

# Myeloproliferatiiviset sairaudet (MPN) potilaan opas

- Polysytemia vera
- Essentiaalinen trombosytemia
- Myelofibroosi

Eeva Juvonen • Marjut Kauppila • Minna Lehto

- TEKSTI:** Eeva Juvonen, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, dosentti  
Marjut Kauppila, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
Minna Lehto, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
- JULKAISIJA:** Suomen Syöpäpotilaat ry
- PAINO:** Origos Oy, 2017  
2. uudistettu painos

## SISÄLLYS

<b>Lukijalle</b> .....	4
<b>Polysytemia vera</b> .....	5
Mikä on polysytemia vera? .....	5
Minkälaisia oireita polysytemia veraan liittyy? .....	6
Miten polysytemia vera todetaan? .....	7
Miksi ja miten polysytemia veraa hoidetaan? .....	8
Miten ja missä polysytemia veraa seurataan? .....	13
<b>Essentiaalinen trombosytemia</b> .....	14
Mikä on essentiaalinen trombosytemia? .....	14
Mikä aiheuttaa essentiaalisen trombosytemian? .....	14
Kuinka yleinen essentiaalinen trombosytemia on? .....	15
Miten essentiaalinen trombosytemia todetaan? .....	16
Minkälaisia oireita ja komplikaatioita essentiaaliseen trombosytemiaan liittyy? .....	18
Milloin ja miten essentiaalista trombosytemiaa hoidetaan? .....	19
Raskaus ja essentiaalinen trombosytemia .....	24
Ennuste .....	24
<b>Myelofibroosi</b> .....	25
Mikä on myelofibroosi? .....	25
Mikä aiheuttaa myelofibroosin? .....	25
Myelofibroosin oireet .....	26
Miten myelofibroosi todetaan? .....	26
Milloin ja miten myelofibroosia hoidetaan? .....	27
Potilaan seuranta .....	29
Ennuste .....	29
<b>Mistä ja miten saan apua</b> .....	30
<b>Sanastoa</b> .....	31

# Lukijalle

Sairastat veritautia, joka kuuluu myeloproliferatiivisten sairauksien tautiperheeseen. Tässä potilasoppaassa käsitellään ryhmän kolmea sukulaistautia: polysytemia veraa, essentiaalista trombosytemiaa ja myelofibroosia. Yksittäisille taudeille tai koko tautiryhmälle ei ole hyviä suomenkielisiä nimiä. Myelo viittaa luuydinperäisiin verisoluihin. Proliferatiivinen tarkoittaa lisääntyntä solutuotantoa. Eri verisolulinjoille painottunut runsas solutuotanto onkin ominaista näille taudeille. Essentiaalisessa trombosytemiassa verenkierrossa on liikaa trombosyyttejä eli verihiutaleita. Polysytemia verassa taas punasolutuotanto on runsasta ja johtaa korkeaan veren hemoglobiiniin. Myelofibroosissa luuytimen sidekudossäikeiden määrä on lisääntynyt ja normaalisti luuytimessä oleva verisolutuotanto on siirtynyt taudin vuoksi luuytimen ulkopuolelle verenkiertoon ja mm. pernaan.

Ennen diagnoosia tauti on saattanut olla pitkään täysin oireeton ja nykyisin diagnoosi tehdäänkin hyvin usein sattumalöydöksenä muusta syystä otetun verikokeen perusteella. Tautiin liittyvät oireet käynnistävät aikaisempaa harvemmin diagnostiset tutkimukset. Haasteelliseksi diagnoosin tekee se, että kohonneita verisoluarvoja nähdään sekundaarisena tai reaktiivisena ilmiönä hyvin monien muidenkin sairauksien yhteydessä.

Taudit kuuluvat pahanlaatuisten veritautien ryhmään, mutta niiden ennuste on yleensä varsin hyvä. Ne voidaankin hyvin rinnastaa moniin muihin kroonisiin sairauksiin, jotka vaativat hoitoa tai säännöllistä seurantaa, mutta vaikuttavat kohtalaisen vähän jokapäiväiseen elämään. Oireetonta myeloproliferatiivista sairautta ei tarvitse aina hoitaa, eikä parantavaa hoitoa ole yleensä tarjolla. Hoidon keskeisimpänä tavoitteena on estää tautiin liittyvät valtimo- ja laskimoverenkierron tukokset ja vähentää muita taudin oireita.

# Polysytemia vera

## MIKÄ ON POLYSYTEMIA VERA?

Polysytemia vera (PV) on harvinainen, pahanlaatuinen verisairaus, jossa luuydin tuottaa normaalia enemmän verisoluja. Tyypillisesti verikokeissa todetaan punasolujen runsaus (erytrosytoosi), mutta usein nähdään myös valkosolujen (leukosytoosi) ja verihiutaleiden (trombosytoosi) määrän lisääntymistä. Vaikka tauti on tunnettu jo 1800-luvun loppupuolelta, sen aiheuttajaa tai tarkkaa syntymekanismia ei vielä tiedetä. 2000-luvulla on kuitenkin opittu uutta myeloproliferatiivisista sairauksista, kun tutkijaryhmät löysivät vuonna 2005 ns. JAK2-mutaation. Kyse on verisoluja tuottavan solukon pienestä perimäaineksen hankinnaisesta muutoksesta, joka aiheuttaa liiallisen punasolujen tuotannon. Noin 90–95 prosentilla eli lähes kaikilla polysytemia vera -potilailta löytyy kyseinen mutaatio.

Vuosittain Suomessa diagnosoidaan PV noin 50 uudelta potilaalta (ilmaantuvuus 1–2:100 000). Tavallisimmin tauti löytyy 50–70-vuotiailta. Potilaissa on miehiä jonkin verran naisia enemmän. 1960-luvulla julkaistujen tutkimusten mukaan potilaiden elinaika ilman hoitoja oli keskimäärin 18 kuukautta, mutta viime vuosikymmeninä kehitetyt hoidot ovat parantaneet elinaikaennustetta merkittävästi. Nykyisin PV-potilaiden ikävakioidun kuolleisuuden arvioidaan olevan 1,2–1,6-kertainen normaaliväestöön verrattuna eikä juurikaan eroa muusta väestöstä. Lisääntynyt kuoleman riski liittyy verisuonitukoksiin, kuten keuhkoveritulppaan, aivoverenkiertohäiriöihin ja sydänsairauksiin. Pienellä osalla PV voi vuosien kuluessa muuttua joko myelofibroosiksi (ks. erillinen luku tässä oppaassa) tai joskus harvoin akuutiksi leukemiaksi. Parantavaa hoitoa tautiin ei ole, mutta valtaosalla potilaista voidaan hoidon avulla vähentää tautiin liittyvien komplikaatioiden vaaraa ja näin mahdollistaa huomattavasti aiempaa pidempi elinaikaennuste.

## MINKÄLAISIA OIREITA POLYSYTEMIA VERAAN LIITTYY?

Osalla potilaista PV on oireeton ja löytyy sattumalta esimerkiksi terveystarkastuksen yhteydessä otetuista verikokeista. Valtaosalta PV diagnosoidaan jonkin oireen tai komplikaation käynnistämien tutkimusten vuoksi. Oireiden arvioidaan liittyvän lisääntyneeseen punasolumassaan ja sen aiheuttamiin muutoksiin verenkierrassa.

Klassinen PV:n aiheuttama muutos ulkonäössä on ihon ja limakalvojen punakkuus. Potilaiden posket ovat punertavat ja silmien sidekalvot usein verestävän punaiset. Nämä muutokset korjaantuvat hoitojen myötä. Yleisimmät taudin oireet ovat päänsärky, yleinen väsymys ja pään raskauden tunne, joita on noin puolella potilaista. Varsin tavallista on myös hankala ihon kutina, jota etenkin lämmin suihku ja saunominen tuntuvat pahentavan. Kolmasosalla potilaista on päänsäryn lisäksi muita neurologisia oireita, kuten näköhäiriöitä, erilaisia puutumis- ja pistelytuntemuksia tai jopa halvausoireita.

Tauti voi aiheuttaa nivelsärkyjä, toisinaan jopa nivelturvotuksia aiheuttavan kihdin. Noin kolmasosalla potilaista on voimakasta hikoilua ja poikkeavaa painonlaskua. Jos tautiin liittyy suurentunut perna, voi tämä aiheuttaa ylävatskipuja.



## MITEN POLYSYTEMIA VERA TODETAAN?

Tavallisesti PV diagnosoidaan potilaan hakeuduttua tutkimuksiin jonkin oireen, esimerkiksi päänsäryn vuoksi. Osalla tauti löytyy mm. kohonneen verenpaineen, aivohalvauksen tai veritulpan yhteydessä tehdyissä verikokeissa, mutta pienellä osalla tauti löytyy sattumalta terveystarkastuksen yhteydessä otetuissa tutkimuksissa.

Verikokeissa tavallisin poikkeavuus on korkea punasolumäärä (erytroosytoosi, B-eryt) ja tähän liittyen myös hemoglobiini (B-Hb) ja hematokriitti (B-Hkr, punasolujen osuus) ovat viitearvoja korkeammat. Lisäksi valkosolujen (B-Leuk) ja verihiutaleiden, trombosyyttien (B-Trom) määrät voivat olla normaalia korkeammalla.

Jatkotutkimusten tarkoitus on selvittää, onko kyseessä primaari vai johonkin muuhun sairauteen liittyvä eli sekundaarinen erytroosytoosi. Esimerkiksi korkeassa vuoristossa oleskelu alentaa veren happiosapainetta, minkä korjaamiseksi elimistö alkaa tuottaa lisää "hapenkuljettajia" eli punasoluja, jolloin kehittyä erytroosytoosi. Tupakoitsijoilla puolestaan on elimistössään häkää, joka aiheuttaa kudosten hapenpuutetta ja tätä kautta myös erytroosytoosia. Tavallisimpia sairauksia, joihin liittyy punasolumäärän lisääntyminen, ovat esimerkiksi pitkäaikaiset keuhkosairaudet, kuten keuhkohtaumatauti (COPD), jotkin synnynnäiset sydänsairaudet ja eräät maksan tai munuaisten kasvaimet. Sekundaarisen erytroosytoosin hoito on perustaudin hoitoa. Tässä kirjoituksessa käsitellään vain primaaria erytroosytoosia eli polysytemia veraa ja sen hoitomahdollisuuksia.

Alkututkimuksiin kuuluvat huolellisen haastattelun ja lääkärin tekemän yleistutkimuksen ohella tavallisesti keuhkojen röntgenkuvaus sekä vatsan ultraäänitutkimus. Täydentävinä laboratorioskokeina otetaan edellä mainittu veren JAK2-mutaatiomääritys ja erytropoietiiniipitoisuus (S-EPO). PV-potilaiden veren EPO-pitoisuudet ovat yleensä viitearvojen alarajalla tai jopa niiden alapuolella. PV-diagnosiin päädytään, jos poikkeavan korkean punasolumäärän lisäksi potilaalla todetaan JAK2- mutaatio ja matala EPO-pitoisuus eikä kuvan-

tamistutkimuksissa ole viitteitä muista sairauksista. Osalla potilaista joudutaan diagnoosin varmentamiseksi ottamaan luuydinnäytteet.

Diagnoosin varmentumisen jälkeen tautia seurataan säännöllisten laboratoriotutkimusten avulla. Kuvantamistutkimukset tai luuydinnäytteet eivät kuulu rutiiniseurantoihin, vaan niitä tehdään vain, jos potilaalle tulee uusia oireita tai taudinkulku muuttuu.

## MIKSI JA MITEN POLYSYTEMIA VERA A HOIDETAAN?

Polysytemia veran hoidon tavoitteena on tautiin liittyvien oireiden lievittäminen ja komplikaatioiden eli verisuonitukosten vaaran sekä verenvuotojen vähentäminen. Tähän pyritään vähentämällä punasolumassaa ja hoitamalla verisuonitukoksiin liittyvät yleiset riskitekijät mahdollisimman hyvin. Toisin kuin muita myeloproliferatiivisia sairauksia, polysytemia veraa tulee aina hoitaa.

### I Tukosriskiä vähentävä lääkitys

Kaikille PV-potilaille aloitetaan heti diagnoosin varmennuttua pieni annoksinen asetyylisalisylihappo-valmiste ("ASA", Asperin®, Primaspan® jne.) ellei siihen ole vasta-aihetta. Lääke estää verihituleiden aggregaatiota eli kokkaroitumista estämällä tromboksaani-A<sub>2</sub>:n aktivoitumisen. Tutkimuksissa on osoitettu ASAn vähentävän PV-potilaiden verisuonitukoksia ja olevan tämän vuoksi erittäin tärkeä lääke. Sitä tulisi käyttää säännöllisesti. Lääke voi aiheuttaa vatsavaivoja tai joillekin jopa anemisoivaa vuotoa mahasuolikanavan limakalvoilta, mutta ASA on pieninä annoksina käytettynä useimmiten hyvin siedetty. Lääke on tehokas ja sillä on sivuvaikutuksensa, vaikka sen saakin apteekista ilman reseptiä.

ASAn käyttö tulee keskeyttää ennen isoja leikkaustoimenpiteitä, joten on tärkeää, että muistat aina mainita lääkärillesi käyttäväsi ASAA. On suositeltavaa, että leikkauksen tekevä lääkäri ja veritaudin hoidosta vastaava lääkäri suunnittelevat yhdessä toimenpiteen vaatimat lääkemutokset.



## **II Punasolumassan vähentämiseen kohdennetut hoidot**

### **1. Venesektiot**

Punasolujen määrää eli punasolumassaa voidaan vähentää joko venesektioilla tai lääkkeillä. Yleensä hoidot aloitetaan venesektioilla eli veren poisottamisella. Toimenpiteen tekee sairaanhoitaja. Venesektio aloitetaan laittamalla neula kyy-närtaipeen laskimoverisuoneen, josta veri virtaa muovis-ta letkua pitkin keruupussiin. Verta poistetaan noin 400 ml kerrallaan. Pienikokoisilta tai sydänsairailta verta poistetaan vähemmän. Toimenpiteeseen kuluu noin 10–15 minuuttia, jonka jälkeen kyy-närtaipeeseen asetetaan napakka sidos. Ke-rätty veri hävitetään. Alkuvaiheessa venesektioita tehdään ti-heämmin, jopa muutaman kerran viikossa. Ylläpitovaiheessa on tavallista tehdä kaksi venesektiota parin viikon välein tai harvemmin B-Hkr-lukeman alentamiseksi.

Venesektioiden myötä elimistöstä poistuu rautaa ja po-tilaille ilmaantuu verenkuvaan raudanpuutteeseen viitaten pienikokoisia punasoluja (matala MCV). Tämä on hoidon toivottu vaikutus eikä PV-potilaan tulisi käyttää koskaan min-käänlaisia rautavalmisteita keskustelematta ensin hoitavan lääkäriänsä kanssa. Rautatablettien käyttö voi PV-potilaalla johtaa nopeaan punasolumassan lisääntymiseen ja aiheut-taa pahimmillaan esimerkiksi aivohalvauksen tai sepelvalti-motautikohtauksen.

### **2. Lääkehoidot punasolumassan vähentämiseksi**

Jos venesektioita joudutaan tekemään kovin usein tai jos niillä ei saavuteta asetettua hoitotavoitetta, voidaan puna-solumassaa vähentää lääkkeillä tai radiofosforihoidolla. Lää-kevaihtoehdot ovat hydroksiurea, interferoni, busulfaani ja viimeisimpänä käyttöön tullut ruksolitinibi.

#### 2.1 Hydroksiurea

Hydroksiurea (Hydrea®, Hydroxyurea®) on solunsalpaajalää-ke, joka otetaan suun kautta 500 mg:n kapseleina. Yli 1 000 mg:n päiväannokset jaetaan kahteen annokseen. Annokset ovat yksilöllisiä. Tärkeää on ottaa lääke säännöllisesti ja tar-

kasti annettujen ohjeiden mukaan. Oikean annostelun ja mahdollisten sivuvaikutusten vuoksi lääkkeen käyttö edellyttää säännöllisiä verikokeiden seurantoja. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat erilaiset mahavaivat, kuten närästys, lievät vatsannipistelyt sekä ripuli. Hoidon alkuvaiheessa joillakin potilaista on lievää huonovointisuutta, joka usein lievittyy itsestään muutaman päivän kuluttua. Hydroksiurea ei yleensä aiheuta oksentelua tai pitkittynyttä pahoinvointia eikä näin ollen edellytä rutiininomaista pahoinvointilääkityksen käyttöä. Joillekin potilaista lääke voi aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, maksa-arvojen nousua, suun limakalvojen haavaumia tai säärihaavoja. Vaikka lääke on solunsalpaaja, se ei aiheuta hiusten lähtöä. Joillakin potilailla hiukset voivat hieman ohentua. Lääkkeeseen on ajoittain yhdistetty lisääntynyt vaara leukemian kehittymiseen. Nykikäsitukseen mukaan riski on vähäinen, jos hydroksiureaan ei yhdistetä muita solunsalpaajahoidoja tai radiofosforihoidoa.



Lääkettä käytetään sekä nuorilla että vanhoilla, mutta raskaana oleville tai raskautta suunnitteleville se ei sovi.

## 2.2 Interferoni

Interferoni on pistoksena annettava lääke, jonka tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Se vähentää kaikkien verisolujen tuotantoa. Lääke ei pitkäaikaisessa käytössä ole lisännyt leukemian kehittymisen vaaraa, mikä on tärkeä asia nuoria potilaita hoidettaessa. Hoito annetaan ihonalaisina pistoksina 2–7 kertaa viikossa. Pistoksiin liittyy etenkin hoidon alkuvaiheessa flunssan kaltaisia yleisoireita, kuten lämmön nousua ja lihassärkyjä sekä väsymystä. Nämä ovat usein hoidettavissa ennen pistosta otetulla esilääkityksellä, joista tavallisin on parasetamoli. Monesti oireet lievittyvät muutaman viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Hoitoon voi liittyä myös hiusten ohenemista tai ihon punoitusta. Joskus voi kehittyä myös kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Joidenkin

potilaiden interferonipistokset joudutaan lopettamaan hankalien sivuvaikutusten, kuten alavireisyyden, masennuksen tai voimakkaiden lihassärkyjen sekä maksa-arvojen nousun vuoksi. Lääkkeen käyttö edellyttää säännöllistä verikokeiden seurantaa.

### 2.3 Busulfaani

Erityisluvulla on saatavissa busulfaania (Myleran®), joka on tablettimuotoinen solunsalpaajalääke. Toisin kuin muita PV:n hoidossa käytettyjä lääkkeitä, busulfaania käytetään vain kuureina, ei koskaan jatkuvana pitkäaikaisena hoitona. Tavallisin kuuri kestää 2–4 viikkoa, ja sen aikana seurataan tarkasti verenkuvaa. Lääke on pitkävaikutteinen, ja sen vaikutus jatkuu vielä lopettamisen jälkeenkin useiden kuukausien ajan. Lääke on hyvin siedetty eikä se aiheuta hiustenlähtöä tai pahoinvointia. Lääke lisää leukemiariskiä, minkä vuoksi sitä ei voi käyttää nuoremmilla potilailla.

### 2.4 Ruksolitinibi

Ruksolitinibi (Jakavi®) on uusin PV-potilaiden hoitoon tullut lääke. Se on Janus- eli JAK-kinaasien JAK1 ja JAK2 selektiivinen estäjä. Ruksolitinibin käyttöaihe on polysytemia veran hoito, jos hydroksiurea-lääkityksellä ei saada riittävää vastetta tai jos potilas ei sivuvaikutusten vuoksi pysty käyttämään hydroksiureaa. Lääkkeen on tutkimuksissa todettu pienentäneen kookasta pernaa, lievittäneen tautiin liittyviä yleisoireita kuten ihon kutinaa ja yöhikoilua sekä vähentäneen tarvetta venesektioihin.

Ruksolitinibia on eri vahvuisina tabletteina, jotka tavallisimmin annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Annos määräytyy veriarvojen perusteella. Ruksolitinibin tavallisimmat sivuvaikutukset ovat päänsärky, huimaus, väsymys ja vatsakivut. Lääke voi aiheuttaa anemiamia ja verihiutaleiden laskua, minkä vuoksi säännölliset verikoekontrollit hoidon aikana ovat tarpeen.

### **3. Radiofosfori**

Vuosikymmeniä käytössä olleeseen radiofosforihoitoon liittyy lisääntynyt vaara leukemian kehittymiseen 8–10 vuoden kuluttua hoidosta. Tämän vuoksi radiofosforihoitoa annetaan nykyisin vain monisairaille, muuten huonokuntoisille tai hyvin iäkkäille potilaille, kun muiden hoitojen käyttöön liittyy ongelmia. Hoito tapahtuu yhden poliklinikkakäynnin yhteydessä, jolloin verenkiertoon ruiskutetaan pieni annos radioaktiivista fosforia. Se hillitsee luuytimen toimintaa ja normalisoi veriarterit valtaosalla potilaista pitkäksi aikaa. Hoito voidaan tarvittaessa toistaa. Hoito on hyvin siedetty ja tehokas.

### **III. Muiden verisuonitukoksille altistavien riskitekijöiden hoito**

PV-potilaiden kaikki yleiset verisuonisairauksien riskitekijät on tärkeä kartoittaa ja pyrkiä hoitamaan ne mahdollisimman hyvin. Ylipaino, hoitamaton verenpainetauti tai sokeritauti sekä epäedulliset kolesteroliarvot lisäävät valtimotukosten vaaraa. Tupakoinnin on osoitettu olevan riskitekijä verisuonitukossairauksissa, joten tupakoinnin lopettamisen tärkeyttä ei voi koskaan painottaa tarpeeksi PV-potilaan riskitekijöitä hoidettaessa. Osan riskitekijöistä voi korjata elämäntapamuutoksilla, mutta usein tarvitaan myös lääkitys, jotta esimerkiksi verenpaine-arterit saadaan normalisoitumaan.

### **IV. Ihon kutinan hoito**

Ihon kutina on monille potilaille varsin hankala oire. Sen lievittämiseksi on kokeiltu mm. allergian hoidossa käytettyjä antihistamiinitabletteja histamiini H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajia (famotidiini, ranitidiini) ja erilaisia mielialalääkkeitä. Osa potilaista hyötyy näistä. Osa saa avun punasolumassaa vähentävästä lääkityksestä, mutta valitettavasti osa potilaista ei saa hyvää helpotusta ihon kutinaansa mistään markkinoilla olevasta valmisteesta.

## MITEN JA MISSÄ POLYSYTEMIA VERAÄ SEURATAAN?

Polysytemia vera -potilaille aloitetaan aina hoito diagnoosin varmennuttua. Tavallisesti alkuvaiheen hoitona ovat ASAn lisäksi venesektiot, joilla tähdätään B-Hkr-arvoon alle 45. Venesektioiden vaihtoehtona ovat lääkehoidot. Polysytemia veraa seurataan säännöllisesti laboratoriotekoin. Rauhallisen vaiheen hoidot ja seuranta voidaan hyvin toteuttaa hematologin ohjeiden mukaisesti joko terveyskeskuksessa tai työterveysshuollossa. Komplisoituneen PV:n hoito kuuluu aina erikoissairaanhoidon. Yhteistyötä tehdään usein hyvin tuloksin niin, että työterveyslääkäri hoitaa esimerkiksi verenpaine- ja sokeriasiat, mutta varsinaisen verisairaudesta hoito on hematologian poliklinikan vastuulla.

On erittäin tärkeää muistaa aina kertoa myös muille hoitaville lääkäreille ja hammaslääkärille verisairaudesta ja sen hoitoon käytetyistä lääkkeistä. Osa tavallisimmista kipulääkkeistä, kuten ibuprofeeni (Burana<sup>®</sup>, Ibuxin<sup>®</sup>) ja ketoprofeeni (Ketorin<sup>®</sup>, Ketomex<sup>®</sup>, Orudis<sup>®</sup>) saattavat lisätä polysytemia vera -potilaiden verenvuotoriskiä. Turvallisempia kipulääkkeitä PV-potilaille ovat parasetamoli ja keskushermoston kautta vaikuttavat vahvat kipulääkkeet. Sairaudesta kertominen on tärkeää myös muissa erityistilanteissa, kuten ennen leikkauksia, jotta kirurgi, anestesia- ja hematologi voivat yhdessä suunnitella tarvittavat lääkemuutokset hyvissä ajoin ennen toimenpidettä.

Nykyisin moni PV-potilas elää säännöllisen hoidon avulla normaalia elämää. Jos havaitsee äkillisiä uusia oireita, kuten raajojen heikkoutta, puhevaikeuksia, hengenahdistusta tai rintakipuja, on hakeuduttava mahdollisimman nopeasti päivystyspoliklinikalle oireiden tarkempaa tutkimusta varten. Ripeästi aloitettu mahdollisten komplikaatioiden hoito usein nopeuttaa toipumista.

# Essentiaalinen trombosytemia

## MIKÄ ON ESSENTIAALINEN TROMBOSYTEMIA?

Trombosyytit eli verihiutaleet ovat verenkierrossa olevia pieniä soluja, joiden tärkein tehtävä on tyrehdyttää verenvuotoja. Trombosytoosilla tarkoitetaan veren normaalia suurempaa trombosyyttien määrää. Lisääntyneitä trombosyyttien määriä nähdään hyvin monissa tiloissa tai sairauksissa ohimenevänä reaktiivisena ilmiönä. Tällaisia tiloja ovat mm. suurten verenvuotojen jälkitilat, infektiot ja tulehdustaudit, vammat, suuret leikkaukset ja raudanpuuteanemia. Luuytimen trombosyyttituotanto on muutoin normaalia, mutta siinä tapahtuu hetkellinen ”ylilyönti”. Toiminnaltaan normaalien trombosyyttien korkeaan määrään ei liity komplikaatioiden tai oireiden vaaraa, vaan mahdolliset oireet johtuvat trombosytoosin aiheuttajasta. Suuresta trombosyyttien määrästä ei tarvitse olla huolissaan. Reilusti yli puolet kaikista trombosytooseista on reaktiivisia ja usein syy veriarvon muutokselle on tiedossa.

Essentiaalinen trombosytemia (ET) on veritauti, joka ilmenee trombosytoosina. Reaktiivisista trombosytooseista poiketen ET:n perusvika on luuytimen trombosyyttejä tuottavassa solukossa. Trombosyyttejä tuotetaan verenkiertoon tarpeettoman paljon eikä trombosyyttien toimintakaan ole täysin normaalia.

## MIKÄ AIHEUTTAA ESSENTIAALISEN TROMBOSYTEMIAN?

Verisolujen tuotanto säädellään hyvin tarkasti elimistön tarpeita vastaavaksi. Reaktiivisten trombosytoosien kaltaisia hetkellisiä ylilyönnejä tapahtuu, mutta säätely palauttaa tilanteen nopeasti tasapainoon. Essentiaalisessa trombosytemiassa trombosyyttien tuotanto on muuttunut itsenäiseksi tai autonomiseksi. Se ei reagoi säätelyjärjestelmän jarrutus-

käskyyn oikealla tavalla. Voimme hyvin ajatella, että solutuotannon jarru on mennyt rikki. Hieman yli puolella ET-potilasta liiallinen trombosyyttien määrä johtuu ns. JAK2-mutaatiosta eli verisoluja tuottavassa solukossa tapahtuneesta pienestä perimäaineksen hankinnaisesta muutoksesta. Kyseessä ei siis ole perinnöllinen tauti. JAK2-mutaatio aiheuttaa edelleen trombosyyttejä tuottavissa soluissa hyvin pienen rakenteellisen muutoksen, joka kuitenkin riittää aiheuttamaan autonomisen trombosyyttien tuotannon. Samanlaisia aktivoivia mutaatiota on todettu muitakin ja tietämys näistä on lisääntynyt merkittävästi viime vuosina. Toiseksi yleisin mutaatio ET:ssa on ns. CALR-mutaatio, joka todetaan noin 25 prosentilla potilaista. Lisäksi pieneltä osalta löytyy MPL-mutaatio. Jäljelle jäävältä noin 20 prosentilta ET-potilaista ei vielä kyetä tunnistamaan taudin tarkkaa solutason syntymekanismia.

Yksittäisen potilaan sairastumisen syytä eli sitä, miksi trombosyyttejä tuottaviin soluihin ilmaantuu jokin toimintaa häiritsevä muutos, ei tunneta. Mikään tekeminen tai tekemättä jättäminen, syöminen, juominen tai muu vastaava yksittäinen syy ei selitä sairastumista. Ei myöskään ole erityisen hyödyllistä pohtia, miksi juuri minä sairastuin, koska vastausta ei voida antaa. Vaikka myeloproliferatiiviset sairaudet eivät ole perinnöllisiä, tiedetään, että joissakin suvuissa on useammilta suvun jäseniltä todettu jokin myeloproliferatiivinen sairaus, joten perimässä saattaa olla jonkinlaisen alttius sairastumiselle. Onkin todennäköistä, että myeloproliferatiiviseen sairauteen sairastuminen edellyttää useita peräkkäisiä tapahtumia, joka lopulta johtaa sairastumisen. Joissakin suvuissa saattaa perimässä olla valmiiksi jokin sairastumisen edellyttämä muutos, mikä lisää taudin vaaraa, mutta sellaiseen ei aiheuta sairastumista.

## KUINKA YLEINEN ESSENTIAALINEN TROMBOSYTEMIA ON?

Aikaisemmin essentiaalista trombosytemiaa pidettiin harvinaisena iäkkäiden sairautena. Mahdollisesti moni ei koskaan edes tiennyt sairastavansa verisairautta. Tauti todettiin vain, jos se aiheutti oireita. Nykyiset automaattiset verenkuva-

laskimet mittaavat aina hemoglobiinin ja valkosolujen lisäksi myös veren trombosyyttien määrän. Todennäköisesti verikoikeitakin otetaan aikaisempaa useammin. Käsitys ET:n yleisyydestä ja sairastumisistä onkin muuttunut. Kansantauti ET ei ole, mutta yhä useammin se todetaan sattumalta oireettomassa vaiheessa aiempaa nuoremmalla iällä. Täysin varmaa tietoa potilaiden määrästä ei kuitenkaan ole. On arveltu, että länsimaissa todetaan vuosittain noin kaksi uutta potilasta 100 000 asukasta kohden. Naiset sairastuvat essentiaaliseen trombosytemiaan jonkin verran useammin kuin miehet. Tautia on havaittu kaikenikäisillä, mutta ilmaantuvuus painottuu vanhempiin ikäluokkiin. Potilaiden keski-ikä diagnoosivaiheessa on 50–60 vuoden vaiheilla. Naisilla saattaa olla toinen ilmaantuvuushuippu alle 40-vuotiaana.

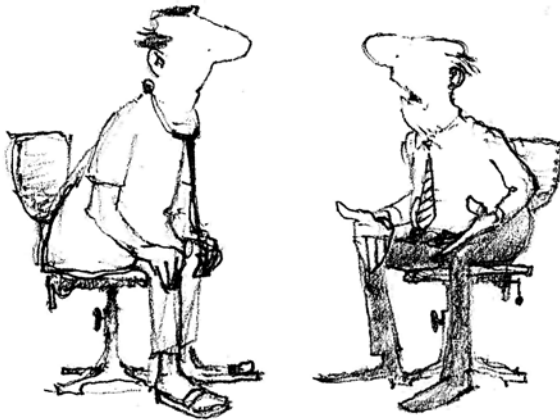
## MITEN ESSENTIAALINEN TROMBOSYTEMIA TODETAAN?

Mikään yksittäinen tutkimus ei ole riittävä varmistamaan ET-diagnoosia, minkä vuoksi vuosien varrella on esitetty apuvälineeksi useita diagnostisia kriteeristöjä. Tärkeintä on erottaa reaktiiviset trombosytoosit essentiaalisesta trombosytemiasta.

Keskeinen diagnostinen kriteeri on pysyvästi koholla olevat veren trombosyyttiarvot. Sairaudet, joihin tiedetään liittyvän reaktiivista trombosytoosia, tulee sulkea pois. Myös muut myeloproliferatiiviset sairaudet eli essentiaalisen trombosytemian sukulaistaudit polysytemia vera, myelofibroosi ja krooninen myeloinen leukemia, tulee sulkea pois, koska niissäkin saattaa esiintyä trombosytoosia. Potilaan yleistutkimuksessa löytyy harvoin mitään poikkeavaa, mutta perna saattaa olla joskus hieman suurentunut, mikä tukee ET:n diagnoosia. Oireiden ja tuntemusten tarkka selvittäminen on tärkeää. Lähikuukausina olleet verenkierron häiriöiksi sopivat oireet tukevat ET:n diagnoosia. Toisaalta muun tyyppiset oireet voivat viitata johonkin reaktiivista trombosytoosia aiheuttavaan sairauteen ja ohjata tutkimuksia oikeaan suuntaan.



Edellä olevia asioita selvitellessä huolellisen haastattelun ja yleistutkimuksen lisäksi tarvitaan yleensä verikokeita, luuydintutkimus ja kuvantamistutkimuksista ainakin vatsan alueen ultraäänitutkimus mm. pernan koon selvittämiseksi. Luuydin on sidekudoksen tukemaa pehmeää kudosta, jossa on runsas verenkierto. Luuydintä on helppo imeä ruiskuun. Luuydinnäytteet otetaan paikallispuudutuksessa ja hyvin suoritettuna näytteenotto ei ole erityisen kivuliasta. Luuytimen ja solujen rakennetta tutkitaan mikroskoopilla pienestä luulieriöstä tehdyistä ohuista leikkeistä tai lasille puristetusta soluvalmisteesta. Lisäksi luuytimen soluja voidaan viljellä ja niiden perimäaineista, DNA:ta, voidaan tutkia erilaisin menetelmin. Lisääntyvällä osalla potilaista on selkeä ET:n varmistava yksittäinen löydös, kuten edellä mainittu JAK2- tai CALR-mutaatio. Diagnoosi voi kuitenkin edelleenkin perustua pelkästään reaktiivisten syiden poissulkuaan ja pysyvään trombosytoosiin.



## MINKÄLAISIA OIREITA JA KOMPLIKAATIOITA ESSENTIAALISEEN TROMBOSYTEMIAAN LIITTYY?

Essentiaalisessa trombosytemiassa trombosyyttejä on verenkierrossa normaalia enemmän, mutta myös niiden toiminta on poikkeavaa. ET:n aiheuttamat oireet ovat pääasiassa verenkierron häiriöitä eli tukos- ja vuoto-oireita. Mekanismia, millä tukokset syntyvät, ei ole kyetty täysin selvittämään, mutta ainakin trombosyyttien tromboksen-A2:n aktivaatio on poikkeavaa aiheuttaen trombosyyttien kokkaroitumistai-pumuksen ja sen seurauksena verisuonitukoksia. Tukoksia on sekä valtimo- että laskimoverenkierrossa. Valtimoverenkierron häiriöt ovat yleisempiä ja vaarallisempia kuin laskimoverenkierron haitat. Infarkteja aiheuttavia tukoksia voi olla mm. aivovaltimoissa tai sydämen verenkierrossa. Laskimotukoksia on kuvattu alaraajojen laskimoiden lisäksi mm. suoliliepeessä, maksassa ja pernassa. Myös keuhkoveritulpan vaara on lisääntynyt. Valtimo- tai laskimotukoksen ilmaantumisen epätyypilliseen paikkaan, kuten yläraajan tai suoliliepeen suoniin, pitäisi aina herättää ajatus ET:n mahdollisuudesta. Suomalaisessa ET:n komplikaatioita selvittävässä tutkimuksessa miehillä oli naisia enemmän valtimotukoksia, mikä saattoi liittyä suomalaisten miesten yleiseen sydän- ja verisuonisairauksien alttiuteen. Essentiaalista trombosytemiaa sairastavien nuorten suomalaisnaisten valtimotukosten riski oli vähäinen, jos muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ei ollut.

ET:lle erityisen tyypillistä on trombosyyttien kokkaroituminen pienissä kapillaarisuonissa ja siitä johtuvat ääreisverenkierron kivut (erytromelalgia). Kipu on tyypiltään polttavaa ja tuntuu muun muassa sormissa tai varpaissa, jotka ovat lämpimät ja punoittavat. Valtimoahtausairauksissa huonosta verenkierrosta johtuvat ääreisverenkierron kipualueet ovat kylmiä ja kalpeita erotuksena ET:n ääreisverenkierron häiriöistä. Myös keskushermoston pienten suonten verenkiertohäiriöt voivat aiheuttaa oireita, kuten päänsärkyä, joka lienee ET-potilaan tavallisin oire. Muita keskushermostope-räisiä oireita ovat näkö- tai kuulohäiriöt tai ns. TIA-kohtauk-

set. TIA-kohtaus on ohimenevä aivoverenkierron häiriö, joka ei suinkaan ole pelkästään vain ET-potilaiden oire. Valtimoverenkierron ahtaumat ovat tavallisin TIA:n aiheuttaja.

ET:n vuoto-oireet ovat harvinaisempia kuin tukokset. Tavallisesti vuototaipumus ilmenee mustelmina, ienvuotoina hampaita harjattaessa ja runsaina kuukautisvuotoina sekä lisääntyneenä vuotona toimenpiteiden yhteydessä. Sairaala-hoitoa vaativia suolistovuotoja tai nenäverenvuotojakin saattaa olla. Vuodot ovat kuitenkin yleensä vähäisempi ongelma kuin tukokset.

Komplikaatioiden vaara on suuri ennen taudin toteamista. Kun ET-diagnoosi on varmistettu ja asianmukainen trombosyyttien toimintaa estävä lääkitys aloitettu, komplikaatioiden vaara vähenee merkittävästi. Trombosyyttimäärä ei korreloi tukosten ilmaantuvuuden kanssa, mikä vaikeuttaa mm. hoitopäätöksiä. Jos veren trombosyyttien määrä nousee kovin korkeaksi, vuotojen määrä lisääntyy.

## MILLOIN JA MITEN ESSENTIAALISTA TROMBOSYTEMIAA HOIDETAAN?

Essentiaalisen trombosytemian hoitovaihtoehdot ovat

- trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet
- trombosyyttien tuotantoa vähentävät lääkkeet.

Keskeisin hoidon tavoite on valtimotukosten estäminen. Hoitopäätöksen tulisi perustua kokonaisvaltaiseen riskiarvioon, jossa otetaan huomioon myös yleiset sydän- ja verisuonisairauksien riskit. Tukosriskiä lisäävät mm. aiempi valtimotukos tai muut ET:n oireet, tupakointi, ylipainoisuus, korkea veren kolesteroliarvo, hoitamaton verenpainetauti ja yli 60-vuoden ikä. Jos valtimotukosriski on matala, hoidoksi saattaa riittää seuranta ja trombosyyttien toimintaa estävä lääkitys. Suuren tukosriskin potilaalle hoidoksi tulee valita trombosyyttien tuotantoa vähentävä lääkitys. Nuorilla potilailla tulisi välttää solunsalpaajahoidoja.

## Trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet

Tärkein trombosyyttien toimintaa estävä lääke on tromboksan-A2:n aktivoitumista estävä **asetyyilisalisyylihappo** (ASA, kauppanimiltään mm. Aspirin®, Disperin® tai Primaspan®). ASA estää tehokkaasti trombosyyttien kokkaroitumisen ja vähentää siten ET-potilaiden valtimotukosten vaaraa. Pieniannoksinen ASA kuuluukin myeloproliferatiivisia sairauksia sairastavien potilaiden peruslääkitykseen, ellei käytölle ole selvää vasta-aihetta. Allergia on tavallisin este ASAn käytölle. Nuorille ja oireettomille potilaille, joilla ei ole muita valtimotukoksien riskitekijöitä, ASA on usein myös ainoa tarvittava lääkitys. Trombosyyttejä alentavaa lääkitystä ei vähäisen tukosriskin potilailla tarvita. ASAn merkittävimmät sivuvaikutukset ovat vuotovaaran lisääntyminen ja mahan ärsytys. ASAa ei pidä käyttää potilailla, joilla on muusta syystä merkittävästi lisääntynyt vuotovaara. ASA tulee tauottaa ennen leikkausta tai vuotovaaraa aiheuttavaa toimenpidettä. ASA-tauon kestoon vaikuttavat arvio toimenpiteen aiheuttamasta vuoto- ja tukosvaarasta. On suositeltavaa, että toimenpiteen tekijä ja hematologi suunnittelevat yhdessä toimenpiteen vaatimat lääkemuuutokset.

CALR-mutaatioon on osoitettu liittyvän JAK2-mutaatiota vähäisempi valtimoverenkierron tukosriski, mikä saattaa vaikuttaa ASAn käyttöön. ASAa ei välttämättä tarvitse käyttää oireettomalla potilaalla, jos mitään muuta valtimotukoksille altistavaa tekijää ei ole.

**Klopidogreeli** on trombosyyttien kokkaroitumista estävä lääke, jonka vaikutus ei välity tromboksan-A2:n aktivaation eston kautta eikä sen tehosta myeloproliferatiivisissa sairauksissa ole osoitusta.



## Trombosyyttien tuotantoa vähentävät lääkkeet

Trombosyyttien tuotantoa vähentävä hoito tulee aloittaa aina viipymättä, jos potilaalla on ollut valtimoverenkierron häiriöitä. Sen sijaan oireettomalle potilaalle pitkäkestoisen hoidon aloittaminen saattaa olla ongelmallista. Huolellinen riskiarvio hoitopäätösten perustaksi on ensiarvoisen tärkeätä jo pelkästään riittävän hoitomotivaation vuoksi.

Trombosyyttejä alentavia hoitoja ovat interferoni, anagrelidi ja solunsalpaajahoidot, joista tavallisimmin käytetään hydroksiureaa. Iäkkäille ja muuten yleissairaille potilaille voidaan hoidoksi harkita radioaktiivista fosforia, joka on helppo kertaluontoinen hoito. Siihen liittyy huomattava sekundaari-leukemian vaara, mikä rajaa sen käyttöä.

**Interferonin** vaikutusmekanismia ei tiedetä, mutta se vähentää tehokkaasti trombosyyttien tuotantoa. Sen käyttöön ei liity leukemian vaaraa, mikä on erittäin arvokasta hoidettaessa nuoria potilaita. Interferoni ei läpäise istukkaa eikä aiheuta sikiövaurioita, joten sitä voi käyttää turvallisesti myös raskauden aikana. Interferoni annostellaan pistoksina ihon alle. Hoito voidaan aloittaa päivittäisinä pistoksina ja, kun haluttu trombosyyttitaso on saavutettu, harventaa annostelu. Tavallisesti käytetty ylläpitoannos on 3 miljoonaa yksikköä 2–3 kertaa viikossa. Hoito on mahdollista aloittaa myös suoraan ylläpitoannoksella, jolloin trombosyyttien tavoitetaso saavutetaan hitaammin. Merkittävin interferonin käyttöä rajoittava tekijä ovat sen lukuisat sivuvaikutukset. Hoidon alkuvaiheessa jokaiseen pistokseen liittyy flunssan kaltaisia yleisoireita, mutta ne ovat hallittavissa oireenmukaisella lääkityksellä. Lisäksi parin viikon käytön jälkeen oireet yleensä väistyvät. Pitkäaikaisen käytön kannalta merkittävämpi ongelma on interferonin aiheuttama alavireisyys ja jopa syvä masennus. Muita interferonin haittavaikutuksia ovat hiusten lähtö, kutina ja ihon punoitus. Myös harvinaisempia haittoja kuten kilpirauhasen vajaatoiminta on kuvattu. Noin 15–20 prosenttia potilaista keskeyttää interferonihoidon sivuvaikutusten vuoksi. Kaikesta huolimatta interferoni on nuorten ET-potilaiden ensisijainen trombosyyttejä alentava lääkitys ja valtaosalle potilaista lääkkeen käyttöön ei liity ongelmia tai haitat ovat hyvin siedettyjä.

**Anagrelidi** on lääke, joka kehitettiin alun perin estämään trombosyyttien kokkaroitumista, mutta sen todettiin jo selvästi pienemmällä annoksella alentavan veren trombosyyttien määrä. Anagrelidi ei ole solunsalpaaja. Sen vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta tiedetään, että se pienentää luuytimessä olevien trombosyyttejä tuottavien solujen kookoa. Lääke otetaan suun kautta ja yleensä kahtena annoksena vuorokaudessa. Hoito aloitetaan pienellä annostuksella, jota nostetaan vastetta seuraten. Toivottu vaste saavutetaan noin kahden kuukauden hoidolla ja lääke tehoaa noin 70 prosentille potilaista. Tavallisimmat sivuvaikutukset ovat päänsärky, pahoinvointi ja ripuli. Anagrelidi aiheuttaa pulsusin nousua lähes kaikille ja noin 20 prosentille turvotuksia. Lääkettä ei suositella sydämen vajaatoimintaa sairastaville. Anagrelidi saattaa lisätä luuytimen sidekudosta eli potilaille kehittyä myelofibroosi ja yksittäisillä potilailla on kuvattu fibroosin muodostumista keuhkoihin. Luuytimen fibrotisoinnin vaara on vähentänyt anagrelidin käyttöä USA:ssa. Anagrelidi läpäisee istukan ja aiheuttaa sikiölle trombosytopeniaa, joten sitä ei saa käyttää raskauden aikana.

**Hydroksiurea** on solunsalpaajahoito, joka soveltuu hyvin ET-potilaiden hoitoon. Se aiheuttaa leukemiaa tai muita pahanlaatuisia sairauksia selvästi harvemmin kuin useimmat muut solunsalpaajahoidot tai radioaktiivinen fosfori. Lääke otetaan suun kautta päivittäin. Hoito tehoaa nopeasti, mutta lääkityksen lopettamisen jälkeen teho menetetään nopeasti. Hydroksiurea on hyvin siedetty solunsalpaaja, joka ei aiheuta pahoinvointisuutta eikä hiusten lähtöä. Sivuvaikutuksia kokee noin kolmannes potilaista. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat mahakivut sekä ripuli ja pidempään lääkettä käyttäneillä suun limakalvon haavaumat ja säärihaavat. Hydroksiurean aiheuttamat säärihaavat paranevat vasta, kun hoito tautotetaan. Hydroksiureaa voidaan käyttää tilapäisenä lääkityksenä, kun esimerkiksi toimenpiteen tai leikkauksen vuoksi trombosyyttien määrää halutaan vähentää. Samaan hydroksiureaa käytetään, jos veren trombosyyttien määrä pitää normalisoida nopeasti. Hydroksiurea aiheuttaa sikiövaurioita, joten sitä ei saa käyttää raskauden aikana. Se tulee lopettaa hyvissä ajoin ennen raskauden alkamista.

## Muut verisuonitukosten riskitekijät

ET:n diagnostisten selvittelyjen ohessa tulee aina selvittää kokonaisvaltaisesti tukoksille altistavat yleiset tekijät. Ylipainoisuus, hoitamaton tyyppin 2 diabetes, hoitamaton verenpainetauti, epäedulliset veren rasva-arvot ja tupakointi lisäävät valtimotukosten vaaraa. Varsinaisen ET-hoidon ohessa myös näihin tulisi vaikuttaa joko elämäntapamuutoksilla tai lääkityksellä.

## Verisuonitukosten hoito

Akuutissa vaiheessa verisuonitukokset hoidetaan tavalliseen tapaan verenohennus- eli antikoagulanttihoidilla (hepariini, varfariini). Pelkän antikoagulanttihoidon tulos saattaa kuitenkin olla riittämätön, joten oheen on aina aloitettava trombosyyttejä alentava lääkitys. Samanaikainen ASA ja antikoagulanttahoito lisäävät vuotovaaraa, mutta pienellä annoksella ASA:n liittämistä hoitoon voidaan harkita. Ääreisverenkierron kipuoireisiin antikoagulantit eivät tehoa, vaan oikea hoito on ASA.



## RASKAUS JA ESSENTIAALINEN TROMBOSYTEMIA

Essentiaalinen trombosytemia todetaan joskus hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. ET ei ole este lasten hankkimiselle, mutta ET-potilaiden raskauksiin liittyy keskimääräistä enemmän ongelmia. Tavallisin komplikaatio on alkuraskauden keskenmeno, joskin keskenmenon vaara on lisääntynyt koko raskauden ajan. Myös muiden raskausongelmien, kuten raskausmyrkytyksen ja sikiön kasvuhäiriöiden vaara on lisääntynyt. Ongelmat johtuvat istukan verenkiertohäiriöistä, joiden taustalla on todennäköisesti trombosyyttien kokkaroituminen. Raskausaikaiset ongelmat eivät ole suoraan ennakoitavissa raskautta edeltävän taudinkuvan perusteella. Oireettomuus ennen raskautta ei takaa ongelmatonta raskautta. ET:n hoito vähentää raskauteen liittyviä riskejä. Pieniannoksinen ASA estää trombosyyttien kokkaroitumisen ja vähentää siten raskauskomplikaatioita varsin tehokkaasti. ASA tulee lopettaa noin viikkoa ennen laskettua aikaa, koska se saattaa lisätä synnytyksen vuotovaara. Tarvittaessa ASA-hoitoon voidaan liittää interferonihoito. Interferonia on käytetty ongelmitta raskauden aikana. Sen erittymistä äidinmaitoon ei ole selvitetty, joten imetystä ei interferonihoidon aikana suositella. Anagrelidiä ei saa käyttää raskauden aikana, koska se läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sikiölle trombosytopenian.

## ENNUSTE

Essentiaalista trombosytemiaa sairastavien ennuste on hyvä. Odotettavissa oleva elin-aika ei poikkea verrokki- väestön elin-aikaennusteesta. Leukemian puhkeaminen on harvinaista ja se liitetään poikkeuksetta käytettyihin hoitoihin. Joillakin yksittäisillä potilailla tauti saattaa muuntua myelofibroosiksi.



# Myelofibroosi

## MIKÄ ON MYELOFIBROOSI?

Myelofibroosissa (MF) luuydin täyttyy sidekudoksella ja luuytimen verta muodostava kudos vähenee. MF on harvinainen sairaus, jonka ilmaantuvuus on noin yksi uusi potilas 100 000 aikuista kohden vuodessa. Potilaiden keski-ikä on diagnoosivaiheessa noin 65 vuotta ja noin 25 prosenttia on alle 55-vuotiaita. Sairauden aikana luuytimeen kertyy ylimäärin sidekudosta, jolloin verta muodostavalle kudokselle on liian vähän tilaa. Verenmuodostus alkaa siirtyä pernaan ja maksaan. Verenmuodostuksen siirtyminen pernaan johtaa sen voimakkaaseen koon kasvuun.

## MIKÄ AIHEUTTAA MYELOFIBROOSIN?

Taudin kehittymisen käynnistävä tekijää ei tunneta. Luuytimessä olevissa verihiiutaleiden eli trombosyyttien esiasteissa, megakaryosyyteissä, tapahtuu epänormaalia lisääntymistä. Ne erittävät välittäjäaineita (esimerkiksi sytokiinit), joiden ylimäärä johtaa ytimen sidekudoksen epänormaaliin lisääntymiseen. Puolelta potilaista löytyy muutos JAK2-geenissä (ns. pistemutaatio). Tällä on merkitystä taudin kehittymisessä. JAK2-geenistä kerrotaan kappaleessa ”Mikä aiheuttaa trombosytemian”. Kalretikuliini (CALR) löytyy suurelta osalta JAK2-negatiivisista. Kolmas mahdollinen löydös on MPL (4–10 prosenttia potilaista). Pieni osa potilaista on edellä mainittujen kolmen suhteen negatiivisia. Mutaation tarkka ennusteellinen merkitys on vielä auki. Tauti voi ilmentyä suoraan myelofibroosina tai kehittyä vuosien kuluessa polysytemia veran tai essentiaalisen trombosytemian kautta.

## MYELOFIBROOSIN OIREET

Myelofibroosin oireet riippuvat taudin vaikeusasteesta. Ensimmäisiä oireita ovat usein anemiaan liittyvät oireet ja pernan kasvun aiheuttama täyteläisyyden tunne vatsassa. Yleisoireina voi esiintyä lisääntyneitä hikoilua, lämmön nousua tai laihtumista sekä yleistä riutuneisuutta, mutta näitä esiintyy usein vasta pidemmälle edenneessä taudissa. Taudin edettyä potilas usein näivetty ja suurentunut perna täyttää vatsaontelon. Anemia on monesti vaikea-asteinen ja mustelmia ilmaantuu herkästi, koska verihiutaletaso on usein normaalia matalampi.

## MITEN MYELOFIBROOSI TODETAAN?

Diagnoosi perustuu luuytimen koepalaan (trepanaationäyte), jossa nähdään sidekudossäikeiden määrän eriasteinen lisääntyminen ja usein niukka verisolutuotanto. Luuydinäytteestä tai verestä tehdään kromosomitutkimus, jolla suljetaan pois muita sairauksia. Verenkuva on hyvin vaihteleva. Siinä voi olla anemiaa ja/tai verihiutaleiden määrän laskua tai nousua ja/tai valkosolumäärän laskua tai nousua. Valkosolujen erittelylaskenta vetää vahvasti nuoruusmuotoihin päin eli veressä näkyy nuoria valkosoluja ja valkosolujen esiasteita, joita veressä ei normaalisti ole (ns. leukoerytroblastinen verenkuva). JAK2-geenitesti on noin puolella potilaista positiivinen ja nykyään tutkitaan yleensä minimissä tämä lisäksi kalretikuliini. Pernal ja maksan koko arvioidaan ultraäänitutkimuksella.

Luuytimen sidekudosmäärä voi lisääntyä myös esimerkiksi tietyissä imusolmukeesyövissä, karvasoluleukemiassa ja sidekudossairauksissa, joten näiden poissulku kuuluu alkudiagnostiikkaan. Ennusteluokittelun avulla MF voidaan jakaa matalan ja suuren riskin tautiin. Suurin osa potilaista kuuluu ns. matalan riskin ryhmään, jolloin odotettavissa oleva elinika on yleensä yli kymmenen vuotta.

## MILLOIN JA MITEN MYELOFIBROOSIA HOIDETAAN?

Suurimmalla osalla potilaista hoito on oireenmukaista. Nuorilla, alle 65–70-vuotiailla arvioidaan allogeenisen kantasolujensiirron mahdollisuus, koska tämä on ainoa parantava hoitomuoto. Kantasolujensiirto ei ole riskitön toimenpide, ja tauti voi joskus uusia kantasolujensiirron jälkeen. Pitkäaikaiselvytyjiä on eri tutkimusten mukaan noin 40–50 prosenttia siirtohoidetuista potilaista. MF:n peruslääke on **hydroksiurea** (Hydrea®), joka yhdistetään usein kortikosteroidihoitoon ("kortisonihoitoon"). Lääkityksellä pyritään hidastamaan pernan koon kasvua sekä estämään valkosolujen ja verihiutaleiden määrän liian voimakasta nousua. Anemian vaikeutumisen saattaa estää hydroksiurean käytön. Hoidon teho on muutenkin varsin rajallinen, ja joskus suureen pernaan joudutaan antamaan sädehoitoa. Sädehoidon teho on usein vaatimaton ja varsin lyhytaikainen (yleensä muutama kuukausi), mutta sädehoito saattaa helpottaa hetkellisesti vatsan paineoireita. Pernal poisto on suuri ja riskialtis toimenpide. Jos verisolujen pääasiallinen tuotantopaikka on ollut perna ja se poistetaan, verenmuodostus voi siirtyä esimerkiksi maksaan, jolloin tämän koko alkaa nopeasti kasvaa.

Punasolutuotannon vähyys johtaa anemiaan, jota voidaan punasolusiirtojen lisäksi yrittää hoitaa esimerkiksi **talidomidilla**, **danatsolilla** tai **erytropoietiinihormonilla**. Hoidot valitaan yksilöllisesti. Anemian lääkkeellinen hoito tulisi aloittaa riittävän ajoissa. Suosituksissa hemoglobiiniraja vaihtelee, mutta sen alittaessa 110–100 g/l olisi hyvä päättää, yritetäänkö lääkkeellistä hoitoa. Ensin tulee kuitenkin sulkea pois muut anemian syyt, kuten raudan, B12-vitamiinin ja foolihapon puutos sekä verenvuoto. Androgeeneista (miessukupuolihormoni) danatsolia on käytetty varsin paljon anemian hoidossa. Tutkimuksissa jopa 40 prosentilla potilaista on saatu suotuisa hoitovaste annoksella 400–600 mg/vrk. Hemoglobiinin nousu tulee yleensä hitaasti, 3–6 kuukauden kuluessa. Maksa-arvoja seurataan säännöllisesti. Pernal seudun kipeytyminen hoidon aikana voi olla merkki alkavasta pernan koon kasvusta, jolloin lääke joudutaan lopettamaan.

**Punasolukasvutekijähormonihoitoa** (erytropoietiini, ”EPO”) voidaan kokeilla, jos seerumin hormonipitoisuus on matala (<125–250 U/l) suhteessa hemoglobiinitasoon. Hoidossa käytetään kohtuullisen suurta annosta ja sitä jatketaan usean kuukauden ajan, koska teho tulee hitaasti. Joskus EPO:n yhdistäminen talidomidiin parantaa vastetta. Tutkimusten mukaan jopa kolmasosa potilaista hyötyy hoidosta. Pernan koko saattaa kasvaa erytropoieettihoidon aikana punasolutuotannon lisääntymisen vuoksi. Talidomidi (päiväannos noin 50 mg) yksinään tai yhdistettynä kortikosteroidiin on tehokas hoito joillekin potilaille. Hoitovasteen saavuttaminen voi tälläkin lääkkeellä kestää usean kuukauden ajan. Lääkkeen tavallisin sivuvaikutus on ummetus ja hitaasti kehittyvä ääreishermoston toiminnan vaurioituminen, jolloin raajojen ääreisosat saattavat pistellä ja puutua (neuropatia).

Markkinoille on tullut vuonna 2012 ensimmäinen **JAK-estäjä** (ruxolitinibi) ja muita vastaavia lääkkeitä ei vuoteen 2017 ole vielä tullut markkinoille. Lääke on tehokas, vaikka potilas olisi JAK2 negatiivinen. Tällä lääkkeellä voidaan hoitaa riuduttavia yleisoireita ja pienentää pernan kokoa. Nykytietämyksen mukaan lääkkeellä ei ole vaikutusta itse perustautiin eli sidekudoksen määrään luuytimessä. Ruxolitinibi-hoidon aikana potilaiden yleisoireet vähenevät varsin nopeasti ja yleensä jo ensimmäisen kuukauden aikana perna alkaa pienentyä. Hoito tehoaa eri tutkimusten mukaan noin puolelle potilaista. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat anemia ja verihiiutalepitoisuuden lasku. Lääkkeellä on erityiskorvattavuus erityisindikaatioin. Suureen pernaan liittyy yleisoiroiden lisäksi myös verenkiertohäiriön riski (pernainfarkti tai pernan sisäinen vuoto). Näihin vaikuttavat lääkkeet sovitaan hoitavan lääkärin kanssa tilanteen mukaan.

## POTILAAN SEURANTA

Myelofibroosidiagnoosi tehdään pääsääntöisesti sisätautien tai hematologian poliklinikalla, jossa suunnitellaan myös mahdollinen hoito ja seurantapaikka. Osaa potilaista ei tarvitse lainkaan hoitaa, vaan seuranta riittää. Suuri osa potilasta voidaan hoitaa annettuja ohjeita noudattaen omassa terveyskeskuksessa. Seurantaan kuuluvat säännölliset käynnit lääkärin vastaanotolla sovittavan yksilöllisen suunnitelman mukaan, yleensä muutaman kuukauden välein. Käyntien yhteydessä erityishuomio on yleisvoimien ja yleisoireiden lisäksi pernan koossa. Veriarvoja seurataan säännöllisesti ja infektiot hoidetaan huolellisesti. Jos verihütaletaso on alle 100, potilaan mahdollinen särkylääkitys tarkistetaan. Madaltuneen verihütaletason aikana ainoastaan tietyt särkylääkkeet, esimerkiksi parasetamoli ja tramadoli, ovat sallittuja. Kaikki tavalliset särkylääkkeet ovat kiellettyjä, koska ne huonontavat verihütaletaiden toimintaa ja lisäävät siten vuotoriskiä.

## ENNUSTE

Potilaiden ennuste on vaihteleva. Keskimääräinen elinaika diagnoosista on noin 3–5 vuotta, mutta osalla potilaista tauti on hyvin rauhallinen ja etenee erittäin hitaasti. Potilaat menehtyvät yleensä infektiin tai vuotoon. Pienellä osalla potilaista tauti muuttuu akuutiksi leukemiaksi.

## Mistä ja miten saan apua?

Suomen Syöpäpotilaat ry on perustanut myeloproliferatiivisia sairauksia sairastavien potilaiden vertaisverkoston. Verkoston tarkoituksena on jakaa tietoa ja antaa mahdollisuus vertaisuuteen. Verkosto toimii pääasiassa Facebookissa.



<https://www.facebook.com/groups/myeloproliferatiiviset/>

Tietoa verkostoista saa: [www.syopapotilaat.fi/verkostot](http://www.syopapotilaat.fi/verkostot), sähköpostitse osoitteesta [info@syopapotilaat.fi](mailto:info@syopapotilaat.fi) sekä puhelimitse numerosta 044 515 7517.

Koko potilasopasvalikoimamme löydät osoitteesta [www.syopapotilaat.fi/potilasoppaat](http://www.syopapotilaat.fi/potilasoppaat).

Suomen Syöpäpotilaat ry on myös kansainvälisen MPN Advocates Networkin ([www.mpn-advocates.net](http://www.mpn-advocates.net)) jäsen.

Suomessa toimii alueellisia syöpäyhdistyksiä, joiden palvelut ovat käytettävissä.

### **Yhteystiedot**

#### **Suomen Syöpäpotilaat ry**

[www.syopapotilaat.fi](http://www.syopapotilaat.fi)

#### **Suomen Syöpäyhdistys**

[www.kaikkisyovasta.fi](http://www.kaikkisyovasta.fi)

#### **Syöpäneuvonta**

puhelin 0800 19414

ma ja to klo 10–18

ti – pe klo 10–15

[neuvonta@cancer.fi](mailto:neuvonta@cancer.fi)

## SANASTOA:

<b>Anemia</b>	normaalia matalampi hemoglobiinitaso
<b>Erytropoietiini, EPO</b>	punasolutuotantoa säätelevä hormoni
<b>Erytroosytoosi</b>	punasolujen normaalia suurempi määrä verenkierrossa
<b>Essentiaalinen trombosytemia, ET</b>	verisairaus, jossa ylivilkas luuydin tuottaa liikaa verihiutaleita
<b>JAK2-mutaatio</b>	perimäaineen hankinnainen muutos, joka aiheuttaa liiallisen verisolutuotannon
<b>Leukosytoosi</b>	valkosolujen normaalia suurempi määrä verenkierrossa
<b>Leukosyytti</b>	valkosolu
<b>Myelofibroosi, MF</b>	verisairaus, jossa luuytimeen kertyy sidekudosta
<b>Polysytemia vera, PV</b>	verisairaus, jossa ylivilkas luuydin tuottaa liikaa punasoluja
<b>Solunsalpaaja</b>	luuytimen toimintaa jarruttava lääke
<b>Sternaalipunktio</b>	luuydinnäyte
<b>TIA</b>	lyhytkestoinen aivoverenkierron häiriö
<b>Tromboosi</b>	valtimo- tai laskimoverenkierron tukos
<b>Trombosytoosi</b>	trombosyyttien normaalia suurempi määrä verenkierrossa
<b>Trombosyytti</b>	verihiutale
<b>Valkosolu</b>	leukosyytti
<b>Venesektio</b>	veren poistaminen
<b>Verenkuva</b>	verisoluarvot
<b>Verihiutale</b>	trombosyytti



Suomen Syöpäpotilaat - Cancerpatienterna i Finland ry

[www.syopapotilaat.fi](http://www.syopapotilaat.fi)

Oppaiden toteutusta ovat tukeneet:

