

Gepegyleerd interferon- α -2a of anagrelide in hoog risico essentiële trombocytemie: een gerandomiseerde fase-II-studie

Observatie van laag- en intermediairrisicopatiënten

Auteur S. Zweegman

Trefwoorden HOVON-58-studie, essentiële trombocytemie, gepegyleerd interferon- α -2a, anagrelide.

Achtergrond

Essentiële trombocytemie (ET) is een chronische myeloproliferatieve aandoening, gekarakteriseerd door een verhoogd trombocytenaantal ten gevolge van excessieve proliferatie van megakaryocyten. De incidentie is 1,4-2,5/100.000.¹ Het aantal jonge patiënten (<60 jaar) dat gediagnosticeerd wordt, neemt toe. Omdat niet uitgesloten is dat de huidige cytoreductieve behandeling met hydroxyureum de kans op het ontstaan van leukemie vergroot ten opzichte van geen behandeling, ontstaat het dilemma welke patiënten te behandelen. Bij deze afweging spelen zowel morbiditeit en mortaliteit van de ziekte als mogelijke nadelige effecten van de therapie een rol.

Huidige situatie

Gezien de normale levensverwachting is de behandeling vooral gericht op preventie van bloedingen en trombose. De hoogte van het risico op deze complicaties bepaalt de indicatie tot behandeling. Leeftijd en het reeds doorgemaakt hebben van bloedingen of trombose verhogen dit risico. In een grote retrospectieve studie met 10 jaar follow-up was de gemiddelde incidentie van bloedingen 0,33%/patiëntjaar en van trombose 6,6%/patiëntjaar. Bij patiënten ouder dan 60 jaar bedroeg de incidentie van trombose echter 15,1%/patiëntjaar en indien eerder al een trombose was opgetreden 31,4%/patiëntjaar.² De kans op bloedingen neemt toe bij een trombocytenaantal >1.500 x 10⁹/l door het ontstaan van een verworven vorm van de ziekte van von Willebrand.³ Bij patiënten met een hoog risico op trombose resulteerde cytoreductieve behandeling met hydroxyureum in een daling van de incidentie van trombose (3,6% versus 24% bij de onbehandelde patiënten).⁴ Daarnaast zijn ook patiënten met een laag risico op complicaties te determineren. In een recente prospectieve studie werden retrospectieve gegevens bevestigd dat de kans op trombose

bij asymptomatische patiënten, jonger dan 60 jaar met een trombocytenaantal <1.500 x 10⁹/l, niet verhoogd was ten opzichte van de gezonde populatie (1,9% versus 1,5%/patiëntjaar).⁵

Welke andere factoren het heterogene klinische beeld verklaren, is onbekend. Preliminair data suggereren dat bij patiënten met polyclonale hematopoëse zich minder trombotische complicaties voordoen.⁶ De invloed van cardiovasculaire risicofactoren en trombofilie op het optreden van trombotische complicaties is wisselend beschreven. De risicofactoren voor de ontwikkeling van transformatie naar leukemie en myelofibrose zijn onbekend. De recente introductie van genotypering met behulp van microarrayanalyse heeft reeds geleid tot verfijning van diagnostiek en prognostische indexering van andere hematologische aandoeningen dan ET.⁷ In de HOVON-58-studie zal microarrayanalyse van beenmerg plaatsvinden voor het bepalen van nieuwe prognostische factoren.

Op basis van de bekende risicofactoren propageert de 'American Society of Hematology' een risicogestratificeerde behandeling volgens het schema in *Tabel 1* op pagina 76.

Er bestaat onduidelijkheid of de huidige standaardbehandeling met hydroxyureum het risico op transformatie naar leukemie bij ET-patiënten verhoogt. Transformatie naar leukemie kan namelijk ook verklaard worden vanuit de aanwezige clonale hematopoëse. In een recent geplubliceerde studie bij 357 patiënten trad echter bij 3,5% van de patiënten die behandeld werden met hydroxyureum transformatie op, terwijl dit in geen van de onbehandelde patiënten voorkwam. Dit leek samen te hangen met het optreden van rearrangements in chromosoom 17.⁸ Gezien het voorhanden zijn van alternatieve behandelingen van ET-patiënten is er reden die te onderzoeken, wat het onderwerp van de HOVON-58-studie is.

