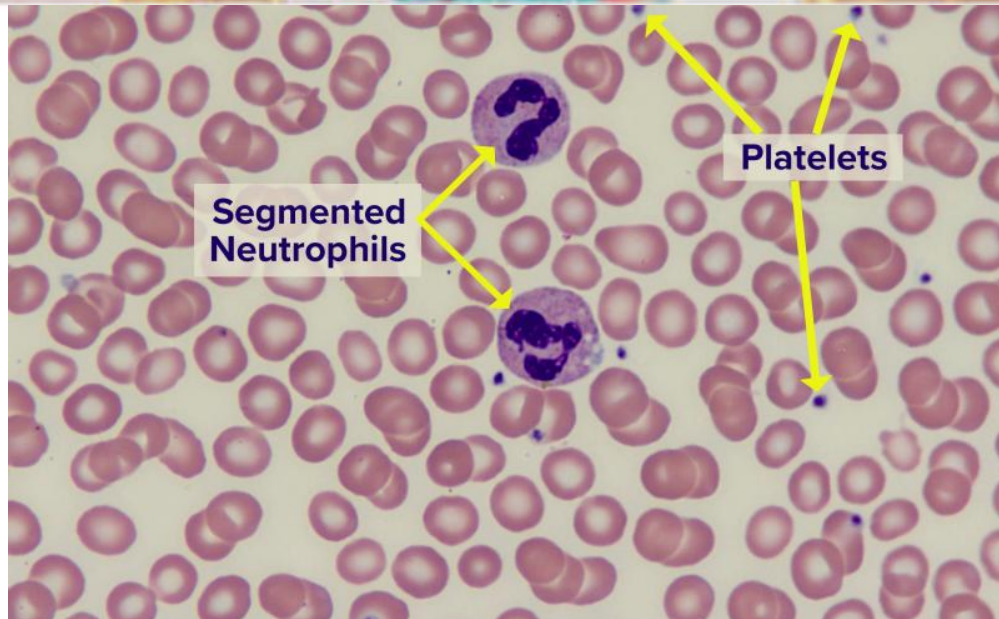
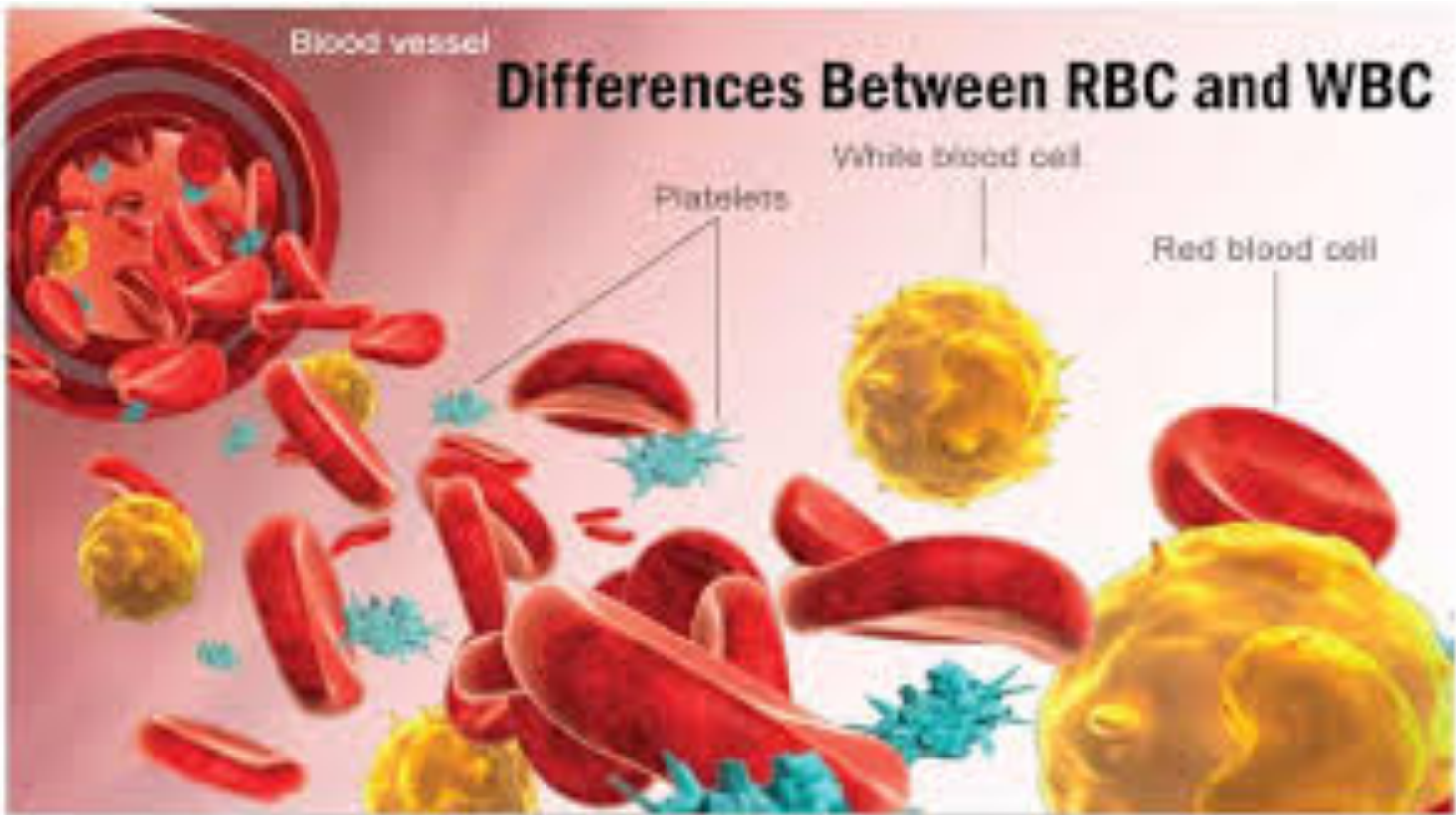


Polycytemia Vera

Dr. med. Eivind Galteland
Avdeling for blodsykdommer
OUS



Composition of Blood

- Plasma:**
 - Water, proteins, nutrients, hormones, etc.
- Buffy coat:**
 - White blood cells, platelets
- Hematocrit:**
 - Red blood cells



Image: OpenStax College
Wikimedia Commons

HealthyAndNaturalWorld.com

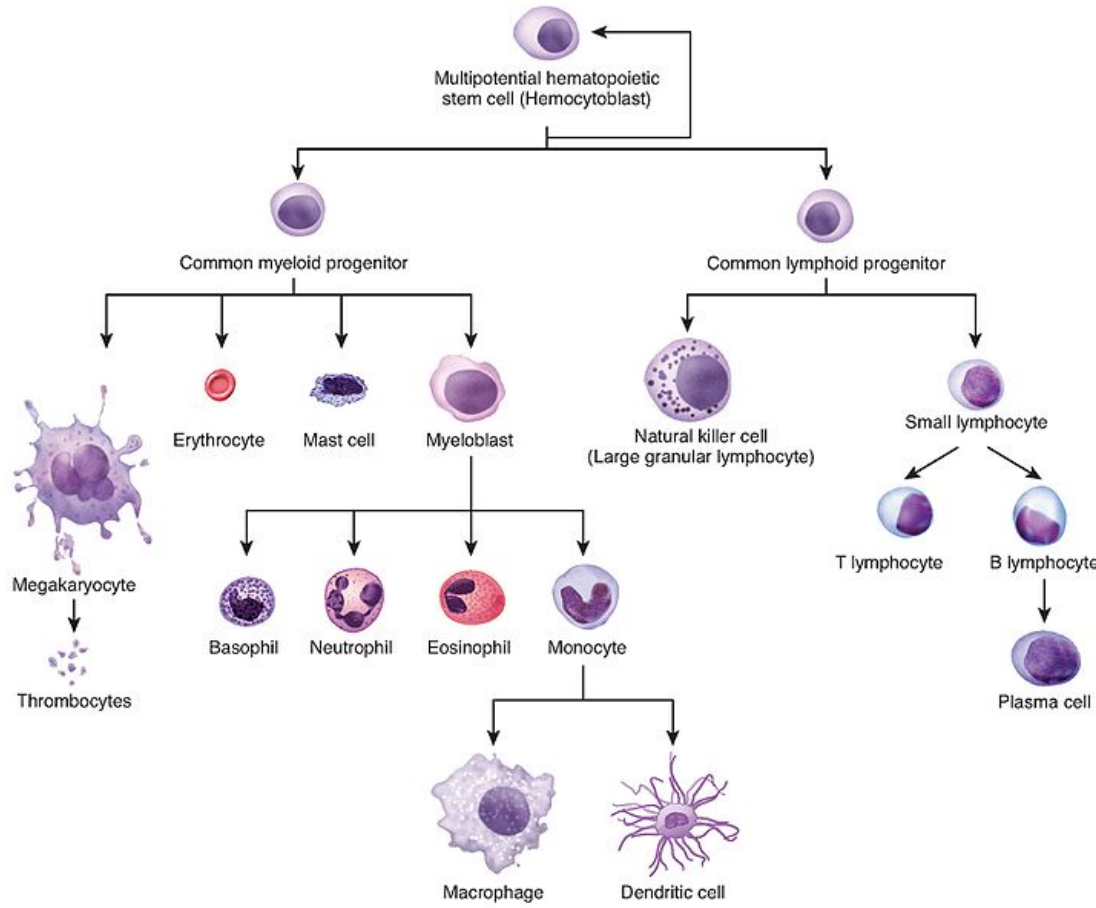
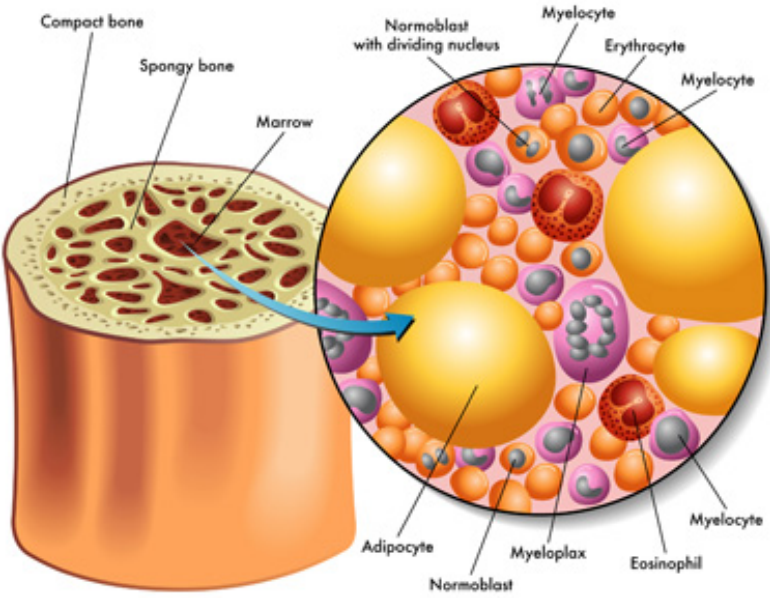
Normal Blood:
 ♀ 37%–47% hematocrit
 ♂ 42%–52% hematocrit

Anemia:
 Depressed hematocrit %

Polycythemia:
 Elevated hematocrit %

	Low Normal Range	High Normal Range	Acceptable for Donating
Males	13.5g/dL	17.5g/dL	13.0g/dL
Females	12.0g/dL	15.5g/dL	12.5g/dL

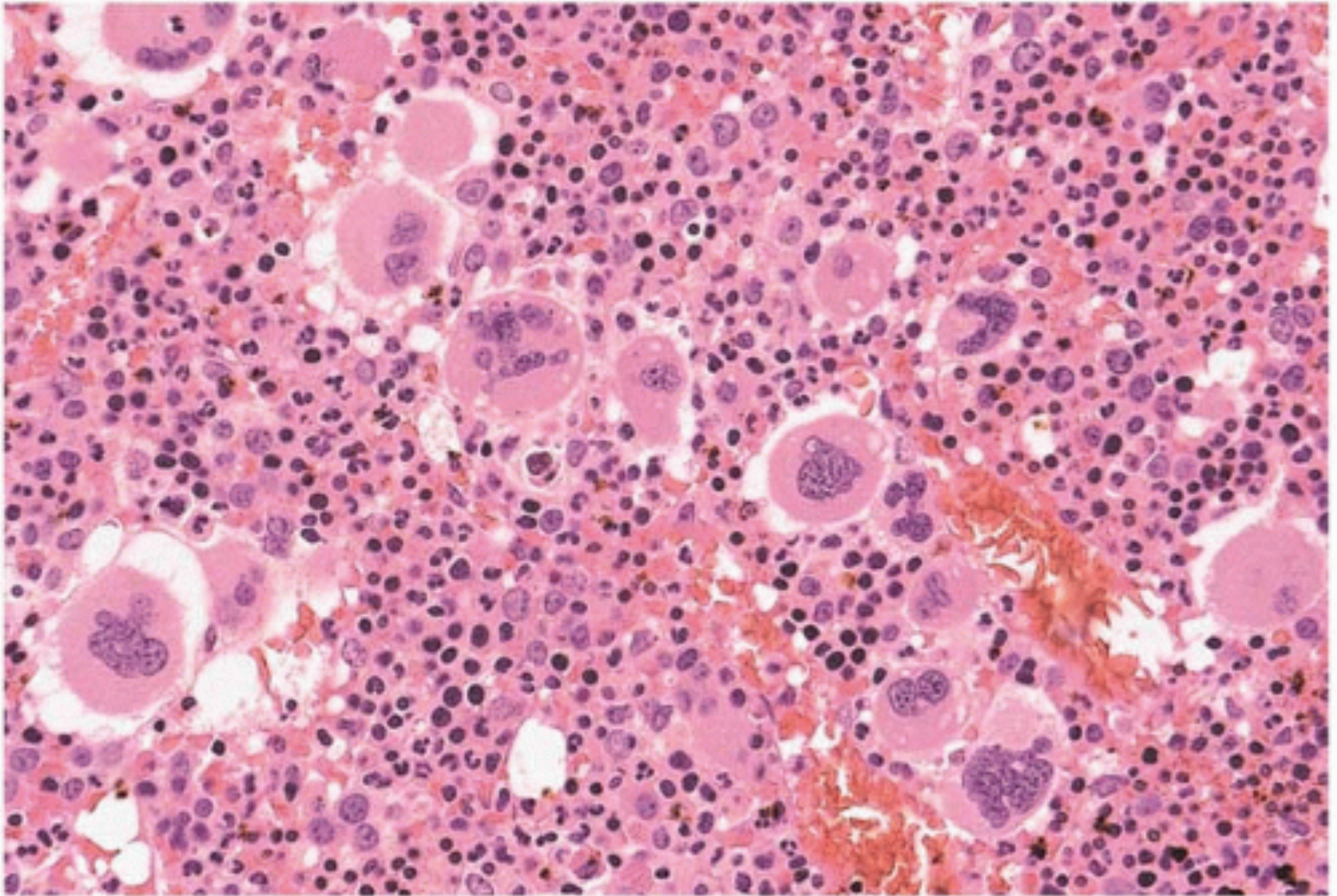
Bone Marrow Cells



Hva er Polycytemia vera

- Ervervet benmargsykdom som gir overproduksjon av alle benmargens celler.
 - **De røde blodcellene**
 - Blodplatene
 - De hvite blodcellene

Hypercellulær benmarg



WHO diagnostic criteria polycythemia vera

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men

Hemoglobin >16.0 g/dL in women

or,

Hematocrit >49% in men

Hematocrit >48% in women

or,

Increased red cell mass*

2. Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)

3. Presence of *JAK2* V617F or *JAK2* exon 12 mutation

Minor criterion

1. Subnormal serum erythropoietin level

Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion[¶]

Mann 55 år med polycytemi:

- Hb 18,0, hematokrit 59%, ellers fine prøver.
- Adipositas, søvnapne, alvorlig KOLS.

PV?

Sekundær polycytemi?

EPO 25 IU/L (3,7-36)

Mann 50 år med Hb 18,5 ved lege kontakt 6 mnder tidligere:

- Økende hodepine og kvalme siste 6 mnder.
- Nevrologiske utfall med ustøhet tilkommet siste dager. Hb 19,0.
- Ø-hjelp innleggelse og CT caput viser funn forenlig med benign tumor i lillehjernen.
- Hemangioblastom (EPO produserende tumor)
- Operasjon og postoperativt normalisering av Hb.

Differential diagnoser ved polycytemi

Causes of polycythemia

Relative polycythemia
Volume contraction (eg, diuretics, vomiting, diarrhea, smoking)
Absolute polycythemia
Primary polycythemia
Inherited (germline mutations)
Primary familial and congenital polycythemia (eg, <i>EPO</i> R mutation)
Chuvash polycythemia/ <i>VHL</i> mutation
Congenital methemoglobinemia
High oxygen affinity hemoglobin
Bisphosphoglyceromutase (<i>BPGM</i>) mutation
Other mutations (eg, prolyl hydroxylase 2/ <i>EGLN1</i> , HIF-2alpha/ <i>EPAS1</i>)
Acquired (somatic mutations)
Polycythemia vera (<i>JAK2</i> mutation)
Other myeloproliferative neoplasms (eg, <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> , <i>CALR</i> mutations)
Secondary polycythemia (elevated serum erythropoietin [EPO])
Hypoxia/cardiopulmonary-associated
Chronic pulmonary disease
Right-to-left cardiac shunts
Sleep apnea
Obesity hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome)
High altitude
Chronic carbon monoxide poisoning (including heavy smoking)
Kidney-associated causes
Following renal transplantation
Others (eg, renal artery stenosis, cysts, hydronephrosis)
Autonomous EPO production
EPO-producing tumors (eg, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, hemangioblastoma, pheochromocytoma, uterine leiomyomata)
Other causes
Athletic performance enhancing agents (eg, recombinant erythropoiesis stimulating agents, autologous transplantation ["blood doping"], androgens or anabolic steroids)
Cobalt toxicity
POEMS syndrome

Mann 54 år

- Tidligere frisk, ingen faste medisiner.
- Siste år dårlig form, tung i hodet, sliten.
Rødmusset, kløe. Alkohol?
- Rutinesjekk hos fastlege:
Hb **18,4** g/dL

Kvinne 48 år

- Tidligere frisk, ingen medisiner.
- AKTUELT: innlegges med sinusvene trombose og Hb på **17,0** g/dL.
- Har vi årsaken til atypisk trombose?

Sources of PV-related Symptoms

Cytokine Symptom Cluster

- Tiredness
- Itching
- Muscle ache
- Night sweats
- Sweating while awake

Hyperviscosity Symptom Cluster

- Headache
- Concentration problems
- Dizziness
- Skin redness
- Vision problems
- Ringing in ears
- Numbness/tingling in hands/feet

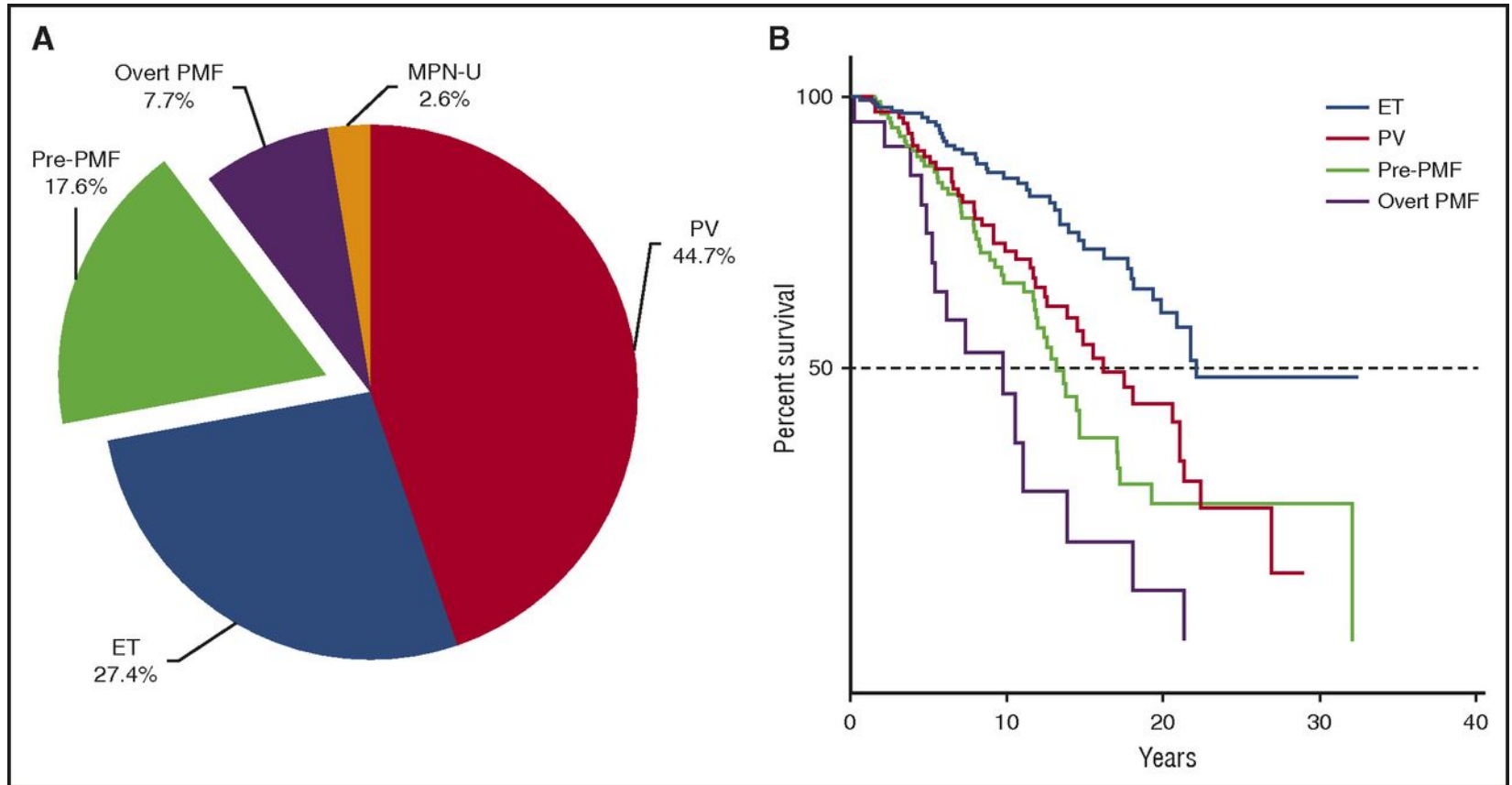
Splenomegaly Symptom Cluster

- Fullness/early satiety
- Abdominal discomfort

Trombose

- Arterielle
 - Hjertefarkt
 - Hjernefarkt (slag)
- Venøse
 - DVT
 - LE
 - Atypiske (sinus vene trombose, splanknikus)

MPN og overlevelse

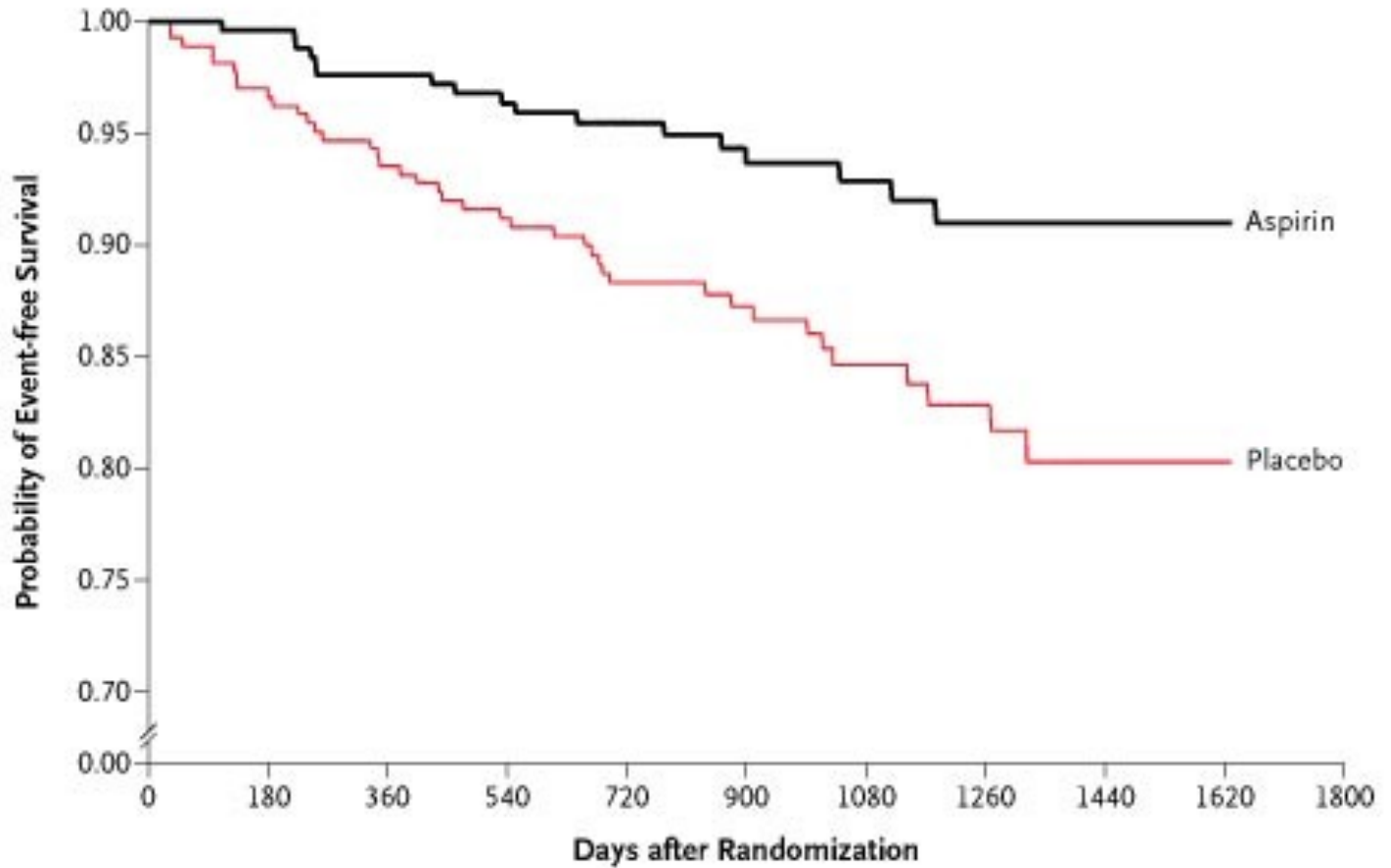


Heinz Gisslinger Blood 2017;129:3142-3144

Behandling

- **Forebygge trombotiske komplikasjoner**
- **Symptomlindring**
- Forebygge transformasjon til sekundær myelofibrose og AML?

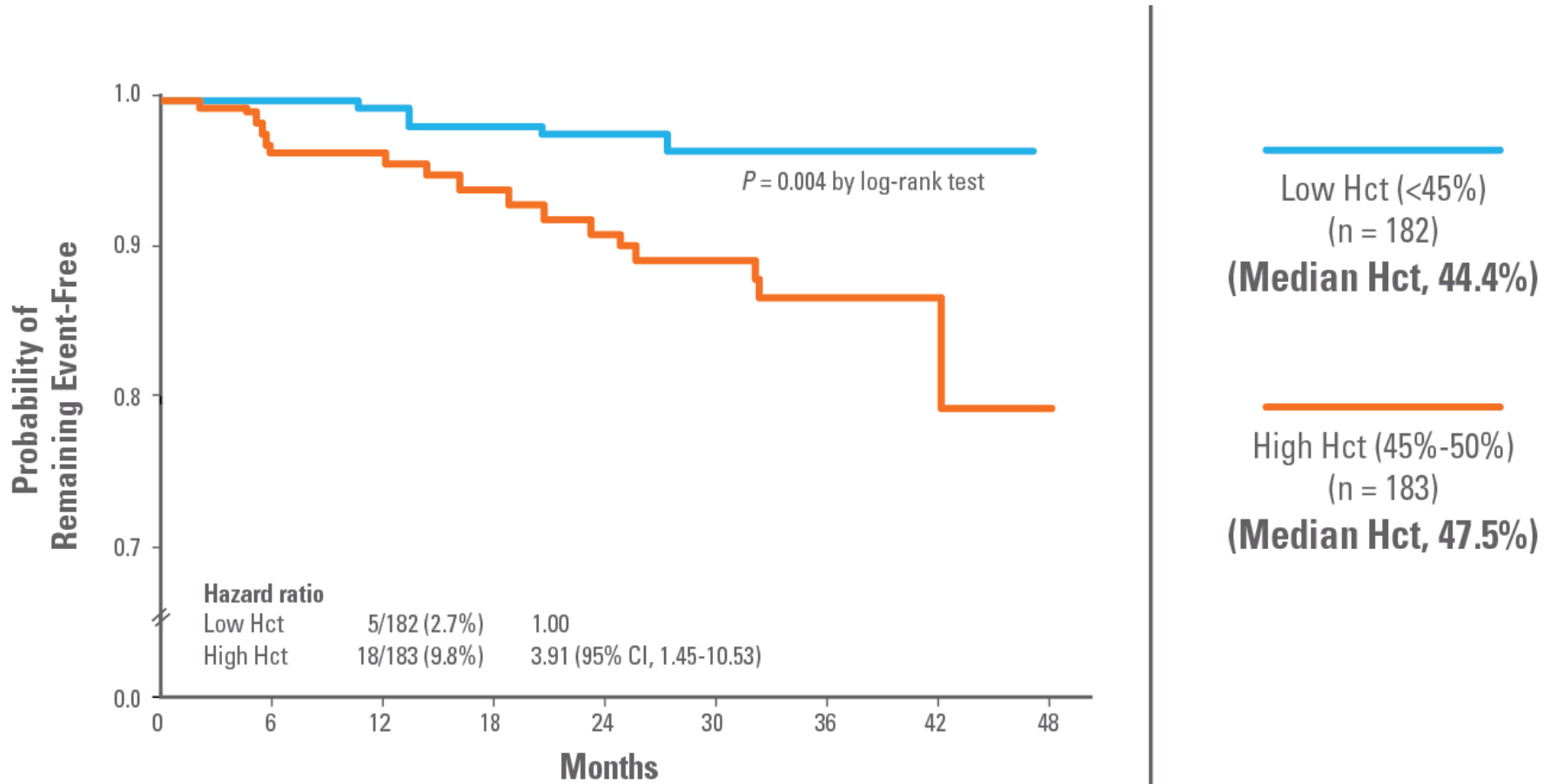
Albyl E 100mg og vaskulære komplikasjoner ved PV. ECLAP studien (Landolfi et al, 2004)

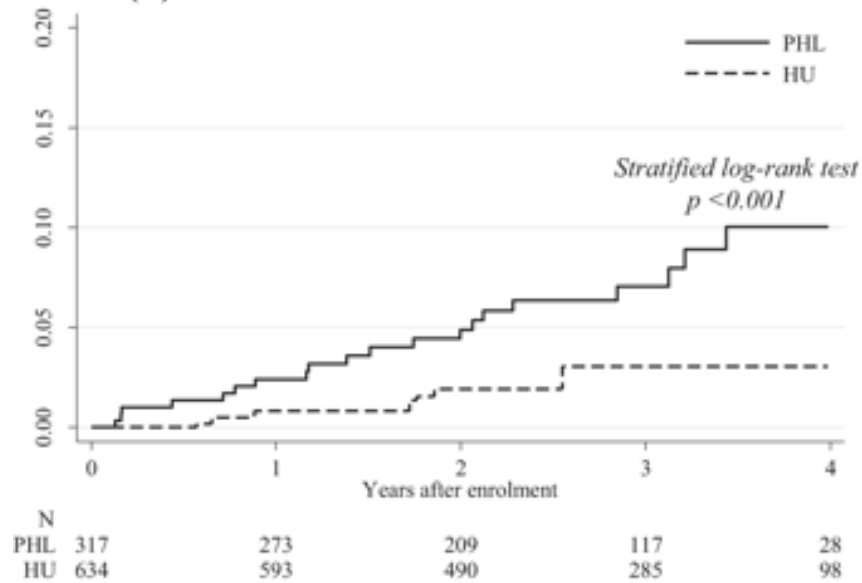
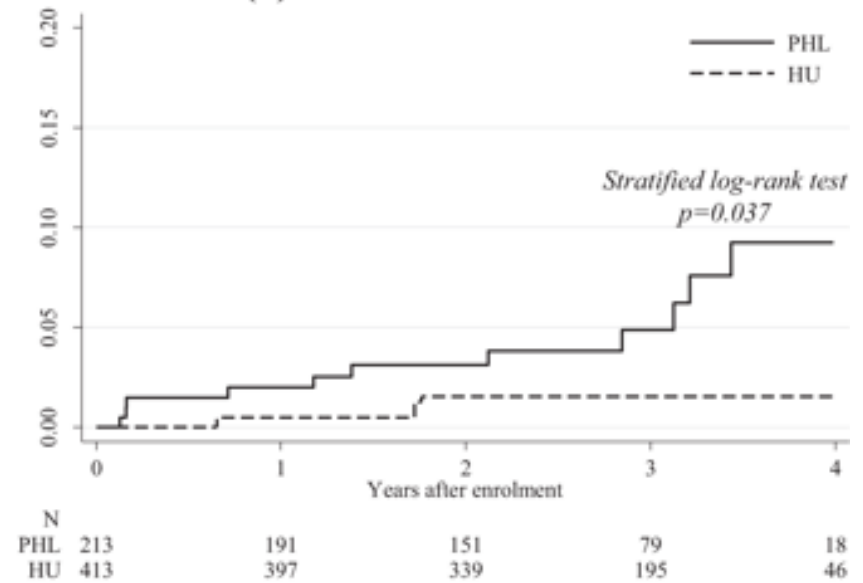
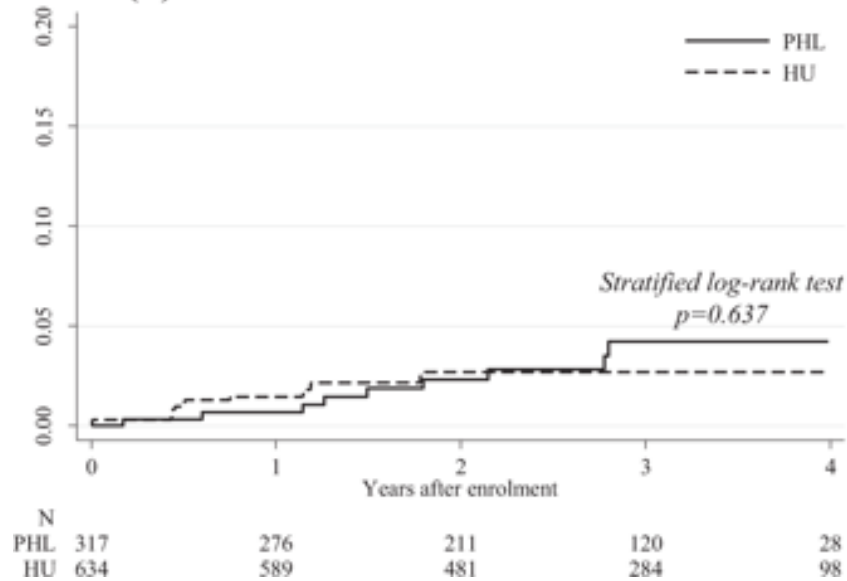
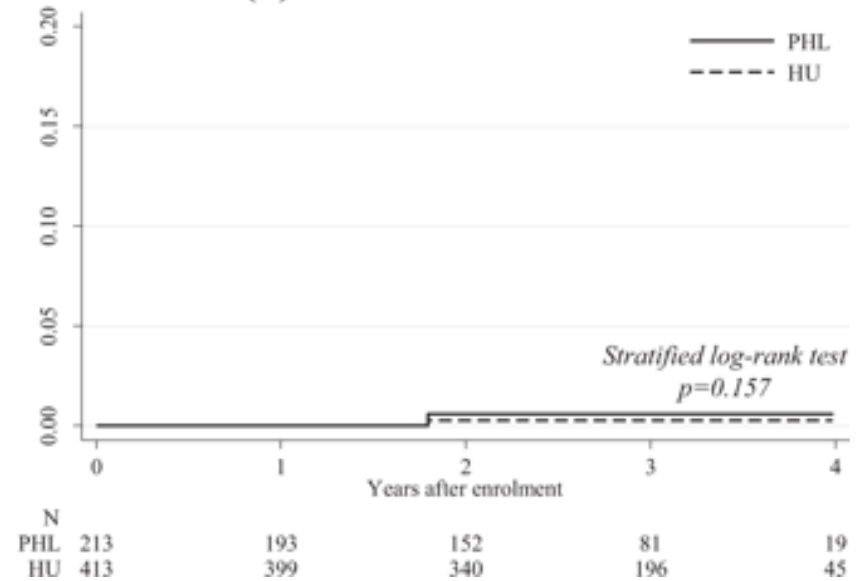


No. at Risk (No. of Events)

Aspirin	253 (1)	249 (5)	243 (3)	223 (2)	204 (3)	145 (1)	108 (2)	78 (0)	23 (0)	1 (0)	0
Placebo	265 (10)	254 (8)	242 (6)	226 (7)	214 (2)	157 (4)	112 (2)	70 (2)	22 (0)	1 (0)	0

Hematokrit nivå og risiko for trombose ved PV



(A) Recurrent and incident arterial thrombosis**(B) Incident arterial thrombosis****(C) Recurrent and incident venous thrombosis****(D) Incident venous thrombosis**

- Albyl-E 75mg x1 (lav dose)
- Årelating (venesectio)
 - Hematokrit < 0.45 (0,42)
- Cytoreduktiv behandling
 - Hydroksyurea
 - Interferon alfa
 - Ruxolitinib (Jakavi)
- Røykekutt, hypertensjon, dyslipidemi, overvekt.

Når startes cytoreduktiv behandling?

- Alder over 60-65 år
- Ved tidligere blodproppsykdom
- Hvis årelating er problematisk
 - For ofte
 - Dårlig toleranse
- Blodplater over 1500
- Plagsomt stor milt
- Andre plagsomme symptomer (kløe etz)

Hydroksyurea

- Cellegift
- God effekt på celleproduksjonen i benmarg, reduserer miltstørrelse og reduserer symptomer.
- Hemmer trombose.
- Forholdsvis lite bivirkninger
- Sekundær malignitet?
- Gis helst ikke til pasienter yngre enn 60?

Interferon alfa

- Effektivt
 - Normaliserer blodcellene
 - Bedrer symptomer (kløe)
 - Sykdomsmodifiserende
 - Ikke carsinogent
- Kan ha en del bivirkninger- stoffskifte, psykiske.

Jakavi

- 25% svikter på og/eller tolerer ikke hydroxyurea og Jakavi er effektivt hos disse pasientene.
- Særlig effektivt hos pasienter med uttalte hudplager og allmen symptomer.
- OBS vi mangler langtidsdata med tanke på bivirkninger.

Mann f. 1945 med PV fra 2013

- 68 år ved diagnose. Røyker. Ingen trombose i sykehistorien.
- Oppstart venesectio og Albyl E 75mg x 1.
- Vedvarende EVF/hematokrit >50% de neste årene.
- Hydroxyurea ble ikke startet.
- 2018 innlagt med proximal DVT i h. bein.
- Konsekvens av suboptimal behandling?

Kvinne f. 1954

- PV fra 2009. Albyl E, Venesection og HU
- Vedvarende plager med nevrologiske/hud plager.
- 2015 oppstart ruxolitinib (Jakavi).

PROUD-PV studien

Gisslinger et al, Blood, 2017

Fase III studie på PV pasienter:

Hydroxyurea (HU) vs **Ropeginterferon alfa-2b (Besremi)**

	Besremi	Hydroxyurea
CHR	70,5%	49,3%
MR	69,6%	28,6%