

Refraktær anæmi effektivt behandlet med thalidomid

Reservelæge Marianne Hansen & overlæge Per Boye Hansen

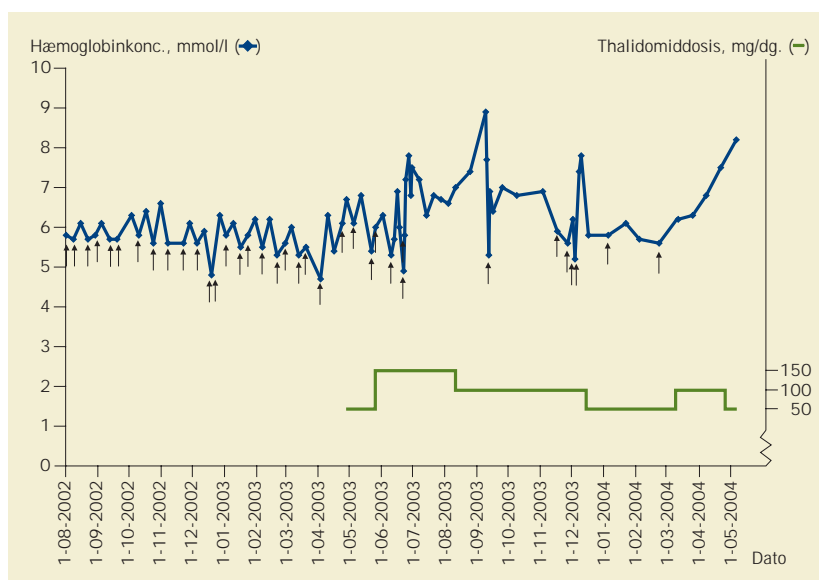
Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling F

Thalidomid har igennem en årrække været anvendt ved kutan lepra, Behcets syndrom og ved aftøs stomatitis hos hiv-positive patienter. Virkningsmekanismen er dels en immunmodulerende, dels en antiangiogenetisk effekt [1]. De senere år er der publiceret beretninger om lovende resultater af behandling med thalidomid ved visse hæmatologiske sygdomme, hvor den vigtigste indikation hidtil har været refraktær myelomatose [2, 3]. I det følgende beskrives et tilfælde af myelodysplastisk syndrom, hvor patienten opnåede normalt fungerende erythropoiese efter behandling med thalidomid. Denne effekt af thalidomid er ikke tidligere blevet beskrevet i Danmark.

Sygehistorie

En 63-årig mand blev i 2001 henvist til vores ambulatorium til udredning og behandling af hæmolytisk anæmi og splenomegali. Patienten var i 1994 blevet udredt i hæmatologisk regi for anæmi, og Coombs test var intermitterende svagt positiv. Ved sygdomsdebut viste en knoglemarvsundersøgelse normale forhold, bortset fra ekspanderet erythropoiese, og der kunne ikke påvises forstyrrelser i erythrocytmembranen eller intraerythrocytære enzymmangler. Behandling med højdosis prednisolon havde ikke kunnet ophæve hæmolysen, men under

en prednisolondosis på 10-15 mg daglig lå hæmoglobin (Hb)-værdien på 4,7-5,6 mmol pr. l, og patienten klarede sig uden blodtransfusioner. På henvisningstidspunktet var Hb-værdien på 4,8 mmol pr. l, leukocytaltallet var på $5,3 \times 10^9$ pr. l med normal differentialtælling, trombocytaltallet var på 359×10^9 pr. l, retikulocytaltallet var på 38×10^{-3} , P-bilirubin var på 44 μ mol pr. l og P-haptoglobin var på 2,2 μ mol pr. l. Coombs' test var negativ. Patienten fik, ud over 10 mg prednisolon og 5 mg folinsyre daglig, ingen medicin. En knoglemarvsundersøgelse på dette tidspunkt viste erytroid hyperplasi. Der var ingen dysplastiske træk, og en kromosomundersøgelse viste normale forhold. En computertomografi af abdomen viste ud over splenomegali, hvor milten målte 16 cm i største længdeakse, normale forhold. På grund af den mangeårige prednisolonbehandling uden sikker effekt, fandtes der indikation for splenektomi. Patienten blev opereret i januar 2002, og milten vejede 780 g. Ved mikroskopi fandtes dominerende rød pulpa, men i øvrigt normale forhold. Herefter var ikke længere tegn på hæmolyse, idet retikulocytaltallet, P-bilirubin-tallet og P-haptoglobin-tallet alle normaliseredes. Coombs' test var fortsat negativ. Imidlertid fik patienten hurtigt transfusionskrævende anæmi med Hb-fald til 3,0 mmol pr. l. Det følgende år blev der i alt givet 104 portioner blod. Behandlingsforsøg med prednisolon, erythropoietin og danocrin var uden effekt. En ny knoglemarvsundersøgelse viste nu dysplastiske træk i en hyperplastisk marv tydende på myelodysplasi af typen refraktær anæmi. Erythropoiesen var således megaloplastær med modningsasynkroni, megakaryocytterne var mindre end normalt,



Figur 1. Hæmoglobinkoncentrationen under thalidomidbehandling af en patient med myelodysplastisk syndrom. ↑ angiver optransfundering med to (i enkelte tilfælde tre) SAGM-transfusioner.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | FORSKNINGSRÅDET FOR SUNDHED OG SYGDOM

og der var retikulinfibrose grad II-III. Der sås uændret normale forhold ved en kromosomundersøgelse. Herefter påbegyndtes behandling med thalidomid, hvor startdosis var 50 mg daglig. For at mindske bivirkningerne ved thalidomid blev der samtidig givet 25 mg prednisolon daglig. Under denne behandling steg Hb over fire måneder fra 6,1 mmol pr. l til 8,9 mmol pr. l, og i en periode på knap fem måneder var der kun behov for at give to SAGM-transfusioner (Figur 1). Hb-faldet fra 8,9 mmol pr. l til 5,3 mmol pr. l skyldtes hæmatemese opstået i forbindelse med dysreguleret antikoagulationsbehandling, hvor der blev målt international normaliseret ratio (INR) > 6,0. I efterforløbet har der også været blødning fra ventriklen under indtagelse af antireumatisk medicin. Under fortsat thalidomidbehandling steg Hb til 8,2 mmol pr. l. Der blev registreret bivirkninger i form af træthed og obstipation, hvorfor dosis af thalidomid har varieret som anført i figuren.

Diskussion

I de senere år har man i flere studier vist, at thalidomid kan være nyttig i behandlingen af myelomatose, hvor sygdommen har været refraktær over for andre behandlingsregimer [2, 3]. Mekanismerne bag det gunstige respons menes dels at være en immunmodulerende virkning med bl.a. nedsat produktion af tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, dels en antiangiogenetisk virkning, hvorved karyndannelsen til den maligne celleklon hæmmes [1]. For nylig er der også rapporteret om gunstig effekt af behandling med thalidomid ved myelodysplastisk syndrom, hvor transfusionsbehovet kan nedbringes [4, 5]. I disse arbejder sås en bedring af knoglemarvsfunktion hos ca. 30% af patienterne, og hos 20% var der ikke længere transfusionsbehov. Imidlertid ophørte henholdsvis 39% og 40% af patienterne med thalidomidbehandlingen i undersøgelsesperioden pga. generende bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var træthed, obstipation, væskeretention, svimmelhed, hududslæt og føleforstyrrelser i fingre og tæer. Hos vores patient blev der suppleret med prednisolon for at reducere trætheden udløst af thalidomid. Det kan selvfølgelig ikke udelukkes, at denne steroidbehandling også har haft »stimulerende virkning« på erythropoiesen og været medvirkende til stigningen i Hb.

På baggrund af disse undersøgelser og det gunstige resultat i vores sygehistorie synes det oplagt at forsøge med thalidomidbehandling til patienter med myelodysplastisk syndrom og anæmi. For at reducere bivirkningerne tilrådes en startdosis af thalidomid på 100 mg pr. dag og en vedligeholdelsesdosis på 150-200 mg pr. dag [4]. Fremtidige undersøgelser må vise, om denne behandling har en gunstig virkning på leuko- og trombocytopeni via en hæmmende virkning på den maligne celleklon, og om behandling med thalidomid kan reducere risikoen for, at sygdommen progredierer til akut myeloid leukæmi.

Antaget: 23. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Shimazawa R, Miyachi H, Takayama H et al. Antiangiogenic activity of tumor necrosis factor-alpha production regulators derived from thalidomide. *Biol Pharm Bull* 1999;22:224-6.
2. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
3. Miletshkin L, Biagi JJ, Mitchell P et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003;102:69-77.
4. Raza A, Meyer P, Dutt D et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98:958-65.
5. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al. Thalidomide abolishes transfusion-dependence in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002;87:884-6.

> FORSKNINGSRÅDET FOR SUNDHED OG SYGDOM

Øget konkurrence ved Forskningsrådet for Sundhed og Sygdoms uddeling i efteråret 2005

Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (FSS) har netop afsluttet sin første store uddeling af forskningsmidler.

Det er bestyrelsen for Det Frie Forskningsråd, der fordeler den samlede pulje af forskningsmidler til de fem forskningsråd. 80% af midlerne fordeles under hensyn til ansøgningspresset og forskerpopulationen inden for de enkelte områder, som rådene dækker, mens de sidste 20% uddeles til særlige aktiviteter.

I 2005 modtog alle rådene midler fra 20%-puljerne til visionære områder og unge eliteforskere. Midlerne til de visionære områder og de unge eliteforskere blev ikke givet som lukkede puljer, men som en rammeudvidelse, således at pengene skulle uddeles i konkurrence med rådets øvrige bevillinger. FSS fik midler til to visionære områder: »Dyremodeller – genetisk modificerede dyr« og »Bioimaging – biologi i fire dimensioner«.

Uddelingen

FSS uddelte i alt ca. 179 mio. kr. Rådet modtog ansøgninger for 1,4 mia. kr., hvilket er en stigning på 40% siden 2004. Beløbsbevillingsprocenten var nede på 12,8 (samlet bevilget beløb i procent af samlet ansøgt beløb), og det er FSS's opfattelse, at konkurrencen om midler er tiltagende – specielt inden for de flerårige projekter, hvor rådet desværre må afvise mange rigtig fine ansøgninger. Der indkom 611 ansøgninger, og 168 blev helt eller delvist imødekommet. Der er formentlig flere årsager til stigningen i antallet af ansøgninger. Dels har rådet åbnet mulighed for, at den enkelte forsker kan indsende mere end en ansøgning, dels har man annonceret to visionære områder, en eliteforskerpris og to nye virkemidler. Endelig