Tabel 1. Risicogestratificeerde behandeling gepropageerd door de 'American Society of Hematology'.**Laag risico (aan alle criteria dient voldaan te worden): geen behandeling**

<60 jaar

geen trombose, bloedingen of microvasculaire trombose (actueel of in de voorgeschiedenis)

trombocytenaantal $<1.500 \times 10^9/l$

geen cardiovasculaire risicofactoren

Hoog risico (in geval van 1 of meer van de criteria): cytoreductieve therapie en trombocytenaggregatieremming ≥ 60 jaar

trombose of bloeding (actueel of in de voorgeschiedenis)

trombocytenaantal $>1.500 \times 10^9/l$ **Intermediar risico: trombocytenaggregatieremming**

geen laag of hoog risico

Interferon- α -2a is effectief gebleken bij de behandeling van ET-patiënten, met remissiepercentages tot 90%. Het middel remt de proliferatie van megakaryocytaire voorlopercellen, waarbij mogelijk de klonale voorlopercel meer wordt geremd, wat transformatie van de ziekte zou kunnen verminderen. Ongeveer 25% van de patiënten is echter genoodzaakt gebruik van het middel te staken gezien de bijwerkingen.⁹ Gepegyleerd interferon- α -2a (Pegasys®) heeft het voordeel slechts 1 maal in de week toegediend te hoeven worden. In een kleine studie met ET-patiënten staakten slechts 6% van de patiënten het gebruik van gepegyleerd interferon α .

Anagrelide (Agrylin®), een imidazo-quinazoline, dat in Nederland nog niet geregistreerd is, is het middel van eerste keuze bij jonge patiënten in de Verenigde Staten. Het remt de trombocytenproductie met name door remming van de maturatie van megakaryocyten. De bijwerkingen zijn hoofdzakelijk cardiovasculair van aard (vochtretentie en vasodilatatie) en leidden in een grote studie bij 16% van de patiënten tot het staken van de therapie.¹⁰

Studieopzet en doelstellingen

In de HOVON-58-studie worden laag- en intermediairrisicopatiënten geregistreerd en hoogrisicopatiënten gerandomiseerd volgens het flowdiagram in *Figuur 1* op pagina 77.

De doelstellingen van de HOVON-58-studie zijn:

- Het vergelijken van de toxiciteit van gepegyleerde interferon- α -2a (Pegasys®) en anagrelide (Agrylin®), gedefinieerd als het percentage patiënten dat de therapie staakt, afgezet tegen 25% staken van therapie met niet-gepegyleerde interferon- α -2a.
- Het vergelijken van de effectiviteit van gepegyleerde

interferon- α -2a en anagrelide, gedefinieerd als hematologische remissie, herstel van normale hematopoëse en incidentie van trombotische en bloedingscomplicaties.

- De identificatie van prognostische factoren voor trombotische en bloedingscomplicaties, transformatie naar polycythaemia vera, myelofibrose en leukemie en voor therapieresistentie.
- Het registreren en vervolgen van laag- en intermediairrisicopatiënten om de evolutie naar hoog risico en de hierbij van belang zijnde prognostische factoren te identificeren.

