

Tyrosinkinaseinhibitorer til behandling af polycythaemia vera og beslægtede tilstande

Dansk Hæmatologisk Selskab

Læge Thomas Stauffer Larsen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

I 2005 blev der identificeret en erhvervet somatisk punktmutation i *janus kinase 2* (JAK2)-genet hos størstedelen af patienter med polycythaemia vera (PV) og hos ca. halvdelen af patienter med essentiel trombocytose og primær myelofibrose [1]. JAK2-genet koder for en receptorassocieret cytoplasmatisk tyrosinkinase, som ved erhvervelse af JAK2 V617F-mutationen bliver konstitutivt aktivt og derved betinger den dysregulerede proliferation af myeloide celler, som kendetegner de kroniske myeloproliferative sygdomme (KMPS). Anvendelsen af genotypning af patienter, som man har formodning om har KMPS, har åbnet helt nye muligheder for en mere sikker diagnostik, klassifikation og måske prognosevurdering. Det er ved hjælp af kvantitativ polymerasekædereaktionsteknik muligt at kvantificere »JAK2-mutationsbyrden« [2]. Herved er grundlaget skabt for monitorering af »JAK2-mutationsbyrden« under medicinsk behandling analogt til monitorering af BCR-ABL-fusionsgenet ved kronisk myeloid leukæmi.

Kun to år efter identifikationen af JAK2 V617F-mutationen foreligger nu de første resultater af fase I- og fase II-undersøgelser af effekt og sikkerhed ved behandling af patienter med JAK2-muteret KMPS. Disse resultater viser samstemmende, at behandling med JAK2-tyrosinkinasehæmmere medfører en reduktion i den myeloide proliferation med afta-

gende miltstørrelse og aftagende hypermetabole symptomer. Selv om behandlingen tilsyneladende er uden væsentlige bivirkninger, er der bekymring for, om intervention i centrale cellulære signaltransduktionsveje (Figur 1) vil kunne medføre knoglemarvssuppression, herunder nedsat immunfunktion. Derfor er det afgørende, at andre behandlingsformer, som effektivt hæmmer proliferationen af den JAK2-muterede klon, også afprøves. Interessen samler sig om alfa-interferon 2a og 2b. Sidstnævnte har været anvendt i behandlingen af CML og KMPS gennem ca. 20 år med veldokumenteret myelosuppressiv effekt, herunder såvel komplet cytogenetisk som molekylær remission. For nylig er det dokumenteret, at alfa-interferon effektivt reducerer »JAK2-mutationsbyrden« hos patienter med PV [3]. Behandling med alfa-interferon forventes i fremtiden prioriteret højt i behandlingen af patienter med KMPS – enten som monoterapi eller i kombinationsbehandling med specifikke JAK2-inhibitorer.

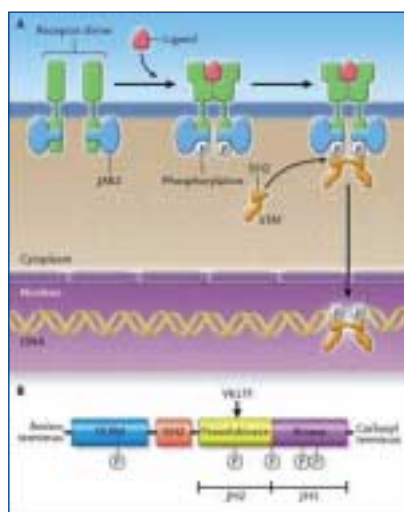
Sammenfattende står vi over for enestående terapeutiske landvindinger inden for KMPS – en sygdomsgruppe, som igennem mange år kun er blevet behandlet symptomatisk, men desuagtet med en betydelig morbiditet på grund af komplicerende ofte livstruende tromboter og blødninger samt senere udvikling af knoglemarvssvigt som led i tiltagende myelofibrose eller udvikling af akut leukæmi sekundært til anvendelse af kemoterapi med et leukæmogent potentiale. I nær fremtid vil patienter med disse sygdomme forhåbentlig ved tidlig intervention med disse nye behandlingsmodaliteter kunne bringes i en langvarig molekylærbiologisk remission og derigennem undgå udviklingen af sygdommens alvorlige komplikationer.

Korrespondance: Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk Afdeling X, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: thomas.stauffer.larsen@ouh.regionsyddanmark.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
2. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB et al. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007;79:508-15.
3. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2006;108:2037-40.



Figur 1. Oversigt over JAK-STAT-signaltransduktionsvejen og JAK2-genet. 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission 2008.