

Behandlingsvejledning vedrørende cytoreduktiv behandling af Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera

Fagudvalg under Medicinrådet er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges Medicinrådet, som godkender de endelige behandlingsvejledninger.

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet af Fagudvalget for Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera, nedsat under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS. Fagudvalget har færdiggjort arbejdet under Medicinrådet.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera under Medicinrådet (igangsat af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin)	
Godkendt af Medicinrådet	Ikke godkendt, se bemærkningsfelt	Version: 1.0 Dok.nr: EMS-2017-00324 Offentliggjort: November 2017
BEMÆRK	Denne behandlingsvejledning omhandler anvendelse af lægemidler uden for den godkendte indikation (off-label). Medicinrådet kan imidlertid ikke udfærdige en generel anbefaling om, at der til en bestemt patientgruppe skal anvendes et bestemt lægemiddel, som ikke er godkendt til den pågældende indikation, med mindre der ikke findes godkendte lægemidler.	

Indholdsfortegnelse

1 Formål.....	2
2 Anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler	4
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger.....	8
8 Håndtering af lægemidlerne.....	18
9 Patienters værdier og præferencer	19
10 Konklusion vedr. lægemidlerne	19
11 Medicinrådets anbefalinger	20
12 Kriterier for igangsætning af cytoreduktiv behandling	20
13 Monitorering af effekt og bivirkninger	20
14 Kriterier for skift af behandling	20
15 Kriterier for seponering af behandling	21

16 Referencer	22
17 Fagudvalgets sammensætning	25
18 Ændringslog	25
19 Bilagsoversigt.....	25

1 Formål

Formålet med denne behandlingsvejledning er at angive anbefalinger om medicinsk cytoreduktiv behandling af essentiel trombocytose (ET) og polycytæmia vera (PV). Behandlingsvejledningen indeholder det beslutningsgrundlag, der har ført frem til de endelige anbefalinger.

Der vil ikke blive udarbejdet lægemiddelrekommandationer på baggrund af denne behandlingsvejledning.

2 Anbefalinger

Behandlingsvalget afhænger af ønsket effekt, komorbiditet, forventede bivirkninger samt patientens præference.

- 1. linje cytoreduktiv behandling til patienter med essentiel trombocytose eller polycytæmia vera er hydroxycarbamid eller interferon (pegyleret). Behandlingerne er ikke nødvendigvis substituerbare, men ved behov for behandlingsskift kan det alternative 1. linjepræparat forsøges, inden 2. linjebehandling påbegyndes
- 2. linjebehandling til essentiel trombocytose er anagrelid, enten som enkeltstof eller som tillæg til anden cytoreduktiv behandling. Anagrelid kan som tillægsbehandling også anvendes til behandling af polycytæmia vera
- 3. linjebehandling er busulfan. Busulfan bør anvendes under hensyntagen til stoffets formodede leukæmogene effekt.

3 Forkortelser

AML	akut myeloid leukæmi	JAK2	Janus kinase 2
ASA	acetylsalicylsyre	MDS	myelodysplastisk syndrom
CALR	calreticulin	MPN	myeloproliferative neoplasier
CML	kronisk myeloid leukæmi	MR	molekylært respons
CMR	komplet molekylært respons	NS	not significant (ikke statistisk signifikant)
DHS	Dansk Hæmatologisk Selskab	OMR	overall molekylært respons
DSKMS	Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme	OS	overlevelse (overall survival)
ELN	European Leukemia Net	OR	odds ratio
ET	essentiel trombocytose	PFS	progressionsfri overlevelse
HU	hydroxycarbamid/hydroxyurea	PMR	partielt molekylært respons
HR	hazard ratio	PV	polycytæmia vera
IFN	interferon	RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
ITT	intention-to-treat	RCT	randomiseret kontrolleret studie

4 Baggrund

Essentiel trombocytose (ET) og polycytæmia vera (PV) tilhører de philadelphiakromosom-negative, kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN). Sygdommene defineres i henhold til WHO kriterier[1]. De diagnostiske kriterier har varieret gennem de seneste årtier, hvilket har medført, at kohorter af patienter med ET i vekslende grad kan have indeholdt patienter med primær myelofibrose, specielt præfibrotisk myelofibrose. Kohorter af patienter med PV skønnes at være homogene.

Man kender ikke årsagen til de kroniske myeloproliferative neoplasier, men man ved, at der kan påvises veldefinerede genmutationer hos langt de fleste patienter. Myeloproliferative neoplasier opfattes som monoklonal ekspansion af myeloide stamceller med sekundært øget produktion af én eller flere myeloide cellelinjer.

ET er karakteriseret ved hyperplasi af megakaryocytter og overproduktion af blodplader. Mange patienter er asymptomatiske og opdages tilfældigt. De hyppigste kliniske manifestationer er tromboser, mens der sjældnere forekommer almensymptomer eller splenomegali. Ved diagnostisk udredning påvises JAK2V617F-mutation (JAK2) hos cirka 50 % af patienterne og mutation i exon 9 i Calreticulin-genet (CALR) hos cirka 40 %. ET-populationen er således molekylært en heterogen sygdomsgruppe[2].

Ved PV ses generel hyperplastisk hæmatopoiese, medførende forhøjet hæmatokrit og ofte også trombocytose og granulocytose. Næsten 100 % af patienterne har JAK2 mutation. Patienter med myeloproliferative lidelser har en øget risiko for både arterielle og venøse tromboser i alle gebeter, men kan også have abnorm blødningstendens, specielt ved ekstrem trombocytose. Mange patienter har eller har haft trombohæmoragisk komplikation på diagnosetidspunktet. I et retrospektivt europæisk studium fandt man således, at 25 % havde haft tromboembolisk sygdom inden diagnosen, og at næsten halvdelen havde haft suggestivt abnorme blodprøver mere end 3 måneder før diagnosen[3]. Cirka 25 % rapporteres - uanset alder - at udvikle trombotiske komplikationer i sygdomsforløbet, hyppigst patienter med JAK2 mutation[4].

4.1 Behandling

Behandlingen foregår typisk ambulant på hæmatologiske afdelinger. Historisk har behandlingen fokuseret på at reducere risikoen for at udvikle trombotiske komplikationer ved at sænke hæmatokrit til 45 % eller derunder ved PV og ved at behandle patienterne med trombocytffunktionshæmmende midler såsom lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) (persantin eller clopidogrel ved intolerans). Cytoreduktiv behandling, der kan normalisere eller nær-normalisere blodbilledet, tilbydes i dag flere patienter end tidligere, dels som tromboseprofylakse, og dels med henblik på at reducere behovet for venesektion, således at man kan undgå jerndepletering og skåne patienternes blodårer. Normalisering af blodbilledet (hæmatologisk remission) kan ikke sidestilles med helbredelse, idet langt de fleste patienter i uændret grad vil kunne få påvist deres specifikke molekylære forandringer. Specielt cytoreduktion med interferon kan i et mindre antal tilfælde dog reducere antallet af klonale celler. Den prognostiske værdi heraf er usikker, men intuitivt tillægges en sådan reduktion værdi med hensyn til at formindske transformationspotentiallet. ET og PV er kroniske sygdomme med meget lang overlevelse, men, specielt for PVs vedkommende, en vis overdødelighed. Overdødeligheden tilskrives især trombotiske komplikationer, men en mindre del af patienterne oplever desuden transformation af sygdommene til myelofibrose, myelodysplastisk syndrom (MDS) og/eller akut myeloid leukæmi (AML), som er alvorlige sygdomme med høj dødelighed[5,6].

Der er i december 2014 udkommet nationale kliniske retningslinjer for behandling af ET og PV [7,8], udarbejdet af Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) under Dansk Hæmatologisk

Selskab (DHS). Deri anbefales anvendelse af cytoreduktion med IFN-alfa-2a/2b som førstevalgsbehandling til de fleste patienter, og det anbefales, at alle patienter bør tilbydes behandling fra diagnosetidspunktet. Disse anbefalinger afviger fra internationale anbefalinger med hensyn til terapivalg og behandlingsindikation. Internationale vejledninger baseres typisk på en løbende risikostratifikation, hvor patienter med lav risiko observeres uden cytoreduktiv behandling[6,9].

Fagudvalget ønsker gennem en systematisk gennemgang og vurdering af evidensen vedrørende behandling af patienter med ET og PV at afdække, hvilken behandling der bør anvendes til hovedparten af patienterne for at sikre ensartet behandling på tværs af regioner.

4.2 Patientgrundlag

Der diagnosticeres årligt ca. 300 nye tilfælde af philadelphiakromosom-negativ MPN, heraf cirka 250 med ET og PV, ifølge Kræftens Bekæmpelse[10]. Fagudvalgets vurdering er, på baggrund af danske registre, at incidensen er lidt højere, cirka 175 tilfælde af PV og 150 tilfælde af ET. Median debutalder er næsten 70 år, men sygdommen findes i alle aldre, dog kun ekstremt sjældent i barndommen. Med den meget lange overlevelse er prævalensen væsentligt større. Andelen af medicinsk behandlingskrævende patienter og dermed det samlede medicinske behandlingsvolumen kendes ikke.

5 Lægemedler

Fagudvalget har vurderet følgende lægemidler:

- Hydroxycarbamid (L01XX05)
- Pegyleret interferon-alfa-2a og -2b (L03AB11 og L03AB10)
- Anagrelid (L01XX35)
- Busulfan (L01AB01)

Venesektion og acetylsalicylsyre accepteres som komparatorer i evalueringen af ovenstående lægemidlers effekt og bivirkninger. Der er generel konsensus om den kliniske anvendelse af disse behandlinger, og deres indplacering i behandlingen af ET og PV er derfor ikke omfattet af denne behandlingsvejledning[7–9].

5.1 Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid (HU) er godkendt til behandling af patienter med ET eller PV med høj risiko for tromboemboliske komplikationer. Derudover er det godkendt til behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi (CML) i den kroniske eller accelererede fase af sygdommen, samt til seglcelleanæmi hos voksne[11].

Hydroxycarbamid er et cytostatikum af antimetabolittypen. Den eksakte virkningsmekanisme er ukendt. Dog synes den vigtigste effekt at være hæmning af ribonukleotidreduktasen og derved blokering af omdannelsen af ribonukleotider til deoxyribonukleotider. Dette medfører inhibition af DNA-syntese, uden at interferere med syntesen af ribonukleinsyre eller protein. Effekten rammer i reglen kun celler i aktiv cellecyklus, hovedsageligt i S-fasen (syntesefasen, hvorunder cellen replikerer sine DNA-molekyler). Cellemodstand forårsages normalt af forøgede ribonukleotidreduktase-niveauer som resultat af genamplifikation.

Ved anvendelse af hydroxycarbamid (HU) til PV og ET udnyttes det, at cellerne i den påvirkede knoglemarv er i en tilstand af hyperproliferation og derfor ofte når i S-fasen[11].

5.2 Pegyleret interferon-alfa-2a og -2b

Pegyleret interferon-alfa-2a er godkendt til behandling af kronisk hepatitis B og C. Pegyleret interferon-alfa-2b er kun godkendt til behandling af kronisk hepatitis C. Ingen af lægemidlerne er godkendt specifikt til PV eller ET. Behandlingen af ET og PV foregår således uden for lægemidlernes godkendte indikation, men er hyppigt anvendt både i Danmark og internationalt[12–14].

Interferon-alfa (IFN-alfa) fremstilles ved genteknologi (colibakterier) og er identisk med humant leukocytinterferon. IFN-alfa har antiviral og antineoplastisk aktivitet. Ved pegyleringen bindes et inaktivt polyethylenglykol kovalent til interferonet. Dette skal fraspaltes, inden stoffet kan klare, hvorfor det forlænger interferonets halveringstid.

Virkingen af interferoner ifm. neoplasmer er ikke fuldt klarlagt. Ved binding til cellemembranen initierer interferon en kompleks intracellulær kaskade, der stimulerer en række fysiologiske celfunktioner. Cellevækst og differentiering hæmmes (ved suppression af celleproliferationen), og vævstypeantigener, tumorantigener og adhæsionsmolekyler opreguleres. Der ses øget phagocytosisk aktivitet i makrofager og forøget cytotoxicitet af lymfocytter over for målcellerne.

Virkingen i forbindelse med PV og ET synes altså at kunne tilskrives dels en effekt på celleproliferationen, dels en mulig effekt på kroppens immunrespons over for de sygdomsramte celler.

5.3 Anagrelid

Anagrelid er godkendt til behandling af ET hos risikopatienter, hvor anden behandling har haft utilstrækkelig effekt eller medført uacceptable bivirkninger. Risikopatienter er jf. produktresuméet defineret som patienter over 60 år eller med et trombocytantal over $1000 \cdot 10^9/L$, eller som tidligere har haft trombohæmorrhagisk event[15].

Anagrelid er ikke godkendt til behandling af PV, men har en vis anvendelse i udvalgte tilfælde, hvor særligt trombocytose synes at være behandlingskrævende.

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP-fosfodiesterase-III og har derfor inotrop, kronotrop og vasodilatatorisk effekt, hvorved der kan optræde kardielle bivirkninger, og forsigtighed skal udvises ved hjertesygdom i anamnesen[15].

Virkningsmekanismen for anagrelid er ikke fuldt klarlagt, men er specifik for trombocytcellelinjen. Antallet af blodplader sænkes via en hæmmende effekt på megakaryocytterne, der reduceres i både antal, størrelse og indhold af kerner, samt modnes dårligere. Levetid og aggregering af trombocytterne påvirkes ikke. Typisk ses et fald i trombocytallet ca. 14 dage efter behandlingsstart. Ved ophør vender trombocytallet tilbage til udgangspunkt efter ca. 14 dage.

Effekten af anagrelid ved ET er symptomatisk med direkte reduktion i antal dannede trombocytter. Der kan næppe forventes positiv effekt ved PV uden trombocytose.

5.4 Busulfan

Busulfan er godkendt til konditionerende behandling før myeloablative hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Ofte anvendes det i kombination med cyclophosphamid eller melphalan. Busulfan er ikke registreret til behandling af PV og ET, men kan i væsentligt lavere doser anvendes, hvor andre behandlinger ikke er gennemførlige[16].

Busulfan er et bifunktionelt alkylerende cytostatikum. Dels danner busulfan kovalente bindinger (cross-linking) af guanin-baserne mellem DNA-dobbeltstrengene. Hvis sammenbindingen ikke ophæves af cellens reparationssystemer, kan celledelingen forhindres. Dels binder det til vigtige proteiner i cellen, hvilket kan skade vigtige funktioner og føre til celledød. Busulfan rammer overvejende celler i aktiv cellecyklus.

Ved PV og ET er afficerede celler i hurtig proliferation og har accelereret cellecyklus, hvorfor de er sårbare overfor busulfan.

Lægemiddel	Registreret indikation	Virkningsmekanisme
Hydroxycarbamid	ET: Ja PV: Ja	HU hæmmer ribonukleotidreduktasen og derved DNA-syntesen i hyperproliferative celler.
Pegyleret interferon-alfa-2a/-2b	ET: Nej PV: Nej	Interferon-alfa hæmmer celleproliferationen og øger kroppens immunrespons overfor de sygdomsramte celler.
Anagrelid	ET: Ja PV: Nej	Anagrelid hæmmer megakaryocytterne, der reduceres i både antal, størrelse og indhold af kerner, samt modnes dårligere. Der kan næppe forventes positiv effekt ved PV uden trombocytose.
Busulfan	ET: Nej PV: Nej	Busulfan hindrer celledelingen og binder til vigtige proteiner i cellen, hvilket kan skade vigtige funktioner og føre til celledød.
Tabel 1: Registreret indikation og virkningsmekanisme for lægemidler, som behandles i denne behandlingsvejledning.		

6 Metode

6.1 Kliniske spørgsmål og PICO

Klinisk spørgsmål

Hvilken cytoreduktiv medicinsk behandling bør gives til patienter med essentiel trombocytose og polycytæmia vera?

Population

- Patienter med essentiel trombocytose eller polycytæmia vera, uanset alder og risikovurdering

Interventioner

- Hydroxycarbamid
- Pegyleret interferon-alfa-2a/-2b
- Anagrelid
- Busulfan

Komparatorer

- Komparator for hver intervention er de øvrige interventioner

Kritiske og vigtige effekt-/bivirkningsmål

Kritiske:

- Overlevelse (overall survival)
- Forekomst af tromboser

Vigtige:

- Hæmatologisk respons
- Forekomst af blødninger
- Udvikling af leukæmi
- Udvikling af fibrose
- Sygdomsrelaterede konstitutionelle symptomer
 - træthed, nattesved, vægttab, hudkløe
- Bivirkninger
- Reduktion af JAK2-allelbyrde
- Frekvens af venesektionsfri patienter (kun relevant for PV)

Baggrund for valg af effektmål

Patienter med ET og PV har en øget mortalitet og morbiditet i forhold til baggrundsbefolkningen, hvorfor overlevelse er defineret som et kritisk effektmål i vurderingen af behandlingseffekt. Den øgede mortalitet skyldes især tromboser samt transformation til myelofibrose og leukæmi, hvorfor forekomsten af disse er defineret som hhv. kritiske og vigtige effektmål.

Cytoreduktion (hæmatologisk respons) er den umiddelbart synlige effekt af behandlingen, som kan monitoreres løbende hos den enkelte patient. Vigtigst for alle PV-patienter er, at hæmatokrit aldrig overstiger 45 % [17]. Dette kan i princippet altid opnås ved venesektion, hvorimod reduktion af trombocytter og leukocytter kun kan opnås ved medicinsk behandling. Skønt stringente behandlingsmål for leukocytter og trombocytter ikke er dokumenteret i samme grad som for hæmatokrit, er den trombosereducerende effekt ved medicinsk behandling hos højrisikopatienter sikker, og for fagudvalget har dette derfor været en vigtig surrogatmarkør for overlevelse. Det skal bemærkes, at der i studier anvendes flere forskellige responsdefinitioner, således at indbyrdes sammenligninger af hæmatologisk behandlingseffekt mellem studier ikke er realistisk.

For mange hæmatologer er behandlingsvalget et kompromis mellem den gavnlige effekt af cytoreduktion og hensynet til ikke at påføre patienter med stor langtidsoverlevelse en meget langvarig medikamentel påvirkning med heraf følgende langtidstoksicitet. Dette sammensatte behandlingsmål er, uanset stor klinisk relevans, af forståelige årsager svært at udtrykke som ét primært endepunkt i kliniske studier.

Fagudvalget har defineret forekomst af blødninger som et vigtigt effektmål. Blødninger forekommer ved PV og ET, dels pga. en klinisk trombocytdefekt hos enkelte patienter, dels i form af et sekundært von Willebrand-syndrom hos patienter med trombocytter over 1000-1500. En given behandlingsevne til at udøve cytoreduktion af trombocytter under dette niveau opfattes som et selvstændigt gode.

Udvikling af leukæmi og myelofibrose (transformation) er defineret som vigtige effektmål og forekommer med øget hyppighed, både ved PV og ET, under mangeårig observation hos hhv. cirka 20 % og 10 %. Denne udvikling betragtes som en konsekvens af sygdommenes ustabile molekulærgenetiske baggrund. Visse, nu obsolete, stoffer (pipobroman, radioaktivt fosfor) øgede denne risiko. Ved andre stoffer er mistanken ikke sikkert bekræftet (hydroxycarbamid), men der er generelt bekymring for meget langvarige ekspositioner for HU. Interferoner og anagrelid menes ikke at være leukæmogene. Prognosen for ældre patienter og

patienter med stor komorbiditet skønnes altovervejende at være bestemt af alder og konkurrerende lidelser, således at eventuel behandlingsinduceret leukæmi kun bidrager minimalt til mortalitet.

Sygdomsrelaterede symptomer kan være træthed, nattesved, hudkløe, vægttab og feber og skyldes den øgede celleomsætning. Ved behandling kan symptomer lindres, og patientens livskvalitet bedres. Sygdomsrelaterede symptomer er derfor defineret som vigtigt effektmål.

Bivirkninger kan opdeles i kortsigtede, reversible og dermed prognostisk mindre alvorlige (f.eks. influenzalignende symptomer) og langsigtede, irreversible (herunder udvikling af sekundære maligniteter/tumorer). Både kortsigtede og langsigtede bivirkninger betragtes som vigtige effektmål.

JAK2-allelbyrden er en selvstændig risikofaktor for trombose, bedst demonstreret ved ET, men formentlig også som kontinuert variabel ved PV[4]. En trombosebeskyttende virkning af behandlingsinduceret reduktion af JAK2-allelbyrde er endnu ikke demonstreret. JAK2-allelbyrden er også en risikofaktor for fibrose udvikling, men den prognostiske betydning af reduktion af allelbyrden mht. myelofibrose er ikke fastslået. Dog er der i case-serier set en sammenhæng mellem reduktion af allelbyrde og morfologisk reduktion af marvfibrose. Fagudvalget har ønsket at afdække information vedr. JAK-2 allelbyrde fra kliniske studier, hvorfor dette er defineret som et vigtigt effektmål.

Venesektion er i sig selv skånsom, men forbundet med en ikke ubetydelig belastning i patientens hverdag, idet patienten jævnligt skal på hospitalet for at få foretaget indgrebet. Muligheden for, at patienter kan blive fri for venesektion ved hjælp af cytoreduktiv behandling, er derfor et vigtigt, patientrelevant effektmål.

6.2 Litteratursøgning og –udvælgelse

Der er søgt i Ovid MEDLINE pr. 13. september 2016. Søgningen er foretaget med udgangspunkt i det kliniske spørgsmål og baserer sig således på de to sygdomme (ET og PV) i kombination med de valgte interventioner. Søgningen er ikke begrænset til randomiserede kontrollerede studier (RCT), grundet forventning om sparsomme data. Større observationelle studier er medtaget i det omfang, de vurderes relevante for vurderingen. En detaljeret oversigt over søgningen kan ses i bilag 2.

Ved søgningen fremkom 1163 resultater til evaluering. Disse blev sorteret på titel- og abstractniveau af to uafhængige personer. En tredje person bistod med at opklare uoverensstemmelser. 60 artikler blev evalueret som fuld tekst efter samme fremgangsmåde, resulterende i 26 inkluderede referencer til dataekstraktion samt et studie inkluderet via håndsøgning.

Litteraturselektion og dataekstraktionen er udført af fagudvalgets medlemmer med bistand fra Medicinrådets (og tidligere RADS) sekretariat.

7 Effekt og bivirkninger

Det følgende afsnit beskriver resultaterne fra studier, som har undersøgt effekten af de omhandlende lægemidler til ET eller PV. I følgende evidensgennemgang beskrives først resultaterne af de studier, som har sammenlignet to (eller flere) af de nævnte interventioner direkte med hinanden. Der blev identificeret sammenlignende studier for HU versus IFN og HU versus anagrelid. Efter gennemgangen af disse beskrives resultater fra øvrige identificerede studier, opdelt pr. intervention. Af disse studier er hovedparten observationelle.

Tabeller med studiekarakteristika for de inkluderede studier kan ses i bilag 3. En oversigt over studieresultater kan ses i bilag 4.

7.1 Hydroxycarbamid versus interferon-alfa-2a/-2b

Ét studie har sammenlignet effekten af hydroxycarbamid med interferon-alfa-2b (ikke pegyleret) i 136 patienter med PV[18].

7.1.1 Mortalitet

I studiet rapporteres signifikant forskel i 5-års progressionsfri overlevelse (PFS) (66,3 % for IFN vs. 94,1 % for HU, $p < 0,01$), men ingen signifikant forskel i 5-års overlevelse (OS)[18].

Forekomst af tromboser

Studiet angiver ingen data herfor[18].

Udvikling af leukæmi

Studiet angiver ingen data herfor[18].

Forekomst af blødninger

Studiet angiver ingen data herfor[18].

Udvikling af fibrose

Studiet angiver ingen data herfor[18].

Bivirkninger

I studiet gennemførte 70/72 patienter HU-behandlingen mod 49/66 patienter IFN-behandlingen. Grad 3-4 bivirkninger blev registreret blandt 7/64 patienter i IFN-gruppen versus 19/72 i HU-gruppen. Fem patienter behandlet med HU (6,9 %) udviklede grad 3-4 leukopeni mod 0 IFN-behandlede ($p < 0,05$). 7 HU-behandlede (9,7 %) udviklede kvalme mod 1 (1,6 %) IFN-behandlet ($p < 0,05$)[18].

Sygdomsrelaterede symptomer

Studiet rapporterer, at signifikant færre patienter oplevede distal paræstesi og erytromelalgi i IFN-gruppen, sammenlignet med HU-gruppen ($p < 0,01$)[18].

JAK2-allelbyrde

Overall molekylært respons (OMR) for PV-patienter behandlet med IFN var 54,7 % sammenlignet med 19,4 % for HU-behandlede patienter ($p < 0,01$)[18].

Frekvens af venesektion

For patienter med overall hæmatologisk respons havde 2/55 (3,6 %) i IFN-gruppen fortsat behov for venesektion, sammenlignet med 23/35 (65,6 %) i HU-gruppen ($p < 0,01$). Disse data er dog umiddelbart upålidelige, da der tilsyneladende er tale om en blandet gruppe af ET- og PV-patienter[18].

7.2 Hydroxycarbamid versus anagrelid

Effekten af HU og anagrelid er sammenlignet i to randomiserede, kontrollerede studier. Harrison 2005 randomiserede 809 ET-patienter med høj tromboserisiko til enten lavdosis ASA i kombination med

anagrelid (n=405) eller lavdosis ASA i kombination med HU (n=404)[19]. Gisslinger 2013 randomiserede 253 ET-patienter med risiko for trombose til anagrelid (n=122) eller HU (n=137)[20].

Mortalitet

Efter en median opfølgningsperiode på 39 mdr. rapporterer Harrison 2005 27/404 dødsfald i HU-gruppen sammenlignet med 31/405 i anagrelid-gruppen ($p>0,05$)[19].

Gisslinger 2013 angiver ikke data herfor[20].

Forekomst af tromboser

Harrison 2005 rapporterer en forekomst af arterielle tromboser for 37 (9,1 %) for anagrelid-gruppen mod 17 (4,2 %) for HU-gruppen (Odds ratio (OR) 2,16 (1,27-3,69), $p=0,004$). Forekomsten af venøse tromboser var 3 (0,8 %) for anagrelid-gruppen mod 14 (3,5 %) for HU-gruppen (OR 0,27 (0,11-0,71), $p=0,006$)[19].

Gisslinger 2013 fandt med 3 års opfølgning 8 tilfælde af arterielle tromboser (6,1 %) blandt de 131 HU-behandlede mod 7/122 tilfælde i anagrelid-gruppen (5,8 %, ikke statistisk signifikant (NS)). Der fandtes 6 tilfælde (4,6 %) af venøs trombose i HU gruppen mod 2 i anagrelid-gruppen (1,6 %, $p=0,18$). Det var blot 28 % af patienterne i begge grupper, der modtog ASA[20].

Udvikling af leukæmi

I Harrison 2005 udviklede 6/404 patienter behandlet med HU og 4/405 patienter behandlet med anagrelid MDS eller AML (NS). Den mediane eksposition for HU var 26 (7-46) mdr. inden progression. Henholdsvis 4 og 3 patienter døde af transformationen (NS)[19].

I Gisslinger 2013 sås ingen tilfælde af MDS eller leukæmi (i alt 730 patient-års observation)[20].

Forekomst af blødninger

I Harrisons studie så man på et kombineret endepunkt for alvorlige blødninger (inkl. næseblødning). Forekomsten var 8/404 (2,0 %) blandt HU-behandlede mod 22/405 (5,4 %) blandt anagrelid-behandlede (OR 2,61 (1,27-5,33), $p=0,008$). Mht. gastrointestinal blødning var der også signifikant overhyppighed ved anagrelid (3 vs. 13 tilfælde ($p=0,01$))[19].

Gisslinger fandt 2 tilfælde af alvorlige blødninger blandt 131 patienter i HU-gruppen over 5 år (1,5 % mod 4,1 % i anagrelid-gruppen, $p=0,21$). Herudover var der 15 mindre blødningsevents hos HU-behandlede. Der var i alt 15 personer i HU-gruppen (11,4 %), som oplevede en blødningsepisode under studiets 3-årige løbetid. Kun 3 af disse modtog ASA[20].

Udvikling af myelofibrose

I Harrisons studie udviklede 5/404 patienter behandlet med HU og 16/405 patienter behandlet med anagrelid myelofibrose (OR 2,92 (1,24-6,86), $p=0,01$)[19]. Studiet er kritiseret for, at der ikke blev foretaget bioptisk vurdering af marvfibrose inden inklusion.

I Gisslingers studie udviklede 1/131 HU-behandlede patienter (0,8 %) myelofibrose, mod 2 anagrelid-behandlede (1,6 %, NS). Der blev dog ikke foretaget rutinemæssige marvundersøgelser i studiet, og denne evaluering var ud fra kliniske kriterier[20].

Bivirkninger

Harrison rapporterer behandlingsophør blandt 79 (19,6 %) patienter i HU-gruppen, 43 af disse (10,6 %) udgik pga. bivirkninger til behandlingen. Til sammenligning ophørte 148 (36,5 %) patienter i anagrelid-gruppen ($p < 0,001$), 88 af disse pga. bivirkninger (21,7 %, $p < 0,001$)[19].

Gisslinger rapporterer, at 11 af 131 HU-behandlede (8,4 %) ophørte med studiet i løbet af første år, hos 5 af disse var bivirkning angivet som årsag. Under opfølgningsperioden ophørte yderligere 5 grundet bivirkninger. Den i dette studie anvendte anagrelid-formulering med langsommere frigivelse af det aktive stof end det i Danmark markedsførte stof havde en sammenlignelig bivirkningsprofil med HU. Der var dog en ikke-signifikant øget forekomst af hudbivirkninger i HU-gruppen (16 mod 7 patienter, $p = 0,12$)[20].

Sygdomsrelaterede symptomer

Ingen af de to studier angiver data herfor[19,20].

JAK2-allelbyrde

Ingen af de to studier angiver data herfor[19,20].

Frekvens af venesektion

Ingen af de to studier angiver data herfor[19,20].

7.3 Supplerende studier vedrørende hydroxycarbamid

Effekten af HU er undersøgt i en række studier, hvori de inkluderede populationer er rene ET- og PV-patienter. To studier har undersøgt effekten af HU i en blandet ET- og PV-population[21,22].

Essentiel trombocytose

Et studie (the Bergamo Study) sammenligner HU-behandling med undladelse af cytoreduktion i 114 ET-patienter[23,24]. Herudover foreligger to retrospektive, observationelle opgørelser af patienter med ET med hhv. 251 og 416 patienter[25,26].

Polycytæmia vera

Et prospektivt randomiseret studie med 285 patienter <65 år sammenligner effekten af HU med pipobroman¹[27,28]. Herudover foreligger to observationelle, prospektive studier; et fransk studie med 118 PV-patienter[29] samt et svensk studie med en blandet population (30 PV, 10 ET og 10 myelofibrose)[22].

Sikkerheden ved langtidsbehandling med HU er i nogen grad omdiskuteret. Derfor medtages tre større retrospektive, observationelle studier med hhv. 261, 890 og 1545 PV-patienter[30–32]. To af disse studier er med et vist patientoverlap, idet 117 af patienterne indgår i begge studier af Alvarez-Larran.

Leukæmirisiko ved HU-behandling er oftest blevet beskrevet i retrospektive studier. Björkholm publicerede i 2011 en svensk, nationalt dækkende kohorte af 11.039 MPN-patienter, diagnosticeret mellem 1958 og 2005, hvoraf 292 (3 %, altså en lav fraktion) udviklede leukæmi. 162 analyserbare patienter blev sammenlignet med 242 matchede kontrolpatienter, der ikke havde udviklet leukæmi. Der fandtes en sikker risikoforøgelse ved anvendelse af radioaktivt fosfor, men hyppighed og dosisintensitet af HU var identisk hos patienter med og uden leukæmi. Det bemærkes, at 25 % af patienterne med leukæmiudvikling aldrig havde været behandlet med cytostatika i dette studie[33].

¹ Pipobroman er afregistreret grundet leukæmogenicitet og har aldrig været anvendt i Danmark

Mortalitet

Essentiel trombocytose

Finazzi 2000 (the Bergamo Study) rapporterer, i en opfølgning på Cortelazzo 1995, ingen forskel i mortalitet mellem HU og ingen myelosuppressiv behandling efter median opfølgning på 73 mdr. Der var 8 dødsfald i HU-gruppen (n=54) mod 9 i den ubehandlede gruppe (n=58), overlevelsen var således 85 % vs. 84 % (NS)[23,24].

Carobbio 2010 finder blandt 416 HU-behandlede patienter med median opfølgning på 3,9 år 23 dødsfald (3 grundet trombose, 1 grundet blødning, 6 grundet progression til AML, 3 grundet solid tumor og 10 grundet andre årsager), svarende til en mortalitet på 0,93 %/patient pr. år[26].

Tefferi 2014 fandt, at median-overlevelsen for 576 ET-patienter fra italienske og nordamerikanske centre, behandlet med HU primært ved højrisiksygdom i henhold til klassisk praksis, var 19,8 år[5].

Polycytæmia vera

Najean 1997 angiver 14-års overlevelsen blandt HU-behandlede med en median alder på 53 år til 70 % mod forventet 83,7 % for baggrundsbefolkningen[34]. I en opgørelse af samme patienter efter 16,3 års opfølgning rapporteres median-overlevelsen for de 136 HU-behandlede PV-patienter til 20,3 år mod 15,4 år for pipobroman-behandlede (p=0,008)[28].

Alvarez-Larran 2012 fandt blandt 261 patienter median overlevelse fra diagnosetidspunktet på 19 år. Fra HU-opstart var medianoverlevelsen 18 år. For de 65+-årige var overlevelsen som baggrundsbefolkningens[31].

I en større opgørelse (n=890) af Alvarez-Larran 2016, hvor 117 patienter går igen fra Alvarez-Larran 2012, var 89 % i live efter median opfølgning på 4,6 år. Median-overlevelsen fra HU-start var 19 år, 5- og 10-års overlevelsen var hhv. 92 og 78 %[32].

Begge studier af Alvarez-Larran rapporterer, at overlevelsen er lavere blandt patienter, som ikke responderer på HU (ud fra European Leukemia Networks-kriterier).

Randi fandt 11 dødsfald efter median 7,8 år fra diagnosetidspunktet blandt deres i alt 152 ET- og PV-patienter med en median opfølgning på 8,1 år. 2 døde af AML, 4 af tromboser og 3 af non-hæmatologisk cancer[21].

Forekomst af tromboser

Essentiel trombocytose

I the Bergamo Study (n=114) og opfølgningsstudiet påviste man, at cytoreduktion med HU medførte en signifikant reduktion af trombosetendens hos højrisiko ET-patienter. Det bør bemærkes, at kun 44 % af patienterne modtog ASA og yderligere 25 % ticlodipin som ikke anvendes i DK. Det er muligt, at risikoreduktionen ville have været mindre, hvis alle patienter havde været behandlet med ASA. I hovedstudiet (n=114) med median opfølgning på 27 mdr. var der 2 tromboser i HU-gruppen (3,6 %) mod 14 tromboser i den ubehandlede gruppe (24 %), p=0,003. Begge tromboser i HU-gruppen var arterielle, i kontrolgruppen var der 11 arterielle og 3 venøse tromboser[23].

I opfølgingsstudiet med median opfølgning på 73 mdr. var antallet af tromboser steget til 5 i HU-gruppen (9 %) mod 26 (45 %) i kontrolgruppen, $p < 0,0001$ [24].

Carobbio beskriver 6 trombosetilfælde blandt deres 416 patienter det første år (1,4 %). I alt fandt de 27 trombosetilfælde (6,4 %) med median 3,9 års opfølgning svarende til en trombosetendens på 1,7 % pr år. Der var tale om 17 arterielle events (AMI/TCI/apopleksi) samt 10 tilfælde af venøs tromboemboli (dyb venøs trombose eller lungeemboli). Der var i alt 3 dødsfald grundet tromboser[26].

Polycytæmia vera

Kiladjian 2011 fandt efter 16,3 års opfølgning et samlet antal tromboser i HU- og pipobroman-grupperne på 80 og rapporterer ingen signifikant forskel mellem grupperne. Forekomsten i hver gruppe er ikke rapporteret[28].

I Najeans studie af patienter < 65 år (median 53 år), hvor behandlingsmålet var en hæmatokrit under 50 %, havde ca. 11 % tromboser efter 5 år, ca. 17 % efter 10 år og ca. 35 % efter 15 år (aflæst efter fig. 2 i referencen)[34].

Weinfeld fandt blandt deres i alt 50 patienter med MPN (heraf 30 med PV, 10 med ET) i alt 6 trombosetilfælde (4 med dødelig udgang) med en opfølgning på median 10 år[22].

Alvarez-Larran 2012 ($n=261$) fandt efter opfølgning på 1726 patient-år 45 patienter med tromboser (35 arterielle og 20 venøse trombotiske events). Den kumulerede 10-års risiko for trombose var 22 %[31].

Alvarez-Larran 2016 ($n=890$) fandt 71 trombotiske events (42 arterielle og 29 venøse) og 5- og 10-års risiko for trombose på hhv. 10 og 16 %[32].

Tefferi 2014 tillader ikke vurdering af tromboser hos de HU-behandlede isoleret set, det var dog lige over 50 % af deres patienter, der modtog HU. Under studietiden fik 12 % en arteriel trombose og 9 % en venøs trombose. Median opfølgning var 6,9 år[5].

Randi 2005 ($n=152$) fandt 17 patienter, som havde klinisk betydende tromboser (10 arterielle og 7 venøse) blandt deres kombinerede kohorte af ET- og PV-patienter, dvs. i alt 12 % af deres patienter, med en median opfølgning på ca. 8 år. 13 af patienterne modtog blodfortyndende behandling, heraf ASA hos 10 af patienterne[21].

Udvikling af leukæmi

Essentiel trombocytose

I opfølgningen på the Bergamo Study (Finazzi 2000, $n=114$) rapporteres 7 tilfælde af sekundær malignitet (leukæmi, myelodysplasi eller solid tumor) i HU-gruppen (13 %) mod 1 tilfælde i kontrolgruppen (1,7 %), $p=0,032$. Udviklingen af sekundær malignitet lod til at afhænge af tidligere behandling med busulfan. Ingen af 20 patienter, der ikke fik HU, udviklede sekundær malignitet (0 %), 3 af 77 patienter, der kun fik HU (3,9 %, NS ved sammenligning med de ubehandlede), og 5 af 15 patienter, der havde fået busulfan tidligere og efterfølgende fik HU, udviklede sekundær malignitet (33 %, $p < 0,0001$)[24].

Sterkers ($n=251$) fandt, at 14 patienter udviklede MDS eller AML (5 AML, 8 MDS, 1 CMML) (median opfølgning 98 mdr., median HU-behandling 53 mdr. (3-96)). Blandt de 201 patienter, som modtog HU som

eneste cytoreduktion, udviklede 7 patienter MDS eller AML (3,5 %, $p < 0,05$, mod de ubehandlede, hvor 0 af 31 udviklede MDS/AML). Blandt 50 patienter, som modtog HU i kombination med eller havde modtaget andet stof – typisk pipobroman, udviklede 7 patienter (14 %) MDS/AML ($p < 0,01$ vs. HU-monoterapi)[25].

Carobbio (n=416) fandt efter 12 mdrs. HU-behandling 6 tilfælde af AML (1,4 %). Yderligere 10 patienter udviklede myelofibrose svarende til en hæmatologisk transformationsrate inkluderende disse parametre på 0,68 %/pr. patient år. Da patienterne var nydiagnosticerede, må det antages, at de ikke havde modtaget anden cytoreduktion[26].

Randi fandt 3 tilfælde af MDS eller AML i deres kohorte af ET-patienter (n=88, 3,5 %) efter hhv. 4,7 og 8,3 års HU-behandling (kumuleret dosering 1,7-9,5 kg); alle disse havde tidligere modtaget busulfan[21].

Tefferi 2014 fandt for 576 ET-patienter fra italienske og nordamerikanske centre, behandlet med HU primært ved højrisikosygdom i henhold til klassisk praksis, med en median opfølgningstid på 17,3 år, en leukæmifrekvens på 3,8 %[5].

Polycytæmia vera

Kiladjians studie fandt, efter median 16,3 års opfølgning, en kumuleret incidens af AML/MDS efter hhv. 10, 15 og 20 års HU-behandling på 6,6 %, 16,5 % og 24,2 % ved intention-to-treat (ITT)-analyse ($p = 0,004$). Studiet fandt, at pipobroman var leukæmogent sammenlignet med HU (kumulativ incidens efter 10, 15 og 20 år for pipobroman: ITT 13,1, 34,1 og 52,1 %)[28].

Weinfeld (n=30) fandt, at 3 af 21 patienter (14,3 %), som ikke havde modtaget anden cytoreduktion end HU, udviklede AML (alder 50-73 år, tidspunkt for leukæmien ift. HU-start 21-111 mdr.) efter median opfølgning på 10 år. Herudover udviklede 2 PV-patienter, som tidligere havde modtaget melphalan, MDS eller AML efter hhv. 18 og 45 mdrs. HU-behandling[22].

Finazzi fandt efter median opfølgning på 2,8 år, at 10/793 HU-behandlede udviklede AML/MDS mod 13/1040 venesektionsbehandlede og 1/64 IFN-behandlede[35].

Blandt patienter, som kun havde modtaget cytoreduktion i form af HU, udviklede 6/742 AML/MDS mod 5/669 blandt ubehandlede, venesecerede eller IFN-behandlede (hazard ratio (HR) 0,86 (0,26-2,88)). For de øvrige undersøgte cytoreduktiva som monoterapi eller i kombination med HU var der dog signifikant øget leukæmogenicitet (HR 5,46 (1,84-16,25))[24].

Alvarez-Larran 2012 fandt, at 8/261 udviklede akut leukæmi (3,1 %), det er ikke angivet, hvorvidt disse patienter fik eller havde fået anden behandling end HU[31].

Alvarez-Larran 2016 (n=890) rapporterer udvikling af AML hos 17 (1,9 %) ved median opfølgning på 4,6 år[32]. Begge studier af Alvarez-Larran rapporterer, at HU-resistens (jf. European Leukemia Net (ELN)-kriterier) medfører øget risiko for at udvikle AML. I 2016-studiet sås, at risikoen for at udvikle AML efter 20 år var ca. 10 %, hvis ikke patienten bliver HU-resistent, hvorimod ca. 25-30 % af de HU-resistente havde udviklet AML efter ca. 3 år.

Tefferi 2013 (n=1545) fandt 50 tilfælde af AML efter median 10,8 (0,5-22,3) år fra diagnosetidspunktet. Den kumulerede risiko efter 10, 15 og 20 år var hhv. 2,3 %, 5,5 % og 7,9 %. En statistisk signifikant overhyppighed af AML blandt HU-behandlede kunne ikke dokumenteres ved sammenligning med ubehandlede, anagrelid-behandlede eller IFN-behandlede ($p = 0,23$), hvorimod f.eks. chlorambucil og pipobroman var associeret til udvikling af AML[30].

Tefferi 2014 fandt for 577 PV-patienter fra italienske og nordamerikanske centre, behandlet med HU primært ved højrisikosygdom i henhold til klassisk praksis, med en median opfølgningstid på 11,8 år, en leukæmifrekvens på 6,8 %[5].

Randi fandt ingen progression til AML blandt 64 HU-behandlede PV-patienter[21].

Udvikling af blødninger

Essentiel trombocytose

I Cortelazzo 1995 rapporteres 5 tilfælde af mindre blødninger (1 i HU-gruppen, 4 i kontrolgruppen), og alle disse patienter modtog blodfortyndende behandling[23].

Polycytæmia vera

Kiladjian fandt samlet 5 tilfælde af blødning, men ingen signifikant forskel mellem grupperne[28].

Alvarez-Larran 2012 fandt 26 blødningstilfælde (hos 23 af de 261 patienter). Patienterne blev fulgt i 1726 person-år[31].

Alvarez-Larran 2016 fandt alvorlige blødninger hos 48/890 patienter (risiko på 6 % og 11 % efter hhv. 5 og 10 år)[32].

Tefferi tillader ikke vurdering af blødninger hos HU-behandlede isoleret set. Lige over 50 % af patienterne modtog HU under studietiden, og 4,2 % udviklede alvorlig blødning. 84 % af patienterne modtog ASA. Medianopfølgningstiden var 6,9 år[5].

Udvikling af myelofibrose

Essentiel trombocytose

Carobbio fandt myelofibrose verificeret ved knoglemarvsundersøgelse hos 10/416 patienter (2,4 %)[26].

Polycytæmia Vera

Kiladjians studie fandt, efter median 16,3 års opfølgning, en kumuleret incidens af myelofibrose på 12,6 %, 19,4 % og 26,9 % efter hhv. 10, 15 og 20 års HU-behandling ved ITT-analyse[28].

Finazzi angiver ikke hyppigheden af myelofibrotisk transformation i deres kohorte. Det angives, at kun 3 af de i alt 24 leukæmitilfælde i den samlede kohorte var forudgået af myelofibrotisk transformation[24].

Alvarez-Larran 2012 og 2016 rapporterer, at hhv. 20/261 (7,7 %) og 39/890 (4,4 %) udviklede myelofibrose. For begge studier gælder, at HU-resistens (jf. ELN-kriterier) øger risikoen for at udvikle myelofibrose. Forskellene i hyppigheden de to studier imellem kan bero på forskel i opfølgningstid eller registreringsmæssige årsager[31,32].

Tefferi 2014 tillader ikke vurdering af myelofibrotisk transformation hos HU-behandlede isoleret set. I den samlede kohorte udviklede 138 (9 %) myelofibrose, det var hyppigst hos patienter <61 år (11 % mod 7 %, $p=0,004$). Medianopfølgningstiden var 6,9 år[5].

Randi 2005 angiver ingen oplysninger om myelofibrotisk transformation[21].

Bivirkninger

Essentiel trombocytose

Carobbio angiver, at der blandt de patienter, der havde gennemført 1 års HU-behandling, under follow-up var 18 (4 %) patienter, som ophørte med behandlingen efter median 6 år (5 grundet bensår)[26].

Polycytæmia vera

Donovan fandt udtalt cytopeni i en del patienter, leukopeni (<1,5 mia./l) hos 8/109 (8,7 %), trombocytopeni (<50 mia./l) hos 12 (11 %), anæmi med hæmoglobin under 5,6 mmol/l hos 5 (4,6 %). Forfatterne til dette tidlige studie angiver, at de efterfølgende har reduceret deres startdosis (fra 30 mg/kg/dag til 15-20 mg/kg/dag). 10 patienter (9,2 %) havde ikke-hæmatologiske bivirkninger[29].

Weinfeld anvendte samme startdosis som i Donovans studie (30 mg/kg). På denne dosis var der ca. 30 %, der udviklede trombocytopeni i løbet af uge 2-3. Der er ikke angivet yderligere bivirkningsdata[22].

Alvarez-Larran 2012 rapporterer bensår og andre uacceptable mucokutane manifestationer hos 30 patienter, mens Alvarez-Larran 2016 angiver, at 13 % af deres patienter havde intolerance overfor HU, graden af dette er ikke angivet. Ikke-tolerable bivirkninger hos 8,8 %, håndterbar toksicitet hos 8 %[31,32].

Randi fandt blandt deres 152 patienter med ET eller PV, at 4 patienter måtte ophøre indenfor den første uge. I alt responderede 138 patienter på behandlingen, hvoraf 12 måtte ophøre pga. bivirkninger efter median ca. 40 mdr. 65 patienter rapporteres at have ikke-alvorlige bivirkninger, til denne gruppe regnedes dog makrocytose, som sås hos 63 patienter og er en velkendt følgevirkning til HU-behandlingen[21].

Sygdomsrelaterede symptomer

Ingen af de supplerende studier angiver data herfor.

JAK2-allelbyrde

Ingen af de supplerende studier angiver data herfor.

Frekvens af venesektion

Polycytæmia vera

Alvarez-Larran 2012 rapporterer, at 1 ud af 261 PV-patienter fortsat behøvede venesektion efter tre mdrs. behandling. I Alvarez-Larran 2016 havde 29 (3,3 %) ud af 890 patienter fortsat behov for venesektion efter tre mdrs. behandling[31,32].

7.4 Supplerende studier vedrørende interferon

Fire observationelle (single-arm) studier har undersøgt IFN i rene PV-populationer, mens 4 studier har undersøgt effekten i blandede populationer (ET, PV og myelofibrose).

Mortalitet

Kiladjian 2008 rapporterer 0 dødsfald efter median 31,4 mdr. opfølgning blandt 37 PV-patienter[36].

Gilbert 1998 fandt 22 dødsfald blandt 54 patienter med ET, PV og myelofibrose (41 %) behandlet med rekombinant IFN efter 7,3 års opfølgning[37].

Huang 2014 rapporterer en signifikant forskel i 5-års PFS for JAK2⁺ ET-patienter sammenlignet med JAK2⁻ ET-patienter (75,9 % vs. 47,6 %, $p < 0,05$), men fandt ingen signifikant forskel i 5-års OS (94,6 % vs. 93,2 %, $p > 0,05$)[18].

Forekomst af tromboser

Heis 1999 fandt en reduktion i hyppighed af dyb venøs trombose fra 3,6 %/år til 1,8 %/år (NS), mens hyppigheden af arterielle tromboser var uændret[38].

Ingen af de øvrige studier beskriver forekomsten af tromboser ved behandling med IFN.

Udvikling af leukæmi

Heis 1999 rapporterer udvikling af akut leukæmi hos 1 patient, som tidligere havde modtaget behandling med pipobroman og busulfan[38].

Ingen af de øvrige studier beskriver forekomsten af udvikling af leukæmi ved behandling med IFN.

Forekomst af blødninger

Ingen af de identificerede studier beskriver forekomsten af blødninger ved behandling med IFN.

Udvikling af myelofibrose

Ingen af de identificerede studier beskriver forekomsten af myelofibrose ved behandling med IFN.

Bivirkninger

Huang 2014 rapporterer, at 66/123 ET-patienter oplevede bivirkninger, herunder 11 grad 3-4. Blandt PV-patienter rapporteres grad 3-4 bivirkninger hos 7/64 IFN-behandlede og 19/72 HU-behandlede[18].

Kiladjian 2008 fandt 239 bivirkninger, alle af grad 1-2, undtaget 1 grad 3 hudreaktion. 9 af 37 patienter måtte ophøre behandling grundet toksicitet[36].

Silver 2006 angiver, at 8 patienter (15 %) måtte ophøre behandling pga. toksicitet, og influenzalignende symptomer blev rapporteret blandt samtlige patienter, men aftog over 6 mdr. behandling[39]. Heis 1999 rapporterer ligeledes om forekomst af influenzalignende symptomer[38].

Quintas-Cardama 2009 rapporterer grad 3-4 bivirkninger hos 20 % af patienterne, herunder bl.a. neutropeni (20 %), forhøjede levertal (6 %), træthed (4 %) efter 21 mdr. opfølgning. Ved opfølgningsstudiet med 42 mdr. opfølgning rapporteres, at 20 % af patienterne frafaldt studiet pga. bivirkninger relateret til behandlingen (18 % blandt pt. på lav startdosis)[40].

Gilbert 1998 fandt, at 7 (13 %) stoppede behandlingen grundet bivirkninger efter median 7,3 års opfølgning[37].

Sygdomsrelaterede symptomer

Huang 2014 fandt blandt ET-patienter, at de hyppigste bivirkninger var hovedpine, synsforstyrrelser, svimmelhed, smerte og distal paræstesi[18].

Ingen af de øvrige studier beskriver forekomsten af sygdomsrelaterede symptomer ved behandling med IFN.

JAK2-allelbyrde (molekylært respons)

I studiet af Kiladjian 2008 sås en reduktion af JAK2-allelbyrde over tid (baseline: 45 %, 12 mdr.: 22 %, 24 mdr.: 5 %, 36 mdr.: 3 %)[36]. Ligeledes sås en reduktion i JAK2-allelbyrde i studiet af Them 2015, hvor JAK2 reduceredes til under 5 % hos 26 % af 31 evaluerede patienter, og 51 % opnåede molekylært respons. 2 patienter var uden detektérbar sygdom (complete molecular response (CMR)) ved sidste opfølgning. 46 % opnåede mindst 50 % reduktion i JAK2-allelbyrde[41].

Quintas-Cardama 2009 rapporterer molekylære responsrater for PV- og ET-patienter. Blandt PV-patienter sås CMR hos 14 %, PMR hos 31 %, minor MR hos 9 % og intet MR hos 46 %. Blandt ET-patienter sås CMR hos 6 %, PMR hos 13 %, minor MR hos 19 % og intet MR hos 62 %[40]. I opfølgningen fra 2013 rapporteres molekylært respons hos 60 % af PV-patienter og 67 % af ET-patienter, herunder CMR hos hhv. 18 % og 17 % efter median 42 mdrs. opfølgning[42].

Larsen 2013 rapporterer fald i JAK2-allelbyrde fra 24 % til 10 % blandt ET-patienter og fra 59 % til 35 % blandt PV-patienter. Hos 26 % af patienterne sås stigning i JAK2 på median 13 %. Partielt respons blev observeret hos 50 % af patienterne[43].

Den langsigtede prognostiske betydning af de forskellige typer af molekylært respons kendes endnu ikke.

Frekvens af venesektion

I studiet af Kiladjian 2008 sås en reduktion i behov for venesektion ved behandling med IFN. 25/37 patienter havde behov ved baseline, og efter 30 mdrs. behandling havde 1 patient fortsat behov for venesektion[36]. Silver rapporterer ligeledes signifikant reduktion i behovet med kun 2/55 patienter med PV, som har behov efter median 13 års opfølgning[39].

Heis 1999 fandt blandt 21 patienter, som modtog venesektion ved baseline, en reduktion i frekvensen fra 0,49/md til 0,19/md efter 1 års behandling ($p < 0,00005$)[38].

7.5 Supplerende studier vedrørende anagrelid

Et retrospektivt registerstudie af Gugliotta 2011 analyserede sammenhængen mellem kardiovaskulære hændelser og andelen af ET-patienter, som må ophøre anagrelid-behandlingen. Studiet fandt 88 kardiovaskulære hændelser blandt 71 (30,6 %) af patienterne, og at 9 patienter stoppede anagrelid-behandling grundet svære kardiovaskulære hændelser[44].

8 Håndtering af lægemidlerne

HU og anagrelid er hårde kapsler, mens busulfan er tabletter. Alle er til peroral anvendelse og doseres 1-2 gange dagligt. Busulfan-tabletter er en ikke-registreret specialitet og kræver derfor udleveringstilladelse. Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for nogen af de perorale lægemidler.

De pegylerede interferoner injiceres subkutan, som regel 1 gang ugentligt. Pegyleret interferon-alfa-2b er forfyldte penne. De findes i 5 forskellige styrker, og på alle pennene er der en doseringsknap, der kan drejes for at give 5 forskellige doseringer. Injektionen foretages ved at presse pennen mod huden i 15 sekunder, hvorved hele den forudindstillede dosis afgives.

Pegyleret interferon-alfa-2a er forfyldte sprøjter, der findes i 2 forskellige styrker. På begge styrker af sprøjter er der gradueringsmærker, så der kan gives 3 forskellige doseringer. I alt kan der med dette system gives 4 forskellige doseringer fra 45-180 mikrogram. Både penne og sprøjter er til engangsbrug og skal opbevares på køl.

9 Patienters værdier og præferencer

Følgende spørgsmål blev sendt til Dansk MPN Forening i november 2016:

- Ud fra et patientsynspunkt, hvad er fordele, og hvad er ulemper ved disse behandlinger:
 - Åreladning
 - Interferoner
 - Hydroxycarbamid
 - Anagrelid
 - Busulfan
- Har patientforeningen indtryk af, at patienterne generelt foretrækker nogle af behandlingerne frem for andre?
- Er der særlige problemstillinger i forhold til bestemte behandlinger, som patientforeningen ønsker at gøre fagudvalget opmærksomme på?

Patientforeningen deltog ved fagudvalgets møde i januar 2017. Fagudvalget og patientforeningen drøftede foreningens bidrag, som efterfølgende blev tilsendt skriftligt fra patientforeningen (se bilag 1). Foreningens synspunkter var i tråd med fagudvalgets opfattelse af behandlingernes generelle fordele og ulemper, samt fagudvalgets oplevelse af patienternes præferencer.

10 Konklusion vedr. lægemidlerne

De omhandlende cytoreduktive behandlinger har alle en dokumenteret effekt i form af hæmatologisk respons. Ved indirekte sammenligning af effekt på hæmatologisk respons ved behandling med interferon og HU, med udgangspunkt i de identificerede studier, har interferon en lidt større effekt end HU, men begge kan give en tilfredsstillende sygdomskontrol.

Sygdommene kan over tid udvikle sig til myelofibrose og i enkelte tilfælde til akut leukæmi (mindst risiko ved ET). Der er påvist en højere risiko for udvikling af myelofibrose ved behandling med anagrelid sammenlignet med HU, men ingen påvist forskel mellem interferon og HU. Det diskuteres internationalt, hvorvidt HU har en leukæmogen effekt, men der er ingen sikker dokumentation herfor. Bekymringen er især tilstede, hvis behandlingen formodes at blive meget langvarig. Interferon er ikke leukæmogen.

Behandling med interferon kan være forbundet med en dybere molekylær remission end behandling med HU, men de kliniske implikationer af dette er på nuværende tidspunkt ikke afklaret.

En række randomiserede kontrollerede studier pågår i øjeblikket med henblik på at sammenligne HU og interferon; det danske DALIAH-studie (NCT01387763) samt to øvrige studier NCT01259856 (sammenlignende HU og IFN-alfa-2a) samt NCT01949805 (PROUD_PV-studiet sammenlignende ny formulering af IFN-alfa-2b med HU).

11 Medicinrådets anbefalinger

Behandlingsvalget afhænger af ønsket effekt, komorbiditet, forventede bivirkninger samt patientens præference.

- 1. linje cyto reduktiv behandling til patienter med essentiel trombocytose eller polycytæmia vera er hydroxycarbamid eller interferon (pegylet). Behandlingerne er ikke nødvendigvis substituerbare, men ved behov for behandlingsskift kan det alternative 1. linjepræparat forsøges, inden 2. linjebehandling påbegyndes
- 2. linjebehandling til essentiel trombocytose er anagrelid, enten som enkeltstof eller som tillæg til anden cyto reduktiv behandling. Anagrelid kan som tillægsbehandling også anvendes til behandling af polycytæmia vera
- 3. linjebehandling er busulfan. Busulfan bør anvendes under hensyntagen til stoffets formodede leukæmogene effekt.

12 Kriterier for igangsætning af cyto reduktiv behandling

Der kan være forskellige indikationer for iværksættelse af cyto reduktiv behandling.

- Behov for reduktion af tromboseringsrisiko ud fra en samlet klinisk vurdering, herunder specielt risikoklassificering i henhold til internationale anbefalinger (Alder >60 år, tidligere tromboser, B-trombocytter $>1500 \times 10^9/l$)
- Behov for reduktion af symptomer (nattesved, hudkløe, vægttab, miltsymptomer)
- Behov for at reducere eller ophæve behovet for venesektion
- Ønske om at reducere sygdomsbyrden, bedømt ved molekylær kvantificering.

13 Monitorering af effekt og bivirkninger

Det er et særegent forhold, at der ikke findes validerede kliniske responskriterier. ELN har to gange publiceret responsdefinitioner, senest 2015[45]. Begge gange blev responsdefinitionerne formuleret ved en Delphi-proces af et panel af særligt erfarne specialister. I den seneste udgave fremhæves specifikt, at kriterierne er formuleret ud fra en forventning om, hvilken effekt man ville kunne observere og ville anse som attraktiv ved innovative behandlinger. Det anføres specifikt, at disse effektmål ikke nødvendigvis er relevante for aktuel daglig hæmatologisk praksis. Behandlingens effekt kan således kategoriseres som:

- Komplet respons iht. ELN-kriterier[45]
 - Normalisering af hæmatologi
 - Normalisering af miltstørrelse
 - Fravær af trombose og blødning
 - Intet behov for venesektion
 - Normalisering af knoglemarvshistologi
- Partielt respons (som komplet respons, men uden knoglemarvshistologi)
- Signifikant reduktion af hæmatologiske variable. Dette endepunkt er ikke veldefineret.
- Symptomlindring.

14 Kriterier for skift af behandling

Behandlingsskift bør foretages ved:

- Utilfredsstillende respons (<partielt respons)
- Uacceptable bivirkninger.

15 Kriterier for seponering af behandling

Behandling med interferon eller busulfan giver hos nogle patienter mulighed for længere behandlingsfri perioder.

16 Referencer

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM, Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–406.
2. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *New Engl Journal Med*. 2017;376(22):2168–81.
3. Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H, Hersby D, Bak M, Tetu J, et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):344–7.
4. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Jelena D, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123(10):1544–51.
5. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–13.
6. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(1):94–108.
7. Andersen CL, Larsen TS, Rønnev-Jessen D, El'Fassi D, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Klinisk Retningslinje for essentiel trombocytose (ET). Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS); 2014.
8. Andersen CL, Larsen TS, Rønnev-Jessen D, El'Fassi D, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Klinisk Retningslinje for polycythemia vera (PV). Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS); 2014. s. 1–22.
9. Ahlstrand E, Andersen CL, Andreasson B, Birgegård G, Ghanima W, Hultcrantz M, et al. Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis. 2017;(March).
10. Hasselbalch H, Vigild P. Fakta om de kroniske myeloproliferative sygdomme, cancer.dk [internet]. 2015 [citeret 10. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/kronisk-myeloproliferative-sygdomme-polycythaemia-vera-essentielle-trombocytose/myeloproliferativ-fakta/>
11. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Hydrea. Lægemiddelstyrelsen;
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé for Introna. EMA - European Medicines Agency;
13. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé for Pegasys. EMA - European Medicines Agency; s. 53.
14. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé for PegIntron. EMA - European Medicines Agency; s. 1–53.
15. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé for Xagrid. EMA - European Medicines Agency; s. 57.
16. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé for Busilvex. EMA - European Medicines Agency;
17. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. Barbui T, Marchioli R, Specchia G, Masciulli A, Marfisi RM, Cavazzina R, Scarano M, D'Amico A, Ferri B, Guido C, Marfisi L, Pera C, Polidoro A, Marchioli R, Sacco M, Levantesi G, Tognoni G, Barosi G, Carobbio A, Leoni P, Scortechini AR, Mulattieri S, Toma FG, red. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22–33.
18. Huang B-T, Zeng Q-C, Zhao W-H, Li B-S, Chen R-L. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res*. 2014;38(10):1177–83.
19. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33–45.
20. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared

with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Gisslinger H, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE, Gastl G, Gisslinger B, Muellauer L, Schlogl E, Indrak K, Pytlik R, Briere J, Kiladjian JJ, Beykirch M, Gaede B, Griesshammer M, Herbrich-Zipp M, Hurtz HJ, Jacobs G, Jack GM, red. *Blood*. 2013;121(10):1720–8.

21. Randi ML, Ruzzon E, Tezza F, Luzzatto G, Fabris F. Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia. *Platelets*. 2005;16(3–4):181–4.
22. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol*. 1994;52(3):134–9.
23. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, GALLI M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132–6.
24. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*. 2000;110(3):577–83.
25. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*. 1998;91(2):616–22.
26. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Vannucchi AM, Barosi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: Rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood*. 2010;116(7):1051–5.
27. Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol*. 1997;34(1):6–16.
28. Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-DD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: Final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3907–13.
29. Donovan PB, Kaplan ME, Goldberg JD, Tatarsky I, Najean Y, Silberstein EB, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea. *Am J Hematol*. 1984;17(4):329–34.
30. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81.
31. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda J-C, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363–9.
32. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, Perez-Encinas M, Ferrer-Marin F, Barez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2015;172(5):786–93.
33. Björkholm M, Derolf ÅR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2410–5.
34. 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(9):3370–7.
35. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664–70.
36. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065–72.

37. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer*. 1998;83(6):1205–13.
38. Heis N, Rintelen C, Gisslinger B, Knobl P, Lechner K, Gisslinger H. The effect of interferon alpha on myeloproliferation and vascular complications in polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 1999;62(1):27–31.
39. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer*. 2006;107(3):451–8.
40. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5418–24.
41. Them NCC, Bagienski K, Berg T, Gisslinger B, Schalling M, Chen D, et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. *Am J Hematol*. 2015;90(4):288–94.
42. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie A-L, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2013;122(6):893–901.
43. Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res*. 2013;37(9):1041–5.
44. Gugliotta L, Tieghi A, Tortorella G, Scalzulli PR, Ciance R, Lunghi M, et al. Low impact of cardiovascular adverse events on anagrelide treatment discontinuation in a cohort of 232 patients with essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2011;35(12):1557–63.
45. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015;90(2):162–73.

17 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Jesper Stentoft , professor, overlæge, ph.d., LVS og Dansk Hæmatologisk Selskab Jørn Starklint , overlæge, ph.d., Region Midtjylland Dorthe Rønnov-Jessen , specialeansvarlig overlæge Region Syddanmark Herdis Larsen , overlæge, Region Nordjylland Daniel El Fassi , overlæge, ph.d., Region Hovedstaden Lars Kjeldsen , klinikchef, overlæge dr.med., Dansk Hæmatologisk Selskab Ane Hornbæk Mortensen , farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Kenneth Skov , afdelingslæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Faglig ekspert	Hans Hasselbalch , professor, overlæge, dr.med., Region Sjælland
Sekretariatets arbejdsgruppe	Heidi Møller Johnsen Sundhedsvidenskabelig konsulent

18 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0		1. vurdering

19 Bilagsoversigt

Bilag 1: Bidrag fra Dansk MPN Forening

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse

Bilag 3: Karakteristika for inkluderede studier

Bilag 4: Resultater på udvalgte effektmål

Dansk MPN Forenings svar til RADS/ Medicinrådet

Ved dialogmøde 12. januar 2017 i Regionernes Hus, Dampfærgevej 22, 2100 København Ø

Åreladning:

- Fordele:
 - Relativt hurtigt, simpelt og smertefrit
 - Få "bivirkninger"/ uønskede effekter
 - Når man bliver åreladet, ser man patienter med blodmangel, som tydeligvis har det værre – det kan være en vis trøst og en øjenåbner: "Så slemt har du det heller ikke"
- Ulemper:
 - Virker kun i forhold til hæmatokritværdi – evner ikke at forebygge/ hæmme/ reducere JAK2-procenten
 - Forhindrer ikke, at sygdommen udvikler sig – kan blive nødvendigt med medicin
 - Åreladning ændrer ikke på blodets sammensætning, hvorfor det vil skulle foretages igen og igen – på den måde kan det virke forgæves for patienten
 - Risiko for "ødelæggelse" af blodårer
 - Patienten kan opleve svimmelhed
 - Åreladning foregår på sygehuset, hvilket kan være et deprimerende sted, der kan få patienten til at føle sig mere syg

Hydrea (Hydroxyurea):

- Fordele:
 - Stort flertal af vores medlemmer, der får Hydrea, oplever få/ ingen bivirkninger
 - Mange oplever at kunne have et normalt liv med sygdommen
 - Let, ikke så ubehagelig indtagelse af medicin via piller – gør, at man føler sig mindre syg, og kan indtages derhjemme, i mere trygge rammer
- Ulemper:
 - Nogle hæmatologer mener, at vedvarende brug af Hydrea kan forøge risikoen for anden kræft. Det gør nogle af vores medlemmer bekymrede.
 - Hydrea kan kun reducere JAK2-procenten til et vist punkt – herefter stagnation
 - Hydrea kan ikke lægges på hylden. Selv korte pauser i behandlingen kan få blodværdierne til at begynde at stige igen efter få dage/ uger. Så patienten kan blive frustreret over ikke at kunne se nogen ende på behandlingen.
 - Bliver omtalt som "en mild form for kemo" – alene ordet "kemo" kan få folk til at føle sig mere syge.

Interferon:

- Fordele:
 - Interferon kan reducere JAK2-procenten mere, end Hydrea kan.
 - Interferon kan endda i nogle tilfælde få JAK2-procenten så langt ned, at der kun er en sygdomsrest tilbage, og patienten kan lægge medicinen på hylden – i det mindste i en periode.

- Interferon forårsager celleforandringer, så der kan holdes pauser i behandlingen. Nogle patienter kan holde meget lange pauser, og nogle kan lægge medicinen helt på hylden efter en årrække.
- Interferon angriber inflammationen, som tilsyneladende er kilde til mange følgevirkninger – og kan derved reducere følgevirkninger/ symptomer.
- Nogle oplever få/ ingen bivirkninger.
- Ulemper:
 - Indsprøjtning får patienten til at føle sig mere syg, fordi det er mere ”invasivt”.
 - Der kan opstå hudproblemer ved indstiksstedet.
 - Skal transporteres i køletaske, hvilket hele tiden minder patienten om sygdommen
 - Nogle oplever alvorlige bivirkninger, og mange oplever andre bivirkninger, som også kan være invaliderende.

Xagrid:

- Vi har fået for få tilbagemeldinger til at kunne sige noget her. Meget få af vores medlemmer får Xagrid.

Busulfan:

- Vi har ingen tilbagemeldinger. Meget få/ ingen af vores medlemmer får Busulfan.

Foretrækker patienterne én behandling frem for andre?

Man kan nok ikke sige noget generelt – men der er (mindst) 5 grupper blandt medlemmerne:

1. Dem, der er meget tilfredse med Hydrea
2. Dem, som har god effekt af interferon og har få/ ingen bivirkninger
3. Dem, som foretrækker åreladning
4. Dem, som fravælger medicin, fordi de tror på, at det er en sundere vej at gå
5. Dem, som tror mere på kosttilskud/ kure/ diæt/ motion/ religion end på medicin.

Særlige problemstillinger i forhold til bestemte behandlinger?

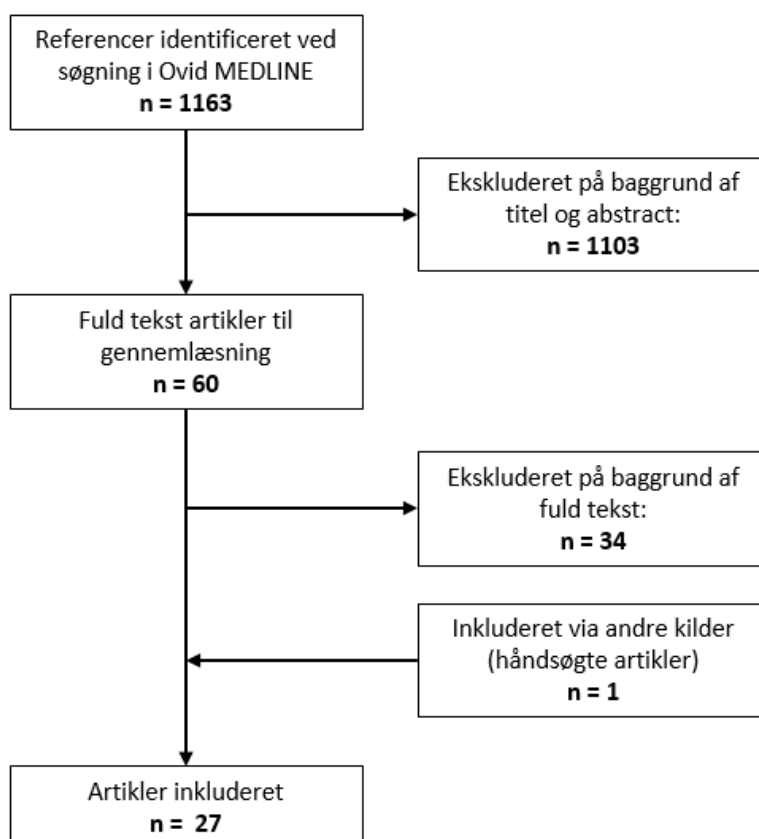
- Behandlinger, der ikke fokuserer på JAK2-procenten og på at forhindre/ forebygge udviklingen til Akut Myeloid Leukæmi (AML), kan være problematiske.
 - Det kan være problematisk at nøjes med åreladning, fordi det ikke forhindrer udvikling til AML.
 - Det kan være problematisk at vælge billige alternativer så som Hydrea – især til yngre patienter, fordi denne medicin ikke i lige så høj grad hæmmer JAK2 og ikke tackler inflammation.

Bilag 2 – litteratursøgning og -udvælgelse

Søgning foretaget via Ovid MEDLINE d. 13.09.2016:

12	limit 11 to (english language and humans)	1163	Advanced
11	1 and 10	1479	Advanced
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	87342	Advanced
9	Busulfan/	4185	Advanced
8	anagrelide.mp.	358	Advanced
7	Interferon-alpha/	26953	Advanced
6	Hydroxyurea/	7800	Advanced
5	acetylsalicylic acid.mp.	8801	Advanced
4	Aspirin/	41068	Advanced
3	phlebotomy/ or bloodletting/	5217	Advanced
2	Phlebotomy/	2666	Advanced
1	polycythemia vera/ or thrombocytosis/ or thrombocythemia, essential/	10006	Advanced

Litteraturudvælgelse:



Bilag 3: Karakteristika for inkluderede studier

Titel	Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis[23]
Forfatter, journal, årstal	Cortelazzo, N Engl J Med, 1995.
Design/studietype	Prospektivt, randomiseret studie.
Population (in- og eksklusionskriterier)	To-center studie inkluderende i alt 114 ET-patienter med følgende højrisiko kriterier: alder over 60 (n=62), tidl. trombose (n=17) eller begge (n=35). Trombocyttallet skulle være under 1500 mia./l. Patienterne måtte godt have modtaget tidligere kemoterapi (n=28, heraf havde 15 modtaget busulfan).
Intervention(er)	Randomisering til HU (n=56) eller ingen cyto reduktion (n=58). Behandlingsmål var trombocytaltal <600 mia./l. Blot 50 patienter (44 %) modtog ASA (300 mg/dag) og 29 patienter (25 %) modtog ticlodipin (500 mg/dag).
Opfølgning	Mediant 27 mdr. (2,5-42).

Titel	Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial[24]
Forfatter, journal, årstal	Finazzi, Br J Haematol, 2000.
Design/studietype	Opfølgning på Cortelazzo 1995.
Population (in- og eksklusionskriterier)	Se Cortelazzo 1995.
Intervention(er)	Se Cortelazzo, 1995. 29 patienter fra kontrolgruppen (50 %) blev under studiet startet i HU, typisk gr. tromboseudvikling.
Opfølgning	Mediant 73 mdr. (3-94).

Titel	Hydroxyurea compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia[19]
Forfatter, journal, årstal	Harrison, NEJM, 2005.
Design/studietype	Prospektivt, randomiseret studie.
Population (in- og eksklusionskriterier)	Patienter >18 år med essential trombocytose med høj risiko for trombose eller blødning. Inklusion uafhængig af tidligere behandling.
Intervention(er)	Hydroxyurea + aspirin (n=404). Anagrelid + aspirin (n=405).
Opfølgning	Mediant 39 mdr. (12-72)

Titel	Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial[20] [reference]
Forfatter, journal, årstal	Gisslinger, Blood, 2013.
Design/studietype	Prospektivt, randomiseret non-inferioritetsstudium.
Population (in- og eksklusionskriterier)	Patienter >18 år med essentiel trombocytose, nydiagnosticerede eller behandlingsnaive i høj risiko for udvikling af trombose eller blødning. Højrisiko patienter defineredes som havende alder på min. 60 år, blodpladetal over 1000 mia./l, trombocytstigning på over 300 mia./l over 3 mdr., hypertension, diabetes eller tidligere trombose eller blødning. 107 patienter (53 i hydroxyurea-gruppen) var JAK2V617F-muterede. Efterfølgende analyser af knoglemarvshistologi viste, at 194 (82,5 %) af patienterne havde reel "true" ET ud fra WHO 2008-kriterierne.
Intervention(er)	Anagrelid (n=122), Thromboreductin®, AOP Orphan Pharmaceuticals. Hydroxyurea (n=131). I alt 73 patienter (35 i anagrelid-gruppen og 38 i HU-gruppen) modtog ASA oftest i dosen 100 mg/dag (n=41), alternativt lavere dosis (n=38).
Opfølgning	36 mdr. Samlet observationstid 730 patient-år.

Titel	Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: High proportion of cases with 17p deletion[25]
Forfatter, journal, årstal	Sterkers, Blood, 1998.
Design/studietype	Retrospektivt.
Population (in- og eksklusionskriterier)	357 ET-patienter diagnosticeret fra 1970 til 1991, fulgt til 1996.
Intervention(er)	326 patienter modtog cytoreduktion i form af HU (n=251), pibobroman (n=43), busulfan (n=41), radioaktiv fosfor (n=40) og/eller andre stoffer (n=5).
Opfølgning	Mediant 98 mdr. (22-265)

Titel	Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria[26]
Forfatter, journal, årstal	Carobbio, Blood, 2010
Design/studietype	Retrospektivt
Population (in- og eksklusionskriterier)	416 konsekutive nydiagnosticerede patienter med højrisiko ET (PVSG- og WHO 2001-kriterier) behandlet med HU i mindst et år inkluderet fra 3 centre fra 1981 til 2009. Behandlingskriterier: alder >60 år, tidligere trombose, trombocytal >1500 mia./l, ASA-resistente mikrovaskulære forstyrrelser, progressiv splenomegali.
Intervention(er)	HU. 324 (78 %) modtog 100 mg ASA.
Opfølgning	Mediant 3,9 år (0-20,7) efter 1 års HU-behandling

Titel	Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia[21]
Forfatter, journal, årstal	Randi, Platelets, 2008
Design/studietype	Retrospektivt ét-center studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	88 patienter med ET og 64 patienter med PV og trombocytose. Således i alt 152 patienter. Diagnostiske kriterier: PVSG-kriterierne.
Intervention(er)	Hydroxyurea (Teofarma, Pavia). 111 patienter modtog blodfortynding (73 %): 88 ASA (58 %), 11 ticlodipin og 12 oral antikoagulation, givetvis vitamin K-antagonist.
Opfølgning	Median behandlingstid 8,13 år (1,26-16,55)

Titel	Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera[36]
Forfatter, journal, årstal	Kiladjian, Blood, 2008
Design/studietype	Prospektivt, single-arm fase 2-studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	PV 18-65 år, nydiagnosticeret eller mindre end 2 års venesektion og/eller cytoreduktiv behandling.
Intervention(er)	Pegasys (Peg-IFN-alfa 2a).
Opfølgning	Median observation 31,4 mdr.

Titel	Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study[35]
Forfatter, journal, årstal	Finazzi, Blood, 2005
Design/studietype	Prospektivt, observationsstudie
Population (in- og eksklusionskriterier)	1638 patienter med PV-diagnose, jf. PVSG-kriterier, uanset sygdomsvarighed, alder og behandling.
Intervention(er)	Behandling med venesektion, cytoreduktion eller begge, jf. centrenes kliniske praksis.
Opfølgning	2,8 år mediant, max. 5,3 år

Titel	Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera [40]
Forfatter, journal, årstal	Quintás-Cardama, J Clin Oncol, 2009
Design/studietype	Prospektivt, fase 2
Population (in- og eksklusionskriterier)	Højrisiko ET- (n=39) og PV- (n=40) patienter med avanceret sygdom (80 % fik cytoreduktiv behandling før inklusion).
Intervention(er)	Pegasys (Peg-IFN-alfa-2a) doseret efter et forud lagt skema.
Opfølgning	Mediant 21 mdr. (2-45 mdr.)

Titel	Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alfa-2a[42]
Forfatter, journal, årstal	Quintas-Cardama, Blood, 2013
Design/studietype	Opfølgning på Quintás-Cardama, JCO, 2009
Population (in- og eksklusionskriterier)	Se Quintás-Cardama, JCO, 2009.
Intervention(er)	Se Quintás-Cardama, JCO, 2009.
Opfølgning	Mediant 42 mdr.

Titel	Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon- alfa-2b. Feasibility and efficacy[37]
Forfatter, journal, årstal	Gilbert, Cancer, 1998
Design/studietype	Observationelt prospektivt single-arm
Population (in- og eksklusionskriterier)	54 patienter, blandet population af PV, ET og PMF, sekundær MF efter ET og PV, langt fremskreden sygdom hos en betragtelig andel.
Intervention(er)	IFN-alfa-2b. Behandling til CHR (eller progression), derefter ophør.
Opfølgning	Mediant 2,5 år

Titel	Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alfa[39]
Forfatter, journal, årstal	Silver, Cancer, 2006
Design/studietype	Retrospektivt
Population (in- og eksklusionskriterier)	55 PV-patienter, alle behandlet med rekombinant IFN alfa-2a.
Intervention(er)	Rekombinant IFN-alfa.
Opfølgning	Mediant 13 år

Titel	Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alfa[43]
Forfatter, journal, årstal	Larsen, Leuk Res, 2013
Design/studietype	Retrospektivt observationelt studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	Populationsstudie af 102 patienter behandlet med pegyleret IFN.
Intervention(er)	Pegasys og PegIntron.
Opfølgning	Mediant 42 mdr.

Titel	Interferon alfa-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation[18]
Forfatter, journal, årstal	Huang, Leuk Res, 2014
Design/studietype	Open-label, prospektivt, blandet observationelt/randomiseret multicenterstudie. Den observationelle del var ET-patienter, som modtog IFN uden randomisering, mens PV-patienter blev randomiseret til IFN eller HU
Population (in- og eksklusionskriterier)	18-65 år, højrisiko for trombose eller avanceret sygdom (definitioner ikke klare), n=259 (123 patienter med ET, 136 patienter med PV). Medianalder for PV-patienterne var 47 år (26-64).
Intervention(er)	PV-patienterne blev randomiseret til enten interferon α -2b (n= 64) eller HU (n=72). Interferonet var IFN α -2b, men i en ikke-pegyleret form. Aspirin (100 mg) blev givet ved ekstrem trombocytoiserisiko eller tidligere trombose. PV-patienter med hæmatokrit >50 % modtog venesektion.
Opfølgning	5 år

Titel	The effect of interferon alfa on myeloproliferation and vascular complications in polycythemia vera[38]
Forfatter, journal, årstal	Heis, Eur J Haematol, 1999
Design/studietype	Prospektivt, single-arm studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	32 PV-patienter (sygdomsvarighed 0-173 måneder).
Intervention(er)	IFN-alfa.
Opfølgning	Uklart

Titel	Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alfa-2b[41]
Forfatter, journal, årstal	Them, Am J Hematol, 2015
Design/studietype	Prospektivt, ikke-blindet, fase 1/2
Population (in- og eksklusionskriterier)	51 patienter med PV, varierende varighed 0-20 år.
Intervention(er)	Peg-INF (peg-proline-IFN-alfa 2b).
Opfølgning	Mediant 80 uger

Titel	Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years[34]
Forfatter, journal, årstal	Najean, Blood, 1997
Design/studietype	Randomiseret prospektivt studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	Alder <65 (median alder ca. 53 år), ikke krav om tidligere trombose (blot 11 % af patienterne).
Intervention(er)	Randomiseret til behandling med HU (n=150) eller pipobroman (n=142).
Opfølgning	1-17 år

Titel	Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: Final results of a randomized trial initiated in 1980[28]
Forfatter, journal, årstal	Kiladjan, J Clin Oncol, 2011
Design/studietype	Randomiseret studie sammenlignende hydroxurea og pipobroman
Population (in- og eksklusionskriterier)	PV-patienter, n=285, alder under 65 år.
Intervention(er)	HU vs. pipobroman.
Opfølgning	Mediant 16,3 år

Titel	Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea[29]
Forfatter, journal, årstal	Donovan, Am J Hematol, 1984
Design/studietype	Prospektivt single-arm studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	118 HU-behandlede patienter, halvdelen (59) havde modtaget tidligere myelosuppression, halvdelen var ubehandlede fraset venesektion.
Intervention(er)	Hydrea initialt 30 mg/kg, efter en uge nedgang til 15 mg/kg og titrering efter effekt.
Opfølgning	Ikke angivet præcist, sikkerhedsopfølgning indtil 4,5 år

Titel	Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: Prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications[22]
Forfatter, journal, årstal	Weinfeld, Eur J Haematol, 1994
Design/studietype	Prospektivt observationelt
Population (in- og eksklusionskriterier)	50 konsekutive MPN-patienter, som starter HU. 30 PV, 10 ET, 10 MF. Diagnostiske kriterier: PVSG. PV-patienternes alder var mediant 61 (33-76). Behandlingsindikationen var massiv trombocytose (18), symptomatisk splenomegali (8) samt manglende evne til at følge venesektionsprogram (4).
Intervention(er)	HU-startdosis 30 mg/kg
Opfølgning	Alle patienter fulgt i 5 år, median observationstid er over 10 år, ca. 18 år efter studiestart, hvor rapporten er udgivet, følges fortsat 20/50 patienter

Titel	Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera[31]
Forfatter, journal, årstal	Alvarez-Larran, Blood, 2012
Design/studietype	Retrospektivt, observationelt 5-center studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	HU-behandlede PV-patienter (WHO 2008-kriterier). Alle patienter JAK2-muterede. n=261, medianalder 66 (16-88).
Intervention(er)	HU, 29 patienter fik radioaktivt fosfor, og 12 fik busulfan under opfølgningstiden.
Opfølgning	7,2 år

Titel	Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera[32]
Forfatter, journal, årstal	Alvarez-Larran, Br J Haematol, 2015
Design/studietype	Retrospektivt, observationelt studie med varierende opfølgningstid
Population (in- og eksklusionskriterier)	890, alle PV (WHO-kriterier), der har fået HU. Indsamlet i et register oprettet i 2011. Min. 56 % af patienterne blev diagnosticeret inden 2011. 117 af patienterne, som indgår i Alvarez-Larrans studie fra 2012, indgår også i dette studie. Median alder 68 år (18-95), 20 % havde tidligere tromboser, 9 % havde trombose ved diagnosen. 73 % havde risikofaktor for trombose (diabetes, rygning, hypertension eller hyperkolesterolemie).
Intervention(er)	HU (alle). 691 modtog ASA eller anden pladehæmning, 108 patienter modtog antikoagulationsbehandling.
Opfølgning	Median opfølgning 4,6 år fra PV-diagnose. Patienter havde modtaget HU i median 3,2 år

Titel	Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study[30]
Forfatter, journal, årstal	Tefferi, Leukemia, 2013
Design/studietype	Retrospektivt multicenterstudie
Population (in- og eksklusionskriterier)	PV (WHO 2008-kriterier), n=1545.
Intervention(er)	789 (51 %) af patienterne modtog HU, evt. med tillæg af IFN eller ANA 458 (30 %) af patienterne modtog ingen behandling, IFN eller ANA. Den resterende gruppe modtog anden cytoreduktion (chlorambucil, pipbroman eller busulfan), nogle af disse i kombination med HU. 84 % af den samlede kohorte modtog ASA.
Opfølgning	Mediant 6,9 år (0-39,3)

Titel	Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia [21]
Forfatter, journal, årstal	Randi, Platelets, 2005
Design/studietype	Retrospektivt ét-center studie
Population (in- og eksklusionskriterier)	88 patienter med ET og 64 patienter med PV og trombocytose, i alt 152 patienter. Diagnostiske kriterier: PVSG-kriterierne.
Intervention(er)	Hydroxyurea (Teofarma, Pavia). 111 patienter modtog blodfortynding (73 %): 88 ASA (58 %), 11 ticlodipin og 12 oral antikoagulation, givetvis vitamin K-antagonist.
Opfølgning	Median behandlingstid 8,13 år (1,26-16,55)

Titel	Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis[5]
Forfatter, journal, årstal	Tefferi, Blood, 2014
Design/studietype	Retrospektivt registerstudie
Population (in- og eksklusionskriterier)	576 ET, 577 PV og 428 myelofibrose (jf. WHO-kriterier) med kendt mutationsstatus.
Intervention(er)	Hyppigste behandling var HU. Ingen specifikke opgørelser af behandlinger.
Opfølgning	17,3 år for ET-patienter, 11,8 år for PV-patienter

Titel	Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms[33]
Forfatter, journal, årstal	Björkholm, J Clin Oncol, 2011
Design/studietype	Case-control studie med 162 patienter og 242 matchede kontroller
Population (in- og eksklusionskriterier)	162 patienter med MPN, som udviklede AML/MDS, matchet med 242 MPN-patienter. 68 % havde PV.
Intervention(er)	Patienterne var behandlet med HU, P32 eller alkylende midler.
Opfølgning	Patienterne blev fulgt fra diagnosetidspunkt til først indtrædende hændelse ift. dødsdato, emigration, AML-diagnose eller til sidste opfølgning

Titel	Low impact of cardiovascular adverse events on anagrelide treatment discontinuation in a cohort of 232 patients with essential thrombocythemia[44]
Forfatter, journal, årstal	Gugliotta, Leuk Res, 2011
Design/studietype	Retrospektivt registerstudie (The thrombocythemia Italian registry)
Population (in- og eksklusionskriterier)	248 ET-patienter (jf. PVSG- eller WHO-kriterier) behandlet med HU. Ved diagnosetidspunkt: 17 % >60 år, 16 % havde tidligere trombose.
Intervention(er)	Anagrelid som førstelinjebehandling hos 38 % (n=88), mens resten havde fået HU (107) IFN-alfa (81), pipobroman (9) eller busulfan (6). 85 % havde modtaget aspirin.
Opfølgning	Ikke klart angivet

Bilag 4 – Resultater på udvalgte effektmål

Randomiserede studier

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overle- velse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2- allelbyrde	Frekvens af vene- sektion
Harrison et al., N Engl J Med 2005	Anagrelid (405, ET)	31/405	Arteriel trombose: 37/405 Venøs trombose: 3/405	Trombocyt- og leukocytalt signifikant højere i anagrelid- gruppen efter 3 og 6 måneder	4	Alvorlige blødninger: 22/405	16/405	Ophør med behandling pga. bivirkninger: 88	-	-
	HU (404, ET)	27/404	Arteriel trombose: 17/405 Venøs trombose: 14/405		6	Alvorlige blødninger: 8/404	5/404	Ophør med behandling pga. bivirkninger: 43	-	-
	p-værdi	NS	AT: p= 0,004 VT: p=0,006	p<0,001	OR: 0,67 (0,2 til 2,33) NS	OR: 2,61 (1,27-5,33) p=0,008	OR: 2,92 (1,24-6,86) p=0,01	p<0,001	-	-
Gisslinger et al., Blood 2013	Anagrelid (122, ET)	-	36	Ingen forskel i trombocyt-sænkende effekt. Leukocytalt signifikant lavere i HU-gruppen*	0	23	0	Singifikant højere forekomst af infektioner (virale, influenzasymptomer), anæmi, leukopeni samt kardiovaskulære bivirkninger i HU-gruppen	-	-
	HU (137, ET)	-	37		0	17	0		-	-
	p-værdi	-	NS		-	NS	-		-	-
Cortelazzo et al., N Engl J Med 1995	HU (56, ET)	-	3,60 %	-	-	1	-	-	-	-
	Ingen cyto- reduktiv behandling (58, ET)	-	24 %	-	-	4	-	-	-	-
	p-værdi		p=0,003	-	-	NS	-	-	-	-
Finazzi et al., BJH 2000	HU (56, ET)	46/54 (85 %)	Hydrea vs IB: 9% vs 45%	-	7 (13 %)*	-	-	-	-	-
	Ingen cyto- reduktiv behandling (58, ET)	49/58 (84 %)	26 (45 %)	-	1 (1,7 %)*	-	-	-	-	-
	p-værdi	NS	P=0,0001	-	p=0,032	-	-	-	-	-

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overle- velse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2- allelbyrde	Frekvens af vene- sektion
Kiladjian et al., JCO 2011	HU (136, PV)	ITT: median overall survival = 20,3 år (95 %, CI: 16,4 til 25,0)	Samlet antal pt. med tromboser: 80	-	Kumulativ incidens for 10/15/20 år: ITT 6,6/16,5/24,2 %	Samlet antal pt. med blødning: 5	Kumulativ incidens for 10/15/20 år (ITT) 12,6/19,4/26,9 %	-	-	-
	Pipo- broman (149, PV)	ITT: median overall survival = 15,4 år (95 %, CI: 13,4 til 17,0)		-	Kumulativ incidens for 10/15/20 år ITT: 13,1/34,1/52,1 %		Kumulativ incidens for 10/15/20 år (ITT) 12,6/19,4/26,9 %	-	-	-
	p-værdi	p=0,008	NS	-	p=0.004	NS	NS	-	-	-
Huang et al., Leuk Res 2014	IFN (64, PV)	5-year PFS = 66,3 %; 5-year OS = 94,3 %	-	OHR: 70,3 % (hos JAK2+)	-	-	-	Grad 3-4: 7	OMR 54,7 %	-
	HU (72, PV)	5-year PFS 46,7 % 5-year OS 94,1 %	-	OHR: 70,8 % (hos JAK2+)	-	-	-	Grad 3-4: 19	OMR 19;4 %	-
	p-værdi	PFS: p<0,01 OS: NS	-	NS	-	-	-	-	p<0,01	-
Najean et al., Blood 1997	HU (133, PV)	14-års over- levelse: ca. 70 % uanset behand- ling	Tromboseforekomst blandt HU- behandlede efter 5 år: 11 %, 10 år: 17 %, 15 år: 35 %	Komplet hæmatologisk respons blandt alle patienter, undtaget 3 på pipobroman og 2 på HU	10 % efter 13 år	-	23	71 % havde ingen bivirkninger. Hyppigste bivirkninger: bensår (9 %), stomatitis (10 %) mavesmerter (7 %), tør hud/akne (10 %)	-	-
	Pipo- broman (118, PV)		6 pt. døde af vaskulær hændelse, 34 oplevede ikke-fatal alvorlig trombotisk event			-	3	75 % havde ingen bivirkninger	-	-
	p-værdi		NS		NS	-		-	-	-

Observationelle studier

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overlevelse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2-allelbyrde	Frekvens af venesektion
Carobbio et al., Blood 2010	HU (416 ET)	23 (5,5 %) dødsfald efter median 5,7 års behandling med HU	I alt 27 (6,5 %) AMI 8 (30 %), Stroke 9 (33 %), PAT 2 (7 %) VTE 8 (30 %)	12 mdr.: CR: 25 % PR: 58 % NR: 17 % Jf. ELN-kriterier	6 (37 %) patienter	-	10 (63 %) patienter	4 % ophører med behandling af forskellige årsager	-	-
Sterkers et al., Blood 1998	HU (251 ET)	-	-	-	17 (heraf 14 HU-behandlede, 7 i HU-monoterapi) 6 pt. fik AML 11 pt. fik MDS	-	-	-	-	-
Alvarez-Larran et al., Blood 2012	HU (261 PV)	48 dødsfald (18,4 %) ved median opfølgning på 7,2 år Median overlevelse efter diagnose = 19 år	55 tromboser, 35 arterielle og 20 venøse (hos 45 patienter)	62 (24 %) patienter opnåede CHR og 173 pt (66 %) opnåede PHR efter median 4,6 mdrs. beh. 25 (10 %) opnåede intet respons jf. ELN-kriterier	8 tilfælde af progression til akut leukæmi	26 større blødninger (hos 23 pt.)	20 transformerede til myelofibrose	74 pt. måtte ophøre med behandling pga. bivirkninger Bensår og andre uacceptable mucokutane manifestationer hos 30 patienter	-	Én patient behøvede fortsat venesektion efter 3 mdrs. behandling
Alvarez-Larran et al., BJH 2016	HU (890 PV)	99 dødsfald (11 %) ved median opfølgning på 4,6 år 19 års gennemsnitlig overlevelse efter HU-start	71 (8 %), 42 arterielle, 29 venøse Risiko for trombose var uafhængig af respons (CR og PR)	Efter 8,6 mdrs. opfølgning CR: 46 % PR: 32 % NR: 22 % Jf. ELN-kriterier	17/890	Major bleeding: 48/890, ca. 5 %	39/890	ikke-tolerable bivirkninger hos 8,8 %, håndterbar toksicitet hos 8 %	-	29 patienter (3,3 %) behøvede fortsat venesektion efter 3 mdrs. behandling

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overlevelse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2-allelbyrde	Frekvens af venesektion
Randi et al., Platelets 2005	HU (88 ET, 64 PV)	11 dødsfald (median 7,8 års behandling)	17 tromboser (7 ET, 10 PV)	-	3 MDS/AML (7; 4 og 8,3 år) Alle disse ptt. var tidligere behandlet med busulfan	-	-	10 tilfælde af drug failure 4 toxicitet 4 bensår 3 leukæmier 5 anæmi	-	-
Kiladjian et al., Blood 2008	PegIFN (37 PV)	100 %	0	12 mdr. CR: 35 pt. (94,6 %) PR: 2 pt. (5,4 %)	-	0	-	AE total: 239, alle grad 1-2 undtaget 1 grad-3 hudreaktion 9 patienter stoppede behandling grundet bivirkninger	Baseline 45 % 12 mdr. 22 % 24 mdr. 5 % 36 mdr. 3 %	Baseline: 25 pers., 30 mdr.: 1 pers.
Huang et al., Leuk Res 2014	IFN (123, ET)	-	NA	OHR: 83,3 % for JAK2+, 61,4 % for JAK2÷ (p<0,01)	-	-	-	Grad 3-4: 7	OMR 54,7 %	-
Silver et al., Cancer 2006	rIFN-alfa (55 PV)	-	0	-	1	-	-	8 (15 %) stoppede behandling grundet toksicitet Influenzasymptomer ved opstart hos alle patienter, men reduceret over 6 mdr.	-	Signifikant reduktion i behov 2 pt. havde fortsat behov efter 2 års behandling
Heis et al., Eur J Haematol 1999	rIFN-alfa (29 PV)	-	Dyb venøs trombose: reduktion fra 3,6 %/år til 1,8 %/år (NS) Arteriel trombose: Uændret	-	1	-	-	Influenzalignende symptomer	-	Blandt 21 pt., som havde behov ved start af IFN behandling, reduceredes frekvensen fra 0,49/md til 0,19/md efter 1 års behandling (p<0,00005)

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overlevelse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2-allelbyrde	Frekvens af venesektion
Them et al., Am J Hem 2015	Peg-proline- IFN-alfa-2b (51 PV)	-	-	74 ugers opfølgning CHR: 53 % PHR: 45 % NR: 2 %	-	-	-	-	35 patienter evalueret. Molekylært respons hos 51 %. Reduktion af JAK2 til under 5 % hos 26 %. 2 pt. JAK2-fri efter sidste opfølgning (CMR). 46 % havde minimum 50 % reduktion i JAK2- allelbyrde	-
Quintas- Cardama, J Clin Oncol 2009	PegIFN-alfa- 2a (40 PV, 39 ET)	-	-	PV: OHR 80 %, CHR 70 % ET: OHR 81 %, CHR 76 %	1	-	1	Grad 3-4 bivirkninger hos 20 %: neutropeni 20 %, Forhøjet LFT 6 %, træthed 4 %, infektioner 3 %, depression 3 %. Ved start dosis 90 ug 7 % neutropeni, 4 % LFT 8 pt. frafalder pga. behandlingsrelaterede hændelser	Molekylært respons: CMR 14 %, PMR 31 % minor MR 9 % no MR 46 for PV CMR 6 %, PMR 13 % minor MR 19% no MR 62 for ET	-
Quintas- Cardama, Blood 2013	PegIFN-alfa- 2a (43 PV, 40 ET)	-	-	Hæmatologisk respons: Overall: 79 % for PV, 80 % for ET, CHR: 76 % for PV, 77 % for ET	0	-	2	20 % frafalder pga. behandling, 18 % blandt pt. på lav startdosis	Molekulær responsrate: 60 % for PV 67 % for ET. Komplet respons hos 18 % PV, 17 % ET	

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overlevelse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2-allelbyrde	Frekvens af venesektion
Larsen et al., Leuk Res 2013	IFN (102 JAK2+ MPN, ET 19, PV 75, 4 PMF, 4 MPNu)	-	-	Hæmatologisk respons: ET: 95 % CR PV: 68 % CR	0	-	0	-	JAK2 fald: ET fra 24 %-10 % PV fra 59 %-35 % 26 pt. havde stigning i JAK2 på mediant 13 % 50 % havde partielt respons	-
Gilbert et al., Cancer 1998	rIFN-alfa-2a (54 ET/PV)	22 dødsfald (41 %), overlevelsen ved 8 år er 60 %	-	-	6 (11 %) progredierende sygdom	-	-	7 (13 %) stoppede behandlingen grundet bivirkninger	-	-
Gugliotta et al., Leuk Res 2011	Anagrelid (232 ET)	-	88 kardiovaskulære hændelser blandt 71 (30,6 %) af patienterne	-	-	-	-	9 patienter stoppede anagrelidbehandling pga. svære kardiovaskulære bivirkninger	-	-
Finazzi et al., Blood 2005	HU, IFN eller anden behandling (1638 PV)	-	-	-	22	-	1 pt. udviklede MDS, som progredierede til AML	-	-	-
Donovan et al., Am J Hem 1984	HU (118 PV)	-	-	-	2	-	-	Leukopeni hos 8/109, trombocytopeni hos 12/109, anæmi hos 5	-	-
Weinfeld et al., Eur J Haematol 1994	HU (10 ET, 30 PV, 10 MF)	30 pt. døde	Tromboemboli: 6	Hæmatologisk respons hos ca. 70 % af ET- og PV-pt.	9	-	1 MDS	Høj forekomst af trombocytopeni grundet høj startdosis	-	-
Tefferi et al., Leukemia 2013	HU, IFN, ANA eller ingen behandling (1545 PV)	347 (23 %) døde	VTE hos 9 %, arteriel trombose hos 12 %	-	50 (3 %) fik leukæmisk transformation	4,2 % major blødning	138 (9 %)	-	-	-

Forfatter, år (reference)	Behandling (antal, indikation)	Overlevelse (OS)	Forekomst af tromboser	Hæmatologisk respons	Udvikling af leukæmi	Forekomst af blødninger	Udvikling af fibrose	Bivirkninger	JAK2-allelbyrde	Frekvens af venesektion
Tefferi et al., Blood 2014	Blandet behandling, hoved- parten modtog HU	Median overlevelse: 19,8 år for ET, 13,5 år for PV og 5,9 år for PMF	-	-	-	-	-	-	-	-
Björkholm et al., J Clin Oncol 2011	Behandling jf. klinisk praksis (162 MPN med AML/MDS matchet med 242 MPN)	-	-	-	25 % af MPN-pt., som udviklede leukæmi, havde aldrig modtaget alkylerende stoffer, P32 eller HU. Samme andel pt. med og uden akut leukæmi havde modtaget HU	-	Ingen sammenhæng mellem HU og udvikling af MDS eller AL	-	-	-