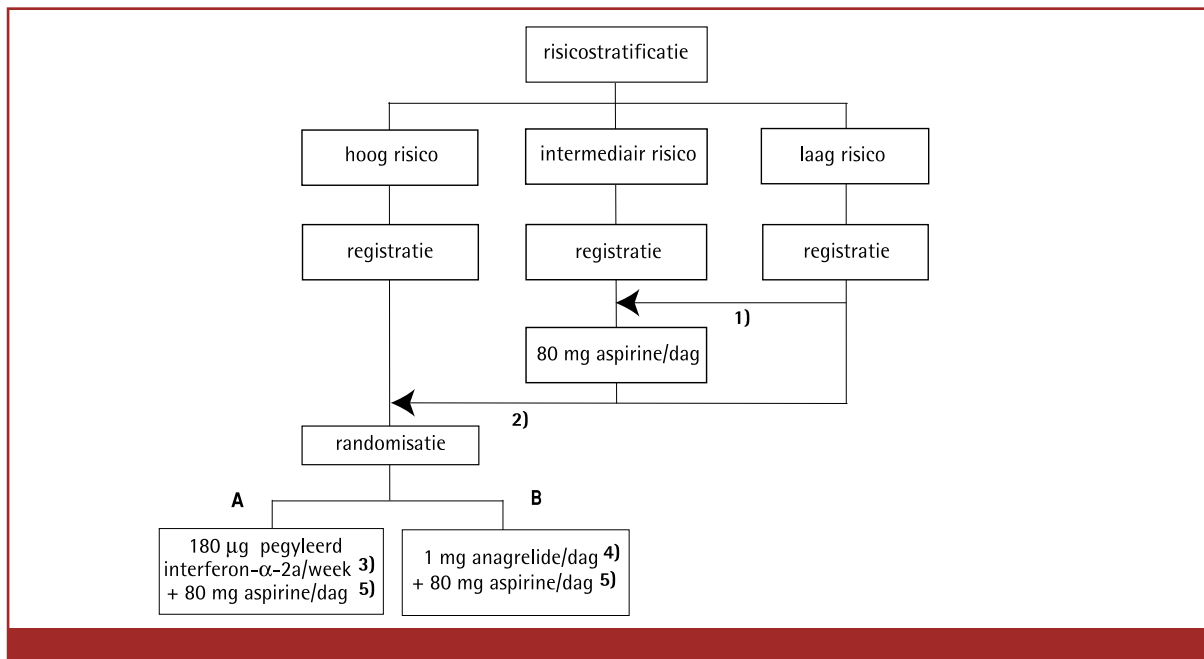
In- en exclusiecriteria

Patiënten van 18-80 jaar met een aangetoonde ET volgens de WHO-criteria, die niet eerder behandeld zijn met interferon of anagrelide (voorbehandeling met hydroxyureum is *wel* toegestaan), kunnen geïnccludeerd worden. Minimale reticulinefibrose in het beenmergbiopsie is toegestaan. Patiënten met meer uitgesproken reticulinefibrose of collageenfibrose zijn uitgesloten. Patiënten met klasse III of IV hartfalen of aritmieën (uitgezonderd boezemfibrilleren), met leverenzymstoornissen gedefinieerd als een ALAT en/of ASAT $>2x$ hoger en/of een bilirubineconcentratie $>1,5x$ hoger dan de bovenste limiet van de normaalwaarde of nierfunctiestoornissen gedefinieerd als een kreatinineconcentratie $>1,5x$ hoger dan de limiet van de normaalwaarde.

Informatie

De studie is goedgekeurd door het CKTO en METC van het VU medisch centrum. Toetsing door de ethische commissie van de participerende centra vindt momenteel plaats.

Voor verdere informatie kunt u zich wenden tot de stu-



Figuur 1. Flowdiagram van de randomisatie van hoogrisicopatiënten voor de HOVON-58-studie. 1) Ontwikkeling naar intermediair risico. 2) Ontwikkeling naar hoog risico. 3) Met dosisreductie als CR gehandhaafd blijft voor 3 maanden of langer. 4) Met dosistoename tot een maximum van 10 mg/dag tot CR is bereikt. 5) Aspirine wordt niet gecontinueerd op CR. CR = complete remissie, gedefinieerd als een trombocytenaantal $<400 \times 10^9/l$.

diecoördinatoren: mw. drs. S. Zweegman, internist-hematoloog, VU medisch centrum, Amsterdam, prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam of dr. M. de Groot, internist-hematoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Referenties

1. Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol* 2001;49:164-6.
2. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio 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.
3. Van Genderen PJ, Van Vliet HH, Prins FJ, Van de Moesdijk D, Van Strik R, Zijlstra FJ, et al. Excessive prolongation of the bleeding time by aspirin in essential thrombocythemia is related to a decrease of large von Willebrand factor multimers in plasma. *Ann Hematol* 1997;75:215-20.
4. 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.
5. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772-7.
6. Chiusolo P, La Barbera EO, Laurenti L, Piccirillo N, Sora F, Giordano G, et al. Clonal hemopoiesis and risk of thrombosis in young female patients with essential thrombocythemia. *Exp Hematol* 2001;29:670-6.

7. Linn SC, Van de Rijn M, Giaccone G. Novel approaches; improved diagnostics and therapeutics with DNA microarrays. II. Applications. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:800-4.
8. 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;91:616-22.
9. Lengfelder E, Grieshammer M, Hehlmann R. Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22 (Suppl 1):135-42.
10. Anagrelide, a therapy for thrombocytotic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 1992;92:69-76.

Ontvangen 19 april 2004, geaccepteerd 6 mei 2004.

Correspondentieadres

Mw. drs. S. Zweegman, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel: 020-4442604
E-mail: s.zweegman@vumc.nl

Belangenconflict:
Financiële vergoeding: