

Anagrelid ved primær trombocytomi

Primær trombocytomi (essensiell trombocytomi) er en sjelden, myeloproliferativ sykdom karakterisert av en økt mengde blodplater (antall blodplater $> 600 \cdot 10^9/l$) og forhøyet tromboiserisiko. Ved Sentralsykehuset i Akershus er anagrelid brukt som blodplattetallsreducerende behandling hos yngre pasienter med behandlingstrensende primær trombocytomi siden 1997.

Ti pasienter under 60 år med primær trombocytomi ble forsøkt behandlet med anagrelid. Åtte pasienter var behandlet på forhånd, alle med hydroksyurea. Data ble samlet inn fra pasientjournalene.

Anagrelid ble gitt i gradvis økende doser med den målsetting å holde blodplattetallet under $400 \cdot 10^9/l$. Fire pasienter fikk forbigående lett hodepine, fem fikk hjertebank, og to fikk diaré. To pasienter fikk så uttalte bivirkninger at de sluttet med anagrelid, og en pasient måtte begrense dosen på grunn av hjertebank. De øvrige sju pasientene tolererte anagrelid godt, og man oppnådde meget tilfredsstillende blodplattetall, dvs. $< 500 \cdot 10^9/l$. Ingen pasienter har hatt vaskulære komplikasjoner.

Anagrelid er et effektivt blodplattereducerende medikament som er lett å dosere og som tåles godt av de fleste pasientene. Sammen med interferon- α bør det betraktes som et førstevalg ved blodplattetallsreducerende behandling hos yngre pasienter med primær trombocytomi.

Primær trombocytomi tilhører gruppen kroniske myeloproliferative sykdommer og karakteriseres av et vedvarende forhøyet blodplattetall forårsaket av en abnorm proliferasjon av megakaryocytter. Primær trombocytomi er sannsynligvis en heterogen sykdomsgruppe hvor noen sykdomstilfeller er klonale, andre ikke (1).

Insidensen av primær trombocytomi er omtrent 1,0 per 100 000 per år, og median alder ved diagnosetidspunktet er om lag 60 år. På grunn av den utstrakte bruk av automatiske celltellere blir tilstanden i økende grad diagnostisert tilfeldig, også hos yngre symptomfrie personer.

Håvar Knutsen

havar.knutsen@chello.no

Medisinsk avdeling

Sentralsykehuset i Akershus

1474 Nordbyhagen

Jan Hysing

Kreftpoliklinikken

Bærum sykehus

1355 Bærum postterminal

Knutsen H, Hysing J.

Anagrelide in essential thrombocythaemia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1478–82.

Background. Essential thrombocythaemia is a chronic myeloproliferative disease characterised by persistent thrombocytosis, i.e. platelet count $> 600 \cdot 10^9/l$ and an increased risk of thromboembolic complications. Anagrelide may be used as a platelet-lowering agent in patients with essential thrombocythaemia.

Material and methods. At Akershus Central Hospital, ten patients below 60 years of age have been treated with anagrelide in the period 1997 through 2000. Patients were identified and data obtained from hospital files. Nine patients had been treated previously, mainly with hydroxyurea. Three patients were asymptomatic.

Results. Anagrelide was introduced with gradually higher dosage, while the dosage of hydroxyurea was gradually reduced. Four patients experienced slight and transient headache, five palpitations, and two diarrhoea. One patient had to limit the dose because of palpitations. The medication was discontinued in two patients because of side effects. The seven patients who tolerated the medication well, acquired platelet counts below $500 \cdot 10^9/l$. No vascular complications have occurred.

Interpretation. Anagrelide is an efficacious drug in essential thrombocythaemia with relatively few side effects. Anagrelide should be considered a treatment of choice in patients below 60 years of age with essential thrombocythaemia.

Det er viktig å skille primær trombocytomi fra andre kroniske myeloproliferative sykdommer, fra myelodysplastisk syndrom, unntaksvis med trombocytose, og fra reaktiv trombocytose. Kriteriene for primær trombocytomi er (2):

– Blodplattetall $> 600 \cdot 10^9/l$ ved to forskjellige anledninger med minst to måneders intervall

– Ingen holdepunkter for polycytomi eller polycytomi maskert av samtidig jernmangel

– Fravær av Philadelphia-kromosom

– Ingen holdepunkter for myelodysplastisk syndrom eller primær myelofibrose

– Ingen holdepunkter for reaktiv trombocytose sekundært til infeksjon, inflammasjon eller ikke-hematologisk malignitet.

Ved primær trombocytomi foreligger det økt risiko for både trombose og blødning (3, 4). Dels kan det oppstå mikrovaskulær okklusjon med akroparestesier, erytromelalgi, akrocyanose, synsforstyrrelser, atypiske transitoriske iskemiske angrep, dels okklusjon av større kar med cerebral trombose, koronar trombose, multinfarkt, portvenetrombose og lungeemboli. De mikrovaskulære trombotiske komplikasjonene dominerer og kan opptre allerede ved blodplattetall i overkant av $400 \cdot 10^9/l$ (3, 5, 6). Ved stigende blodplattetall, særlig ved verdier over $1000 \cdot 10^9/l$, kan det tilkomme en funksjonell von Willebrands (vWF) faktor – mangel på grunn av proteolyse av intermediære og store von Willebrands faktor-multimerer. Ved slike høye verdier kan det derfor paradoksalt nok oppstå en spontan blødningstendens (3, 7, 8).

Selv om det foreligger rapporter om økt mortalitet i den yngre aldersgruppen (9), er leveutsiktene hos pasienter med primær trombocytomi generelt meget god (4). Hovedhensikten med behandlingen er å forebygge tromboemboliske komplikasjoner. Risikoen for komplikasjoner er størst hos personer over 60–65 år, hos dem som tidligere har hatt trombose og ved et blodplattetall over $1000–1500 \cdot 10^9/l$ (10). Lavest risiko har asymptomatiske pasienter under 60–65 år med blodplattetall under $1000–1500 \cdot 10^9/l$.

Den terapeutiske strategien ved blodplattereducerende behandling er et kompromiss mellom å forebygge trombotiske og hemoragiske komplikasjoner og å unngå bivirkninger og langsiktig toksisitet av medikamentell behandling. Balanseringen er særlig vanskelig hos yngre pasienter som skal behandles over lengre tid.

Det er i Norge enighet om at man hos yngre pasienter ($< 60–65$ år) bør unngå å bruke potensielt leukemogene medikamenter som busulfan og hydroksyurea (11). Interferon- α og anagrelid er begge aktuelle alternativer for denne aldersgruppen.

De mikrovaskulære trombotiske komplikasjonene lar seg ofte forebygge med lavdose acetylsalisylsyre (3, 5, 6). Ved høye blodplattetall over $1000 \cdot 10^9/l$ vil acetylsalisylsyre redusere tromboiserisikoen, men vil kunne øke blødningsrisikoen (3, 7). Reduksjon av blodplattetallet til under $1000 \cdot 10^9/l$ vil reversere mangelen på intermediære og store von Willebrands faktor-multimerer, og

blødningstendensen går tilbake, men den økte tromboserisikoen kan vedvare så lenge blodplattetallet er over øvre normalgrense (3, 5–8).

Anagrelid er et quinazolinderivat som hemmer syklisk nukleotidfosfodiesterase. Det har vært brukt som blodplattellreduserende behandling ved kroniske myeloproliferative sykdommer siden 1985 (12). Anagrelid reduserer blodplateproduksjonen ved å redusere megakaryocytstørrelsen og DNA-innholdet og ved å hindre full megakaryocytmodning (13). Petitt og medarbeidere startet i 1985 en fase 2-studie på pasienter med forskjellige myeloproliferative sykdommer, vesentlig essensiell trombocytemi. Ved denne tilstanden oppnådde om lag tre firedeler av pasientene komplett respons (blodplattetall under $600 \cdot 10^9/l$ eller mindre enn 50% av verdien ved behandlingsstart) og om lag en tidel partiell respons (20–50% reduksjon i blodplattellverdien ved behandlingsstart) (12, 14). Medikamentet ble godkjent av Food and Drug Administration i USA i 1997. Det foreligger imidlertid ingen randomiserte studier som viser respons- og overlevelseshdata ved bruk av anagrelid sammenliknet med andre medikamenter eller mot placebo, slik det gjør for hydroksyurea (15).

I Europa er anagrelid blitt brukt i atskillig mindre omfang enn i USA. Petrides og medarbeidere (16) rapporterte i 1998 effekten av anagrelid i en større europeisk studie som omfattet 48 pasienter med essensiell trombocytemi. Over fire femdelene av pasientene fikk komplett hematologisk respons ut fra samme kriterier som i studien til Petitt og medarbeidere (14). Både i denne og andre studier var frekvensen av tromboemboliske komplikasjoner meget lav når blodplattetallet ble holdt innenfor normalområdet. Medikamentet er fortsatt ikke registrert i Europa, vesentlig på grunn av mangelen på kontrollerte studier.

Materiale og metode

Etter at anagrelid ble godkjent av Food and Drug Administration i USA i 1997, begynte vi å ta medikamentet i bruk ved Sentralsykehuset i Akershus og ved Bærum sykehus. Til nå er ti pasienter med essensiell trombocytemi blitt behandlet med anagrelid.

Pasientene ble identifisert dels prospektivt og dels retrospektivt ved hjelp av diagnoselister. Journaler og laboratorieopplysninger ble gjennomgått, og pasientene ble kontaktet for registrering av bivirkninger.

Resultater

Til sammen ti pasienter under 60 år som bruker eller har brukt anagrelid ble identifisert, og kliniske data er sammenfattet i tabell 1.

Før diagnosen primær trombocytemi ble stilt hadde tre pasienter fått diagnostisert koronarsykdom. Sykdommen debuterte med cerebralt infarkt hos en pasient. To pasienter har hatt sannsynlig transitorisk iskemisk at-

takk. En pasient fikk påvist lette cerebellare utfall av mulig vaskulær genese, men med negativ cerebral computertomografi. De øvrige tre pasienter var asymptomatiske på diagnosestidspunktet.

Behandlingsindikasjonen fremgår av tabell 1. Kun tre pasienter fikk behandling utelukkende på grunn av forhøyet blodplattetall uten at det var tilkommet vaskulære symptomer. Hos ni av ti pasienter ble det først startet med hydroksyurea og hos en med busulfan. Hos to av disse skyldtes dette at det tok tid å få avklart registreringsfritak og refusjon av anagrelid. En pasient (pasient 7) fikk atypisk transitorisk iskemisk attack mens behandling med hydroksyurea pågikk, og blodplattetallet var da over $600 \cdot 10^9/l$. Det var stor spredning i blodplattetall ved behandlingsstart. Hos de asymptomatiske pasientene ble det ikke startet behandling før blodplattetallet var stabilt over $1000 \cdot 10^9/l$, slik det er gjort i flere publiserte studier (10, 12, 14–16).

Ved overgang fra hydroksyurea til anagrelid ble hydroksyureadosen oftest halvert samtidig med at anagrelidbehandlingen ble påbegynt i en standard startdose på 0,5 mg (en kapsel) morgen og kveld. Etter 3–5 dager ble hydroksyureabehandlingen seponert, og den videre dosering av anagrelid ble justert etter det aktuelle blodplattetallet, med blodplattmålinger som regel to ganger ukentlig de første 2–3 uker. Etterslepet fra hydroksyurea varte oftest 2–3 uker. Samme startdose anagrelid ble gitt til dem som tidligere ikke hadde fått noen blodplattellreduserende behandling, men doseøkningen kunne skje raskere. Målsettingen hos alle har vært å holde blodplattetallet under $400 \cdot 10^9/l$.

Resultatet av behandlingen med anagrelid vises i tabell 2. Overgangen fra hydroksyurea til anagrelid var uten spesielle vansker.

Flertallet av pasientene merket lettere bivirkninger i begynnelsen, vesentlig hjertebank, noe hodepine og diaré (tab 2). For to pasienters del førte dette til seponering (pasient 1 og 9). Hos en tredje pasient (pasient 6) forhindret plagene med hjertebank en ønsket doseøkning, med det resultat at blodplattetallet fortsatt er forhøyet. De øvrige sju pasientene tålte medikamentet godt, selv om noen fortsatt registrerte litt hjertebank og hodepine etter tablettinntak. Fem pasienter brukte β -blokker, men for andre sykdommer.

Det ble oppnådd redusert blodplattetall hos alle de åtte pasientene der behandlingen ikke ble stoppet pga. av bivirkninger. Ut fra de samme kriterier som i studien til Petitt og medarbeidere (14) oppnådde sju av åtte pasienter komplett respons. Seks av pasientene hadde ved siste måling verdier på $< 400 \cdot 10^9/l$. Pasient 3 hadde et blodplattetall på $450\text{--}500 \cdot 10^9/l$ under behandling med 25 tabletter anagrelid per uke, noe som nok skyldes underdosering i opptrappingsfasen av medikamentet. Pasient 6 hadde dose-

begrensende hjertebank etter tablettinntak og et blodplattetall på $600\text{--}900 \cdot 10^9/l$ med 21 tabletter per uke (tab 2). Det har ikke oppstått noen vaskulære komplikasjoner.

I det følgende gis en nærmere beskrivelse av forløpet hos tre av pasientene.

Pasient 6. Pasienten fikk påvist brystkreft i desember 1996, og det ble gjort ablatio mammae med funn av metastaser i to av åtte lymfeknuter. Hun fikk da som ledd i rutineundersøkelse samtidig påvist et blodplattetall på $3000 \cdot 10^9/l$. Beinmargsbiopsi viste funn forenlig med primær trombocytemi. Ved gjennomsyn av journal viste det seg at hun i august 1987 hadde vært innlagt ved neurologisk avdeling pga. plutselig akutt forverring av tidligere kjent nakkehodepine, med flimmerskotomer, svimmelhet og forbigående parese i høyre hånd. Dette ble først oppfattet som forårsaket av en påvist cervical spinal stenose, eventuelt vertebralisinsuffisiens. Computertomografi av hjernen viste normale forhold, spinalvæsken var normal, og man fant ingen sikker årsak til symptomene. Hun hadde da et påvist, men i journalen ikke kommentert blodplattetall på $987 \cdot 10^9/l$. På grunn av nakkehodepine hadde hun en tid brukt acetylsalisylsyre (Globentyl) med god effekt. I den aktuelle perioden da de neurologiske symptomene oppstod, hadde hun sluttet med dette midlet.

De neurologiske symptomene gikk spontant tilbake, men hun hadde fortsatt noe parestesier i ekstremitetene. Da hun på ny startet med Globentyl, registrerte hun at dette hadde god effekt på parestesiene. Etter dette hadde hun tidvis flimmerskotomer, men hun har ikke hatt noen neurologiske utfall etter 1987.

Etter mammaoperasjonen i desember 1996 fikk hun adjuvant cytostatikabehandling. Mot slutten av denne behandlingen ble det startet behandling med hydroksyurea, og blodplattetallet kom da under 400. Hydroksyurea ble så erstattet med anagrelid, men hun fikk plagsom hjertebank av dette, noe som vanskeliggjorde doseøkning. Hun tolererte etter hvert tre kapsler daglig, og har nå et blodplattetall på $600\text{--}900 \cdot 10^9/l$. Hun bruker også acetylsalisylsyre. Interferon- α som tillegg til eller som erstatning for anagrelid er vurdert, men fordi pasienten ikke har hatt noen vaskulære komplikasjoner under behandlingen med anagrelid, er dette ikke iverksatt.

Pasient 7. Pasienten er tidligere frisk. Det oppstod forbigående diplopi av ett døgn varighet 25.4.1997. 8.5.1997 utviklet han akutt dobbeltsyn, dysfasi og ataksi, og utredning viste trombose i a. vertebralis og infarkt i cerebellum. Samme dag var trombocytallet $644 \cdot 10^9/l$, og videre utredning viste at det forelå primær trombocytemi. Warfarinbehandling (Marevan) ble instituert, og hydroksyureabehandling ble startet 12.6.1997 med etterfølgende fallende blodplattetall. Behandling med anagrelid ble påbegynt 20.8.1997 i dose $0,5 \text{ mg} \times 2$, og hydroksyureabehandlingen ble seponert fra og med 25.8.1997. Anagreliddosen ble gradvis økt i de følgende uker til to kapsler morgen og kveld med målsetting å holde blodplattetallet under $400 \cdot 10^9/l$. Nå bruker han $3 + 2$ kapsler anagrelid daglig og har blodplateverdier på ca. $300 \cdot 10^9/l$. Det er utmerket toleranse for medikamentet. Underveis ble Marevan erstattet med acetylsalisylsyre (Albyl) 160 mg daglig. Det er ikke tilkommet noen nye tromboemboliske komplikasjoner etter at behandlingen ble startet.

Pasient 8. Pasient med behandlet hypertoni fra 1993. Primær trombocytemi med blodplattetall på ca. $900 \cdot 10^9/l$ ble påvist i forbindelse med perkutan transluminal koronar angioplastikk i juni 1998. Hydroksyureabehandling ble startet i juli 1998. I november 1998 hadde hun sannsynlig transitorisk iskemisk attack med venstresidige utfall og normal CT-undersøkelse av hjernen. Blod-

Tabell 1 Oversikt over kliniske data hos ti pasienter med primær trombocytemi forut for behandling med anagrelid

Pasient Kjønn Fødselsår	Diagnose- tidspunkt (måned/år)	Sykdommer/kompli- kasjoner før diagnose (måned/år)	Behandlings- indikasjon	Blodplattetall ved behand- lingsstart	Behandlings- start (måned/år) Medikament	Vaskulære kompli- kasjoner før start av behandling med anagrelid
1 Kvinne f. 1940	1/1991	Angina pectoris Hjerteinfarkt Aortakoronar bypass- operasjon, operert 1991 PTCA ¹ operert 1997	Koronarsykdom og blodplattetall 1 138 · 10 ⁹ /l	1 138 · 10 ⁹ /l	1/1991 Busulfan, senere hydroksyurea	Dyp venetrombose 5/1998
2 Kvinne f. 1958	5/1991	Hypertensjon Spontanabort med tromboser i placenta	Blodplattetall 1 114 · 10 ⁹ /l	1 114 · 10 ⁹ /l	9/1995 Hydroksyurea	Atypisk transitorisk iskemisk attack (6/1996)
3 Kvinne f. 1944	6/1993	Hypertensjon Transitorisk iskemisk attakk (5/1993)	Transitorisk iskemisk attakk og blodplattetall 1 289 · 10 ⁹ /l	1 289 · 10 ⁹ /l	7/1993 Hydroksyurea	Ingen
4 Mann f. 1943	5/1994	Ingen	Blodplattetall 1 083 · 10 ⁹ /l	1 083 · 10 ⁹ /l	4/1995 Hydroksyurea	Ingen
5 Kvinne f. 1949	1995	Hypertensjon	Blodplattetall 1 086 · 10 ⁹ /l	1 086 · 10 ⁹ /l	9/1995 Hydroksyurea	Ingen
6 Kvinne f. 1951	12/1996	Atypisk transitorisk iskemisk attack (8/1987)	Atypisk transitorisk iskemisk attack og blodplattetall 1 742 · 10 ⁹ /l	1 742 · 10 ⁹ /l	6/1997 Hydroksyurea	Ingen
7 Mann f. 1949	5/1997	Cerebralt infarkt (5/1997)	Cerebralt infarkt	602 · 10 ⁹ /l	6/1997 Hydroksyurea	Ingen
8 Kvinne f. 1949	6/1998	Hypertensjon PTCA ¹ operert 1998 Multippel sklerose og mulig vaskulær encefalopati	Koronarsykdom og vaskulær encefalopati	900 · 10 ⁹ /l	7/1998 Hydroksyurea	Transitorisk iske- misk attack 11/1998 og mulig nytt 7/1999
9 Mann f. 1944	8/1999	Uklare cerebellare utfall (8/1999)	Uklare cerebellare utfall og blodplattetall 1 240 · 10 ⁹ /l	1 240 · 10 ⁹ /l	1/2000 Anagrelid	–
10 Mann f. 1949	9/1998	Hjerteinfarkt (9/1998)	Hjerteinfarkt og blod- plattetall 1 054 · 10 ⁹ /l	1 054 · 10 ⁹ /l	1/1999 Anagrelid	–

¹ Perkutan transluminal koronar angioplastikk

plattetallet var da 585 · 10⁹/l. I juli 1999 tilkom plutselig visshet i begge beina, blodplattetallet var da 308 · 10⁹/l. I november 1999 ble det påvist lavt nivå av vitamin B₁₂ i serum, og hun fikk intramuskulære B₁₂-injeksjoner. Behandling med anagrelid ble påbegynt i april 2000. Nevrologisk utredning konkluderte med at det forelå multippel sklerose. Det er usikkert om de nevrologiske funn alene skyldes multippel sklerose, eller er kombinert med en vaskulær encefalopati på grunn av den primære trombocytemi.

Diskusjon

Hos de fleste av våre pasienter er indikasjonen for å gi blodplattetsreduserende behandling neppe kontroversiell. Kun tre av pasientene var asymptomatiske ved behand-

lingsstart (pasient 2, 4 og 5), mens en pasient (pasient 9) hadde mulig vaskulært betingede cerebellare utfall. Alle disse fire pasientene hadde blodplattetall over 1 000 · 10⁹/l. Et høyt blodplattetall regnes av de fleste som en risikofaktor, og hos asymptotiske pasienter er det i flere publiserte studier gitt behandling ved blodplattetall over 1 000–1 500 · 10⁹/l (10, 12, 14). I 1998 publiserte imidlertid Ruggeri og medarbeidere en prospektiv studie som ikke viste høyere frekvens av trombose eller blødning hos asymptotiske pasienter under < 60 år med plattetall under 1 500 · 10⁹/l enn i en normal kontrollgruppe (17). Selv om det er reist en viss kritikk mot

studien (18), er det likevel hos denne pasientgruppen grunnlag for å vente med blodplattreduserende behandling inntil blodplattetallet overstiger 1 500 · 10⁹/l. Vi har ikke villet revurdere behandlingsindikasjonen hos våre to fortsatt asymptotiske pasienter (pasient 4 og 5), fordi blodplattetallet hos de fleste med primær trombocytemi øker med tiden (19), og det er flere år siden behandlingen ble instituert.

Vårt beskjedne pasientmateriale bekrefter at anagrelid er et meget effektivt blodplattetsreduserende middel. Av de åtte pasientene som fortsatt bruker anagrelid, har seks nådd den ønskede målsetting om et blodpla-

Tabell 2 Oversikt over noen kliniske data hos pasienter med primær trombocytemi etter påbegynt behandling med anagrelid. Komplet respons: Blodplatetall under $600 \cdot 10^9/l$, eller mindre enn 50 % av verdien ved behandlingsstart. Partiell respons: 20 %–50 % reduksjon i blodplatetall av verdien ved behandlingsstart (samme kriterier som i referanse 14 og 16)

Pasient	Start av anagrelid-behandling (måned/år). Vedlikeholdsdose	Hematologisk respons	Antitrombotisk behandling	Bivirkninger av anagrelid	Vaskulære komplikasjoner under behandlingen med anagrelid
1 Kvinne f. 1940	3/1999 (Behandlingen avbrutt 4/1999)	Respons ikke evaluerbar	Warfarin (Marevan)	Betydelige plager med diaré og hjertebank	Ikke evaluerbar
2 Kvinne f. 1958	7/1997 28 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Acetylsalisylsyre	Ingen (Bruker β -blokker for hypertensjon)	Ingen
3 Kvinne f. 1944	4/2000 25 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $450\text{--}500 \cdot 10^9/l$)	Nei	Lett hjertebank initialt (Bruker β -blokker for hypertensjon)	Ingen
4 Mann f. 1943	5/1997 23 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Acetylsalisylsyre	Ingen	Ingen
5 Kvinne f. 1949	2/1999 21 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Nei	Lettere hodepine, hjertebank og diaré initialt (Bruker β -blokker for hypertensjon)	Ingen
6 Kvinne f. 1951	1/1998 21 tabletter/uke	Partiell respons (blodplatetall $600\text{--}900 \cdot 10^9/l$)	Ikke-steroid antiinflammatorisk middel Acetylsalisylsyre	Dosebegrensende hjertebank	Ingen
7 Mann f. 1949	8/1997 35 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Warfarin (Marevan) senere acetylsalisylsyre	Lettere hodepine initialt	Ingen
8 Kvinne f. 1949	4/2000 35 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Acetylsalisylsyre	Lettere hodepine initialt (Bruker β -blokker for hypertensjon)	Ingen
9 Mann f. 1944	1/2000 (Behandlingen avbrutt 3/2000)	Respons ikke evaluerbar	Nei	Hjertebank, tremor	Ikke evaluerbar
10 Mann f. 1949	1/1999 36 tabletter/uke	Komplett respons (blodplatetall $< 400 \cdot 10^9/l$)	Acetylsalisylsyre	Lettere hodepine og ankelødemer initialt (Bruker β -blokker)	Ingen

tetall på under $400 \cdot 10^9/l$, en pasient har et nær normalt blodplatetall ($450\text{--}500 \cdot 10^9/l$) under doseopptrapping, og den siste pasienten har et blodplatetall på $600\text{--}900 \cdot 10^9/l$, vesentlig på grunn av bivirkninger som har umuliggjort adekvat dosering. Toleransen for medikamentet har stort sett vært god, og bivirkningene er omtrent som forventet ut fra internasjonale erfaringer. Ingen av våre pasienter har hatt tromboembolieepisoder etter at behandlingen med anagrelid ble påbegynt.

Kun en av våre pasienter (pasient 9) fikk svært liten reduksjon i blodplatetall etter oppstart av behandling med anagrelid og

doseøkning til tre tabletter daglig (1,5 mg). I Pettitt og medarbeideres studie responderte 95 % av pasientene på 4 mg/dag eller mindre (14), men noen pasienter responderte ikke selv på betydelig høyere dose. Årsaken til manglende respons er sannsynligvis at det er en metabolitt av anagrelid som er det aktive agens, og ikke alle kan lage denne metabolitten (14).

Pasienten med den alvorligste trombotiske komplikasjonen (pasient 7) fikk et cerebralt insult ved et blodplatetall på litt over $600 \cdot 10^9/l$. Pasient 6 hadde et blodplatetall på $3\,000 \cdot 10^9/l$ uten å få alvorlige vaskulære komplikasjoner. Dette viser at det ikke er en

klar sammenheng mellom blodplatetall og komplikasjoner. Lengfelder og medarbeidere (19) viste i en retrospektiv studie at komplikasjonsfrekvensen ved diagnosetidspunktet for primær trombocytemi er like høy hos pasienter med blodplatetall under $600 \cdot 10^9/l$ ved diagnosetidspunktet som hos dem med verdi over $600 \cdot 10^9/l$. Hos pasienter med vaskulære lidelser er primær trombocytemi en differensialdiagnostisk mulighet selv ved moderat forhøyet blodplatetall.

Pasient 6 har sannsynligvis hatt primær trombocytemi siden før 1987. Det er bemerkelsesverdig at det etter det sannsynlige transitoriske iskemiske angrep i august 1987

(blodplattetall $987 \cdot 10^9/l$) ikke har tilstøtt nye cerebrale komplikasjoner, ettersom hun har hatt blodplattetall opp i $3\,000 \cdot 10^9/l$ og kun har brukt acetylsalisylsyre. Imidlertid er det gode holdepunkter for at mikrovaskulære symptomer som erytromelalgi, akroparestesier, synsforstyrrelser og atypisk transitorisk iskemisk attack ikke nødvendigvis signaliserer at pasientene er i en høyrisikogruppe for større vaskulære komplikasjoner, fordi slike symptomer effektivt kan behandles med acetylsalisylsyre (3, 5, 6). På grunn av det betydelig forhøyede blodplattetallet ($>1\,700 \cdot 10^9/l$) har vi valgt å gi pasienten blodplattereduserende behandling, men akseptert at hun pga. bivirkninger av medikamentet ikke har fått normalisert blodplattetallet.

Mens det er gode grunner til å bruke acetylsalisylsyre til behandling og sekundærprofylakse ved mikrovaskulære forstyrrelser hos pasienter med blodplattetall på $400\text{--}1\,000 \cdot 10^9/l$, er det mer usikkert om dette er nyttig behandling hvis plattetallet ved cytoreduktiv behandling bringes under $400 \cdot 10^9/l$ (9). Vår praksis her har ikke vært helt konsekvent (pasient 2 og 3, tab 1 og 2). Hos pasient seks har vi valgt å fortsette å behandle med acetylsalisylsyre fordi blodplattetallet er over øvre normalgrense. Hos pasient 7 er det på grunn av det meget alvorlige cerebrale infarkt grunn til å fortsette behandlingen med acetylsalisylsyre, selv om verdien av denne behandlingen ikke er dokumentert.

Pasient 2 og pasient 8 fikk sannsynligvis transitorisk iskemisk attack under hydroksyureabehandlingen. Blodplattetallet var på dette tidspunkt ca. $600 \cdot 10^9/l$ hos begge. Det er gode holdepunkter for at inadegvat reduksjon i blodplattetallet ($>400 \cdot 10^9/l$) er assosiert med vedvarende risiko for vaskulære komplikasjoner (3, 8, 15). Hos pasient 2 er blodplattetallet senere forsøkt holdt under $400 \cdot 10^9/l$, og det har ikke oppstått nye liknende episoder. Dette skyldes trolig at blodplattetallet er presset lavere ned, og ikke bruken av anagrelid per se. Pasient 8 fikk senere påvist multipel sklerose, og dette har komplisert vurderingen av de nevrologiske funnene.

Anagrelid er et kostbart medikament. Prisen per år for en gjennomsnittlig dose på 2 mg (fire kapsler) per dag er ca. 95 000 kroner. For interferon- α 3 mill E tre ganger ukentlig vil prisen per år være ca. 40 000 kroner, men dosen vil ofte kunne reduseres med tiden. For hydroksyurea varierer gjennomsnittlig dose mellom 0,5 mg og 1,5 mg/kg per dag. For en daglig dose på 1 000 mg (to tabletter) blir prisen for ett års behandling ca. 13 000 kroner. Så lenge den leukemogene risiko ved bruk av hydroksyurea fortsatt er uavklart, er det på tross av prisforskjellen likevel riktig å forskrive ikke-mutagene preparater til yngre behandlingstrengende pasienter som forventes å måtte bruke blodplattereduserende behandling over mange år.

Konklusjon

Anagrelid er et nytt og meget effektivt blodplattetallsreduserende medikament som tolereres godt av de fleste pasientene. Den selektive effekten på blodplatene gir det et fortrinn fremfor cytostatisk behandling, og som for interferon- α er det ikke holdepunkt for mutagen effekt. Selv om det foreløpig ikke foreligger prospektive randomiserte studier på kliniske effekter, mener vi at disse to medikamentene er de beste alternativer ved behandlingstrengende primær trombocytemi hos yngre pasienter. Anagrelid er imidlertid kostbart, og bør derfor reserveres til yngre pasienter som trenger blodplattetallsreduserende behandling over lang tid.

Litteratur

- Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417–24.
- Pearson TC. Clinical annotation. Primary thrombocythemia: diagnosis and management. *Br J Haematol* 1991; 78: 145–8.
- Van Genderen PJJ, Mulder PGH, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997; 97: 179–84.
- Rozman C, Giral M, Feliu E, Rubio D, Cortés M-T. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67: 2658–63.
- Koudstaal PJ, Koudstaal A. Neurological and visual symptoms in ET: efficacy of low-dose aspirin. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 365–70.
- Griesshammer M, Bangerter M, van Vliet HHD, Michiels JJ. Aspirin in essential thrombocythemia: status quo and quo vadis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 371–8.
- Budde U, van Genderen PJJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 425–31.
- Michiels JJ. Normal life expectancy and thrombosis free survival in aspirin treated essential thrombocythemia. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1999; 5: 30–6.
- Michiels JJ, Kutti J, Stark P, Bazzan M, Gugliotta L, Marchioli R et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Neth J Med* 1999; 54: 46–62.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Eimilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 556–62.
- Knutsen H, Bruserud Ø. Handlingsprogram for primær trombocytemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3431–4.
- Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992; 92: 69–76.
- Mazur EM, Rosmarin AG, Sohl PA, Newton JL, Narendran A. Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans. *Blood* 1992; 79: 1931–7.
- Petitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997; 34: 41–54.
- 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: 1132–6.

- Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythemia: treatment experience in 48 patients in Germany. *Eur J Haematol* 1998; 61: 71–6.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103: 772–7.
- Pearson TC, Bareford D, Craig J, Egan EL, Green AR, Lucas GS et al. The management of «low-risk» and «intermediate-risk» patients with primary thrombocythemia. *Br J Haematol* 1999; 106: 833–4.
- Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Höche D, Queisser W, Jahn-Eder M et al. Should a platelet limit of $600 \cdot 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol* 1998; 100: 15–23.

○

Bokomtaler



1492 Tobias JS, Houghton J, Henderson IC, red
Breast cancer

1492 Bertelsen BI
Patologi

1492 Malek MM, red
Knee surgery

1506 Doyal L, Tobias JS, red
Informed consent in medical research

1518 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, red
Dermatology

1477 Claesson S
Vem älskar Yngve Frej

