon. Anagrelid er ikke kemoterapi.
 - Bivirkninger kan være hovedpine, hjertebanken, væske i kroppen og lavt Hgb
 - Man skal passe på ved hjertesygdom og svær lever- eller nyresygdom.
- Hydrea:
 - Hæmmer celledeling og giver generelt færre celler i blodet. Kan mindske svedtendens og mindske forstørret milt. Mild kemoterapi.
 - Bivirkninger kan være mavegener, sår på huden og øget risiko for hudkræft og måske også anden form for kræft.
 - Pas på leversygdom og pas på for meget solbadning!
- Interferon-alpha (Pegasys/ Pegintron):
 - Hæmmer celledeling. Kan mindske svedtendens og mindske forstørret milt. Kan normalisere blodbilledet og reducere allelbyrden.
 - Bivirkningerne er mange. Typisk influenza-gener. Pas på psyken, lever, hjerte og stofskifte m.m.! Mange bruger dog præparatet med minimale gener.
- Ruxolitinib JAK2-inhibitor (JAKAVI):
 - Hæmmer Janus kinase inkl. mutation
 - Virker også, hvis der ikke er mutation
 - Kan kombineres med interferon
 - Giver ved myelofibrose og til PV efter Hydrea-behandling.
 - Effektiv ved stor milt. Forbedrer livskvalitet for mange patienter.
 - Forøger overlevelsen for myelofibrose-patienter.
 - Bivirkningerne er vægtøgning, påvirkning af levertal og kolesterolniveau samt hovedpine. Immunforsvaret svækkes, således at tidligere infektioner kan reaktiveres.
- Knoglemarvstransplantation:
 - Er eneste behandling med mulighed for helbredelse.
 - Kan overvejes ved sygdomsforværring, og især ved myelofibrose.

- Forudsætter, at der findes en donor i familien eller ved søgning efter donor.
 - Udføres som mini-transplantation.
 - Kompliceret og farlig behandling.
- Vaccinationsbehandling:
 - Ny behandling, der stadig er på et tidligt stade i forskningen. (Se mit referat af Morten Orebo Holmströms foredrag ved Dansk MPN Forenings årsmøde 2017)

Ole Weis Bjerrum afsluttede sit meget interessante foredrag med en kort opsummering:

- Cellebiologien kendes rigtig godt.
- Sikre præcise diagnosekriterier eksisterer nu.
- Man har en detaljeret sygdomsforståelse.
- Der er flere behandlingsmuligheder.
- Ens egen indsats er lige så vigtig.
- Behandlingen er meget individuel.
- Protokolbehandlinger tager mange år.

Herefter fulgte en spørgerunde - især om emner for sygdomsforståelsen. Ole Weis Bjerrum fik stor applaus fra forsamlingen af tilhørere. Dansk MPN Forening kvitterede med de traditionelle flasker vin. Deltagerne blev opfordret til at komme med skriftlige spørgsmål. Besvarelserne vil så blive bragt på Dansk MPN Forenings hjemmeside.

Referent: Erik Bech, Ballerup, d. 3. november 2017