

Primær Myelofibrose (PMF)

Vejledning for diagnostik, monitorering og behandling

Indholdsfortegnelse

Definition	2
Forekomst	2
Prognostisering	3
Diagnostiske kriterier (WHO 2008)	5
Primær udredning ved mistanke om myeloproliferativ cancer	6
Behandling af PMF omfatter flg. behandlingsmodaliteter, og gælder også for post-PV-MF og post-ET-MF	7
Graviditet og MF	16
Monitorering	16
Klinisk Database (Danske Regioner)	17
Tværfaglige opgaver vedr. MPN-patienter på hæmatologisk afdeling	17
Lægefaglige opgaver vedr. MPN patienter i primær sektor	17
Referencer	18

På hver side er i nederste højre hjørne en sort boks. Ved at *klikke* på den kommer denne side med indholdsfortegnelse frem igen.



Definition

Primær myelofibrose (PMF) hører til de Philadelphia-kromosom negative, kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN). PMF er karakteriseret ved tiltagende bindevævsdannelse i knoglemarven, ledsaget af ekstramedullær hæmopoiese hovedsageligt i milt og lever. I omkring halvdelen af tilfældene kan JAK2-mutationen påvises. PMF udvikler sig klinisk med tiltagende knoglemarvssvigt og tiltagende hepato-splenomegali, i nogle tilfælde ekstremt.

Essentiel trombocytose (ET) og polycytæmia vera (PV) kan udvikle sig tilsvarende med tiltagende marv-fibrose. Post-ET-MF og post-PV-MF kan ikke fænotypisk skelnes fra PMF. Disse to tilstande kan alene klassificeres som sådan ved tidligere erkendt ET eller PV fase. Post-PV og –ET MF omhandles i denne retningslinje.

PMF og ”akut panmyelose med myelofibrose” (tidligere kendt som akut myelofibrose) er to forskellige sygdomme. Den sidstnævnte klassificeres under akut myeloid leukæmi.

Forekomst

Der diagnosticeres ca. 60 ny tilfælde om året, median alder ca. 60 år med ligelig kønsfordeling.

Klinik:

- ✓ Hypermetabole symptomer (træthed, nattesved, vægttab, subfebrilia)
- ✓ Trykgener ved splenomegali (tidlig mæthedsfornemmelse, smerter, miltinfarkt, pollakisuri, evt. ændret afføringsmønster med diare/obstipation).
- ✓ Anæmi (anæmigenerende mekanismer: jernmangel, folinsyremangel, vitamin B12-mangel, kronisk inflammation, marv-fortrængning pga. marvfibrosen, splenisk *pooling* og *sequestrering*, hyperhæmolyse, hæmodilution og evt nyresygdom).
- ✓ Recidiverende infektion (især ved neutropeni).

- ✓ Blødningstendens (på grund af kvalitative trombocytdedefekter, især ved udtalt trombocytose med trombocytal $> 1000-1500 \times 10^9/L$ og erhvervet hæmofili (erhvervet von Willebrand sygdom) (ved hyperproliferativ PMF), og ved fremskreden sygdom som følge af trombocytopeni).
- ✓ Mikrocirkulatoriske forstyrrelser (erythromelalgi, akroparæstesier og tromboemboliske komplikationer).
- ✓ Hyperurikæmi.
- ✓ Hudkløe.
- ✓ Portal hypertension (hyperkinetisk portalflow som led i splenomegali). Ascites (portal hypertension, præ- og posthepatisk trombosering, ekstramedullær hæmatopoiese, obs. kronisk infektion)
- ✓ Symptomer fra lever (hepatomegali på grund af ekstramedullær hæmatopoiese).
- ✓ Lungesyntomer (dyspnø, hoste, hæmoptyse - ud over anæmi overveje lungeembolier og ekstramedullær hæmatopoiese). Der kan udvikles fibrosedannelse i lungerne medførende pulmonal hypertension.
- ✓ Knoglesygdom (smerter optræder ved leukæmisk transformation. Osteoporose/peni optræder. Osteosclerose ses hos ca, 20 %).
- ✓ Konkomitant kardiovaskulær sygdom, hvorfor opmærksomhed for hypertension, aterosklerose, hyperkolesterolæmi
- ✓ Transformation til akut leukæmi sker hos 20 – 30 % af patienter med PMF.

Prognostisering

International Prognostic Scoring System (IPSS)

IPSS blev introduceret af ”The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment” i 2009. IPSS benyttes ved risiko-stratificering på diagnosetidspunktet. Patienter indeles herved i 4 prognositske grupper: low risk, intermediate-1 (Int-1), intermediate-2 (Int-2), og high risk, baseret på 5 risiko-faktorer, se tabel 1+2.

Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) and DIPSS plus

IPSS er blevet modificeret til den dynamiske IPSS (DIPSS – tabel 1+2), der kan benyttes på ethvert tidspunkt i sygdomsforløbet. DIPSS er også blevet videre opgraderet til den såkaldte DIPSS Plus ved inkorporering af yderligere 3 uafhængige risikofaktorer (thrombocytal, erythrocyt-transfusionsbehov og karyotype), se tabel 3. I DIPSS plus opdeles således i low risk (0 risikofaktorer), intermediate 1 (1 risikofaktor), intermediate 2 (2-3 risikofaktorer) og high risk (4-6 risikofaktorer) ved at addere pointene fra DIPSS med hver af de 3 risikofaktorer (thrombocytal, erythrocyt-transfusionsbehov og karyotype.) Totalt maksimalt 6 point. (Tabel 4).

Tabel 1: Prognostiske faktorer i IPSS, DIPSS og DIPSS-plus. Se tabel 3 for DIPSS-plus score-beregning

Risikofaktor	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
Alder > 65 år	1	1	X
Hypermetabole symptomer (træthed, utilsigtet væggtab, nattesved, subfebrilia (non-infektøst))	1	1	X
Hæmoglobin < 6.2 mol/l	1	2	X
Leukocytal $\geq 25 \times 10^9/l$	1	1	X
Blastprocent ≥ 1	1	1	X
Trombocytal < $100 \times 10^9/l$			X
Erythrocyt-transfusionsbehov			X
Infavorabel karyotype			X

Tabel 2: Risikogrupper og median overlevelse i IPSS og DIPSS

Risikogruppe	Antal IPSS risikofaktorer	Median overlevelse (måned)	Antal DIPSS risikofaktorer	Median overlevelse (måned)
Low-risk	0	135	0	Ikke nået
Intermediate risk-1	1	95	1-2	170,4
Intermediate risk-2	2	48	3-4	48
High-risk	≥ 3	27	≥ 4	18

Tabel 3: Prognostiske faktorer i DIPSS-plus

Risikofaktor	DIPSS-plus
DIPSS low risk	0
DIPSS int-1 risk	1
DIPSS int-2 risk	2
DIPSS high risk	3
Trombocytal < $100 \times 10^9/l$	1
Erythrocyt-transfusionsbehov	1
Infavorabel karyotype	1

Tabel 4: Risikogrupper i DIPSS-Plus og median overlevelse

Risikogruppe	Median overlevelse (måned)
Low risk	185
Int-1 risk	78
Int-2 risk	35
High risk	16

Diagnostiske kriterier (WHO 2008)

Diagnosen stilles ved tilstedeværelse af alle tre *major* kriterier og to *minor* kriterier.

Major kriterier

- Knoglemarv med megakaryocytproliferation og retikulin/kollagen fibrose evt. ved manglende fibrose da granulocythyperproliferation og reduceret erythropoiese.
- Ingen tegn på PV, kronisk myeloid leukæmi, myelodysplasi eller anden myeloid sygdom
- Klonal markør
 - JAK2-positivitet *eller*
 - fund af anden klonal markør *eller*
 - sikkerhed for fravær af reaktiv myelofibrose (reaktiv til inflammatorisk eller anden neoplastisk sygdom)

Minor kriterier

1. Leukoerytroblastose
2. LDH-forhøjelse
3. Anæmi
4. Palpabel splenomegali



Primær udredning ved mistanke om myeloproliferativ cancer

Udredningen for PMF bør være identisk med udredning for de kroniske myeloproliferative neoplasier, ET og PV.

Undersøgelser ved mistanke om PMF

Almindelig klinisk anamnese og obj. undersøgelse, herunder vurdering af almentilstand og tidligere og aktuelle komorbide tilstande: anden cancer, kardiovaskulære, inflammatoriske (bindevævssygdomme og autoimmune), DM, hyperkolesterolæmi, osteoporose, KRAM-faktorer, og familiær forekomst af MPN. Organomegali registreres ved palpation.

Obligatoriske undersøgelser

- Røntgen af thorax
- EKG
- Knoglemarvsbiopsi (morfologisk undersøgelse + kromosomanalyse)
- Blodprøver: B-Hæmoglobin (Hb), hæmatokrit, MCV, -leukocytal inkl. differentialtælling, -thrombocytal, p-ferritin, -folat, -cobalamin, -q-PCR *JAK2V617*-mutationsanalyse, p-Epo, -ALAT, -LDH, -basisk phosphatase, -bilirubin, -koag 2,7,10, -albumin, -urat, -Na, -K, -creatinin, -creatinin-clearance, -blodsukker, -homocystein, -methylmaleonat, -HbA1c, -25-hydroxy-vitaminD, -calcium, -phosphat, -magnesium, -TSH, -kolesterol-profil, -triglycerider, -CRP, og urin ABS.

Anbefales på klinisk indikation (individuel vurdering)

- EKKO kardiografi (ved hypertension, hjertesvigt)
- CT-scanning af thorax (klinisk mistanke om lungeemboli)
- UL af abdomen, evt. inklusive Doppler-teknik, med henblik på vurdering af miltstørrelse samt evt. subklinisk portåretrombose/levervenetrombose og anden patologi
- Erytrocyt- og plasmavolumenbestemmelse kan overvejes på patienter henvist med diagnosen MF + splenomegali + normal eller moderat nedsat Hb-koncentration (> 6 mmol/l hos kvinder og > 7 mmol/l hos mænd) og som er

JAK2V617-positive, idet en del af disse patienter herefter kan vise sig at have et ekspanderet erythrocyt- og plasma volumen og således PV.

- HIV, Hepatitis B og C status på blodprøve, ved indikation for immunosuppressiv behandling
- PCR-undersøgelse på blod for mutation i exon9 i calreticulin for patienter med JAK2 wildtype, evt MPL.

Behandling af PMF omfatter flg. behandlingsmodaliteter, og gælder også for post-PV-MF og post-ET-MF

Generel behandling ved MF

- Livsstils faktorer
- Individuel tilpasset orientering og vejledning til patienten vedrørende rygning, sukkersyge, overvægt og motion. Den individuelle vejledning og monitorering af trombose disponerende faktorer omfatter også følgende.

Tromboseprofylakse

Tromboseprofylakse er indiceret generelt ved MPN og ved tidligere iskæmisk episode (især sandsynlig tidsmæssig relation til PMF), generelt ved PMF med trombocytantal over $75-100 \times 10^9/l$ og ved kendt arvelig trombose disponerende tilstand (faktor V Leiden mutation .m.fl.).

Tromboseprofylakse er kontraindiceret ved meget højt trombocytantal, typisk fire-cifret og med klinisk erhvervet hæmofili som følge af forbrug af von Willebrand faktor og udtalt blødningstendens – indtil trombocytallet er reduceret til under 1000 – 1200 ved cytoreduktiv behandling, eller hvis patienten har blødningssymptomer på grund af trombocytopeni eller en medfødt blødersygdom.

Tromboseprofylakse gives som acetylsalicyl syre (ASA), 75 mg x 1 (tablet hjerdyl, med tilskud ved MPN). Hvis patienten ikke tåler ASA kan vælges persantin eller clodipogrel, hvis tromboseprofylakse findes indiceret. Der foreligger ikke evidensbaseret viden for 2. valg efter ASA, og heller ikke for anden tablet behandling, f.eks. med faktor X inhibitorer.

Har patienten tidligere haft apopleksi, AMI, lungeemboli, levervenetrombose eller anden iskæmisk episode kan igangværende behandling herfor, f.eks. med clodipogrel (75 mg x 1) eller marevan, fortsættes, hvis ikke PMF tilstanden med en tiltagende eller svær trombopeni øger risiko for (blødnings-) komplikationer herved. Kontrol af blodprop forebyggende behandling følger vedr marevan dosering rutinemæssig INR herfor og individuelt niveau, typisk mellem 2.0 – 3.5 E, samt fortsat rådgivning om brug af K-vitamin antagonist (www.sundhed.dk ofte med regionale links).

Samtidig behandling med ASA og anagrelid kan øge blødningsrisiko. Der er ingen evidens baseret brug af TEG,

Hypertension

Rekommendationer fra Dansk Cardiologisk Selskab følges (www.cardio.dk – den nationale kardiologiske behandlingsvejledning). Følgende vejledning er oplyst i 2013, kapitel 27 (<http://nbv.cardio.dk/hypertension>) med hensyn til ”behandlingsmål ved kontrol i konsultationen” for patienter < 80 år uden tidligere iskæmisk hjerte-anamnese: 140 / 90 og for ældre patienter < 150 systolisk. Ved iskæmisk hjertesygdom ikke lavere end 130 / 80 for alle. Se link vedr. specielle situationer (nyresygdom, diabetes mv).

Ved behov for intervention anbefales dels ikke-farmakologisk intervention (salt- og alkohol-reduktion, motion og diæt, og ved ukompliceret hypertensio arterialis behandling med enten thiazid, calcium-antagonist, ACE hæmmer eller angiotensin II antagonist. Evt. må behandling konfereres med kardiolog, nefrolog. Patienten kan også henvises til behandling hos egen læge efter samme retningslinjer.

Dyslipidaemi

Rekommendationer fra Dansk Cardiologisk Selskab følges (www.cardio.dk – den nationale kardiologiske behandlingsvejledning). Følgende vejledning er oplyst i 2013, kapitel 28 (<http://nbv.cardio.dk/dyslipidaemi>) med behandlingsmål, der følger en risiko score. Anvendelse heraf er detaljeret omtalt i den nationale kardiologiske behandlingsvejledning, kapitel 34 <http://nbv.cardio.dk/forebyggelse> For detaljeret

gennemgang og yderligere vejledning om interventionsstrategi henvises til nævnte kapitler.

For patienter uden tidligere iskæmi, eller risiko-faktorer (diabetes, dokumenteret hjerte-kar sygdom, familie anamnese) tilstræbes LDL kolesterol < 3 mmol/l, men MPN patienter bør formentligt som følge af blodsygdommen anses for at have en risikofaktor og derfor må anbefales LDL-kolesterol < 2.5 mmol/l.

For patienter med tidligere hjerte-kar sygdom eller tromboembolisk episode bør have LDL < 1.8 mmol/l.

For begge køn kan P-triglycerid < 1.7 mmol/l være et delmål.

Behandling med statiner anvendes i henhold til ovenstående rekommandationer.

Sygdomsspecifik behandling ved MF

Hver enkelt patient vurderes ved diagnosetidspunkt og i forløbet mhp orientering om frivillig deltagelse i videnskabelig protokolleret undersøgelse mhp behandling (kombinationsbehandling, ny indikation for anerkendte lægemidler eller eksperimentel behandling), livskvalitet eller anden sygdomsrelateret parameter (biobank, billeddiagnostik med mere), når muligt på den enkelte afdeling.

Den sygdomsspecifikke behandling omfatter allogen knoglemarvs transplantation (KMT), der er den eneste muligt kurative behandling ved (P)MF, henholdsvis symptom-begrænsende, livskvalitets-forbedrende behandling ved at udnytte flere forskellige modaliteter efter individuel vurdering, fordi den kliniske præsentation er forskellig. Den generelle behandling (omtalt ovenfor) udføres samtidigt med sygdoms-specifikke behandlingstiltag ved MF.

Patienter i lav eller intermediær-1 risiko gruppe er sygdoms-specifik behandling ikke altid indiceret indledningsvist, men det er en individuel vurdering, hvorledes patientens behandling bedst tilrettelægges og fremadrettet opfølges efter alder, komorbiditet og symptomer.



Patienter i IPSS eller DIPPS intermediær-2 / høj risiko gruppe, eller intermediær-1 med højt transfusionsbehov under 70 år vurderes mhp. allogene (non-myeloablative) knoglemarvs-transplantation i henhold til DHS rekommandation. Indikation for KMT skal erkendes tidligt, og i så fald iværksættes også vævstype bestemmelse, familieudredning eller ubeslægtet donorsøgning

(<http://hematology.dk/index.php/vejledninger/knoglemarvstransplantation>)..

Stamcelle-støttet højdosis behandling (autolog KMT) er ikke en etableret behandling ved MF.

Cytoreduktiv behandling er indiceret ved trombocytose, symptomgivende splenomegali eller konstitutionelle symptomer, og behandlingsmålet er principielt normalisering, herunder om muligt reduktion i JAK2 eller anden klonal markør. Cytopeni kan blive behandlingsbegrænsende, uanset behandlingsvalg. Den medicinske behandling omfatter:

Interferon-alfa: subcutant (gerne selv-)administreret α -interferon (IFN) med 7-14 dages interval efter effekt og bivirkning, som PEG-intron[®] (startdosis 35 microgram, $\alpha 2b$) eller Pegasys[®] (32-45 microgram, $\alpha 2a$). Dosis øges med ugers interval. IFN α anvendes primært ved MF i proliferativ fase. Præparatvalg kan være forskelligt på hæmatologiske afdelinger ved anvendelse uden for protokol. Bivirkninger er omtalt i indlægssedler og i medicin.dk og patienten skal være orienteret herom inden behandlingsstart. Behandling frarådes ved hjertesygdom NYHA III-IV, inkompenenseret leversygdom, ubehandlede autoimmune sygdomme, HIV, hepatitis B (uden forebyggelse mod reaktivering med entecavir eller lamivudin) og C, epilepsi og psykiatrisk anamnese. Dosis øges til maksimalt tolerable dosis afvejet mod effekt. Bivirkninger kan fortages sig under behandling, og de karakteristiske influenza lignende gener kan imødegås med pamol. INF- α kan indledes indtil 70-års alder, og kan gives i forbindelse med graviditet. Ved intolerance for et IFN middel kan med fordel ofte skiftes til hhv. $\alpha 2a$ eller $\alpha 2b$, men det sker hos op mod 1/3 af patienter der indledes IFN-behandling, at man må ophøre grundet bivirkninger. Virkningen dokumenteres ofte over uger til måneder. Behandling kan evt. pausere under monitorering ved dokumenteret, klonal remission gentaget med 4 – 6 måneders interval. Præparatet udleveres på hæmatologisk afdeling.

Hydroxyurea (Hydrea[®]) anvendes ved behov for cytoreduktion, reduktion af splenomegali og hypermetabole symptomer, hvis ikke indikation eller mulighed for at gennemføre behandling med allogene KMT, IFN- α eller JAK2-inhibitor. Midlet indeholder en antimetabolit, og må ikke gives ved graviditet. Behandling med Hydrea[®] er veldokumenteret. Stoffet bør undgås til patienter < 60 år og til patienter, der tidligere har fået busulfan, da især kombinationen af hydroxyurea og busulfan er leukæmogent. Der er risiko for hudkræft, og for kutane ulcerationer især efter lang tids behandling. Sårene er reversible, og kræver ophør med Hydrea[®] for ophelelse. Der er rapporteret en øget risiko på 10 % - 20 % for udvikling af MDS og AML ved hydroxyurea-behandling i henholdsvis 10 – 20 år, men er ikke konsensus herom internationalt. Hydrea[®] på 500 mg indledes med 1 -2 kapsler dagligt under initialt ugentlig monitorering som følge af risiko for udvikling af cytopenier. Hydrea har effekt på blodprøverne relativt hurtigt, hvorimod der kan gå mdr. før man eventuelt opnår aftagende miltstørrelse. Hydrea[®] anbefales som 1. linie terapi til patienter > 70 år. Hydrea[®] udleveres til patienten på hæmatologisk afdeling.

Busulfan (Myleran[®]) er veldokumenteret, og behandling med tablet busulfan er veldokumenteret, men stoffet er leukæmogent og bør undgås til patienter < 75 år. Det bør endvidere undgås til patienter, der tidligere har fået Hydroxyurea, da kombinationen øger den leukæmogene effekt (også ved sekventiel behandling). Compliance er vigtig da ”overdosering” kan medføre svær, evt. irreversibel knoglemarvsaplasti. Busulfan gives i lav dosis, f.eks 2 (-4) mg. dagligt under monitorering af blodprøver hver 2-3. uge. Behandlingen gives i serier á 1-2 mdr. og kan gentages i 3-6 mdr. intervaller. Virkning indtræder efter uger til mdr. Der kan også ses aftagende miltstørrelse, men denne effekt indtræder langsomt. Myleran[®] udleveres fra hæmatologisk afdeling til patienten.

Ruxolitinib (Jakavi[®]) indeholder JAK1 - og 2 kinase-inhibitor, gives som tablet behandling især ved symptomgivende splenomegali (typisk under umbilical transversal eller over miltlinje), konstitutionelle symptomer til både JAK2 *wild-type* som JAK2-positive PMF, post-ET og post-PV MF. Dosis indledes efter især thrombocytaltal, nyre- og leverfunktion i dosering 5 – 20 mg to gange dagligt. Behandlingen bør konfereres på afdelingen med speciale-ansvarlige før iværksættelse. Virkningen kan være meget hurtigt indsættende. Bivirkningerne er ofte få, men

optræder hos mere end 10 % med leverenzym stigning, øget kolesterolkoncentration, vægtøgning og knoglemarvs-hæmning. Monitorering med blodprøver (og evt. klinisk) ugentligt initialt. Kun få patienter ophører som følge af bivirkning. Ved manglende effekt indenfor 3 - 6 måneder bør rationale og virkning af fortsat behandling revurderes. Må ikke gives ved graviditet. Ruxolitinib kan anvendes med henblik på at forbedre patienternes performance forud for transplantation. Præparatet udleveres på hæmatologisk afdeling.

Anagrelide (Xagrid[®]) som megakaryocyt-inhibitor er indiceret ved trombocytose og hyperproliferativ MF, hvis ikke cytoreduktiv behandling med IFN eller, hydroxyurea har effekt, som 0.5 mg tabletter i flere daglige doser, samlet døgn dosis typisk 1 – 2 mg. Ved opdeling begrænses bivirkninger især i form af hjertebanken og hovedpine. Må ikke gives til gravide. Præparatet udleveres på hæmatologisk afdeling.

Kombinationsbehandling kan anvendes hvi en patient ikke responderer tilfredsstillende på monoterapi, således f.eks. IFN og hydroxyurea, eller hydroxyurea og anagrelid. Kombination af ruxolitinib med andet cytoreduktivt middel er ikke etableret som rutinebehandling. Cytoreduktiv behandling bør også vurderes anvendt i kombination med anden symptom-reducerende sygdomsspecifik behandling ved PMF, post-ET og post-PV MF.

Urikosurisk behandling for uanset valg af cytoreduktiv behandling og administration skal vurderes indikation for behandling mod hyperurikæmi med tablet allopurinol (300 mg x 1), alternativt probencid (250 mg x 1) ved allergi, under kontrol af p-urat. Især vigtigt initialt under cytoreduktiv terapi og kan siden ophøre efter individuel vurdering og kontrol.

Anden symptom reducerende sygdoms specifik behandling

Anæmi (og trombocytopeni- eller neutropeni) korrektion kan udnytte, at flere faktorer ofte bidrager til årsagen til blodmangel. Udover cytoreduktiv behandling, kan følgende behandlings tiltag vurderes – også uanset om cytoreduktiv behandling er delvist effektiv.



Substitutionsterapi efter kontrol (også i forløbet) af jern, vitamin B₁₂ og folinsyre. Perniciøs anæmi kan forekomme og kontrol for parietalcelle og intrinsic-faktor antistof må overvejes ved manglende effekt af tablet behandling. Blødnings-anæmi, også uden dokumenteret jernmangel, kan optræde.

Hæmolytisk aktivitet optræder både som DAT positiv (AutoImmun Hæmolytisk Anæmi, AIHA) som DAT negativ (ofte betinget af hypersplenisme og intramedullær fibrose), hvorfor folinsyre tilskud kan være nødvendigt vedvarende, og immunosuppressiv behandling med glukokortikoid (evt. antiCD20 antistof, Rituximab[®]) gives efter retningslinjer for behandling herfor. Tilsvarende optræder også immunologisk trombocytopeni ITP ved MPN.

Syntetisk androgen stimulation med Danazol (Tbl. Danazol[®] / Danocrine[®]).

Virkningsmekanismen er direkte erythronstimulerende, immunmodulerende og nedsætter formentlig også hyperhæmolysen i en stor milt, som indeholder et ekspanderet monocyt-makrofagsystem. Tabletterne indeholder 100 – 200 mg og gives i tre doser dagligt, op til 600 mg / døgn. Responsrate angives til 40 % bedring og med interval på 4-6 måneder før effekt indtræder. Varighed af behandling ikke altid stabil, og kan vare 1 år. Leverenzymers skal regelmæssigt kontrolleres for toksisk bivirkning, sjældent nyre påvirkning. Virilisering kan (undtagelsesvist) optræde ved behandling af kvinder, især skægvækst. Udleveres på hæmatologisk afdeling.

Glukokortikoid effekt af Tbl. Prednisolon 75 mg /dgl i 2 uger – herefter dosisreduktion til laveste vedligeholdelsesdosis – sædvanligvis 7.5 – 10 mg. Gives oftest i kombination med Thalidomid, og kan også anvendes ved DAT-negativ anæmi. Bivirkninger med påvirket blodsukker, almen gener – men også muligt positive manifestationer – mht. energiniveau, søvnløshed, appetit, risiko for slørede infektionssymptomer, gastrit med mere skal omtales og observeres. Osteoporose-profylakse med unikalk med D-vitamin, 1 tablet x 2 dagligt (eller calcichew), bør iværksættes samtidigt med glukokortikoid, og evt. fortsætte ved ophør efter individuel vurdering, evt. begrundet i BMD skanning.

Angiogeneseinhibition og immunmodation ved anvendelse af Tbl. Thalidomid 50 mg x 1 dagligt i kombination med tablet prednisolon (se ovenfor) øger sandsynlighed

for effekt på cytopenier og splenomegali. Virkningsmekanismer er en direkte erythronstimulerende, immunmodulerende og nedsætter formentlig også hyperhæmolysen i en stor milt med responsrate på 40 %, og effekt efter behandling i flere uger, men ikke måneder. Virkning ikke altid vedvarende, hvorfor revurdering ved ny progression. Særlig monitorering: rutine-blodprøver – involverer en risiko for trombose. Derfor bør behandling altid indledes samtidig magnylbehandling (75 mg/dgl.) med mindre thrombocyttallet er under $50 \times 10^9/l$). Thalidomid virker også trættende, kan kun hos få give neuropati i lav dosis, må ikke gives til gravide (og antikonceptions forhold og om nødvendigt HCG β kontrol blodprøve udføres når relevant). Tabletterne udleveres på hæmatologisk afdeling.

Erythropoietin (EPO) med direkte erythropoiese stimulation er indiceret ved p-Epo < 200 (500) U /L, og yderligere ved en komponent af nefrogen anæmi, når mangeltilstande er udelukket, og især ved behov for blodtransfusion. Ved anvendelse af (gerne selv-administreret) inj. Aranesp 300 ug x 1 sc / uge og efter effekt gradvist over måneder dosisreduceret til 150 – 300 microgram / 10 – 21 dag. opnås reduktion i anæmi hos 40 %. Varighed til behandlingseffekt: uger til mdr (max 3), hvorfor behandlingsindikation revurderes efter 3 måneder på højeste dosis, udtrykt ved transfusionsbehov eller Hb-koncentration. Risiko for trombose ved Hb-stigning, hvorfor monitorering (med B-reticulocytal, -Hb og thrombocytal), og indledt behandling med magnyl 75 mg x 1 dagligt, med mindre thrombocyttallet er under $50 \times 10^9/l$. EPO udleveres på hæmatologisk afdeling.

Blodtransfusion med 1 – 3 SAG / transfusion efter Hb-grænse, især afhængigt af symptomer og komorbiditet. Filtreret blod bør anvendes. Bestrålet blod er ikke indiceret rutinemæssigt efter danske anbefalinger
http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejl_blodtransfusion.pdf

Miltbestråling overvejes ved refraktær massiv splenomegali, uden effekt af anden behandling. Effekten er forbigående, idet milten vokser igen indenfor de næste 3-6 mdr. Responsraten er høj, og flertallet responderer med aftagende miltsvulst og varighed til effekt indenfor uger. Bivirkninger ved strålefeltet med diare må ventes, og varighed af effekt kan ventes i måneder. Særlig monitorering er nødvendig med

hyppig kontrol af rutine-blodprøver, minimum hver anden uge, især med risiko for dyb pancytopeni. Aktinisk splenektomi skal forudgås af pneumokok-vaccination og forholdsregler.

Splenektomi operativt, og som regel ikke muligt laparoskopisk, overvejes ved refraktær splenomegali, og nøje individuel vurdering. Rettidig omhu – den rigtige patient – det rette tidspunkt og den rigtige kirurg. Procedurerelateret mortalitet er rapporteret til 2 - 20 %. Ofte postoperative komplikationer – blødning i miltlejet, portåretrombose, infektion. Derfor: altid sikre, at thrombocytallet er bragt ind i normalområdet og gerne lavt i normalområdet præoperativt da der altid vil optræde postoperativ hastig stigning i pladetallet (80 % af den totale thrombocytmasse findes i den store milt) Ved præoperativt pladetallet < 50 MIA/L og/ eller ved blødningsanamnese præ-operativt ved et højere blodpladetallet skal altid gives 2 pooled TK præoperativt samt 2 pooled trombocyt koncentratet peroperativt. Tæt samarbejde med kirurgisk afdeling, blodbank og anæstesi er vigtigt, især når muligt ved elektive indgreb. Operativ splenektomi skal forudgås af pneumokok-vaccination og information om forholdsregler efterfølgende efter retningslinjer fra Serum instituttet (<http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2012/Uge%2051b%20-%202012.aspx>)

Hudkløe og specielt aquagen pruritus kan være et stort problem for nogle MF patienter. Ved hyperproliferativ MF vil interferon være en behandlingsmulighed. Antihistaminer og/eller danol kan forsøges. Paroxetin (SSRI-præparat) 20 mg daglig er ofte meget effektivt. Fototerapi med psoralen og UVA-lys er beskrevet som havende effekt. JAK1-2 kinase-inhibitor er effektiv hvis anvendt, men hudkløe bør ikke være eneste indikation.

Anden rapporteret symptom-reducerende behandling omfatter f.eks. vorinostat, lenalidomid, men bør ikke anvendes udenfor protokol sammenhæng. Anvendelse af trombopoietin analog er principielt kontraindiceret.

Operation og MF

Generelt anbefales at normalisere thrombocytallet før operation, men selv når dette er opfyldt, har MF patienter større risiko for trombose perioperativt, og for

forholdsregler ved igangværende trombose profylakse før operation (www.dsth.dk). Øget opmærksomhed tilrådes mht. infektion ved neutropeni, for risiko for blødningskomplikation ved trombopeni), og behov for blod i beredskab ved risiko for større blødning, især ved AIHA. HLA-udvalgte blodplade produkter kan overvejes individuelt ved manglende inkrement og holdepunkt for allo-immunisering, og optimering af koagulationsfaktorer. Peroperativt kan TEG analyse være værdifuld ved kirurgisk blødning. Forberedelse og samarbejde med kirurgiske afdeling, blodbank og anæstesi anbefales, ligesom ved splenektomi.

Graviditet og MF

Der henvises til rekkommendationerne for ET og PV. Antikonception til fertile kvinder med PMF, post-ET og post-PV MF skal vurderes individuelt især mhp tidligere trombose-anamnese, komorbiditet, risiko ved anvendelse af hormonelle midler og mulighed for andre svangerskabsforebyggende tiltag. Ved planlægning af graviditet for kvindelig patient bør overvejes kontrol af sædkvalitet for partner såfremt behandlingsskift til IFN skal finde sted. Graviditet og fødsel bør følges i tæt samarbejde mellem specialafdeling i hæmatologi og gynækologisk-obstetrisk afdeling, inklusive varetagelse af trombose profylakse.

(http://issuu.com/solomet/docs/retningslinje_2013?e=2589360/5184271).

Monitorering

Rutineprøver og klinisk kontrol er meget individuel. For patienter i lav – intermediær risikogruppe kan det være tilstrækkeligt med standard blodprøver (B-Hb, -hæmatokrit, -leukocytal og differential-tælling, -thrombocytal, p-ALAT, -LDH, -basisk fosfatase, -INR, -albumin, -kreatinin, -Na og -K, -urat) hver 6. – 8. uge og klinisk kontrol ca. hver 3-6 mdr. Kolesterol profil og blodtryk kontrolleres 1-2 gange årligt, hvis ikke patienten behandles hos egen læge. For patienter i høj risiko gruppe kan ugentlig blodprøve (f.eks. ved behov for blodtransfusion, og klinisk kontrol hver 1. – 2. måned, og altid med aftale med patienten om kontakt i tilfælde af akutte symptomer (mistanke om blodprop, blødning eller infektion).



Kvantitativ PCR monitorering af *JAK2V617F* allel-byrden anbefales udført udenfor protokol 1 -2 gange årligt hos de patienter som behandles med IFN-alpha2, og ved behandlings pause i klonal remission udtrykt ved lav eller ikke-målelig qPCR for *JAK2* da 2 - 4 gange årligt.

Knoglemarvsbiopsi udføres ca. hvert 3. år, men individuelt efter alder, respons på behandling, og sygdomsprogression klinisk med konsekvens for behandlings-indsats.

Klinisk Database (Danske Regioner)

Alle nydiagnostiserede patienter med PMF skal registreres i Danske Regioners Kliniske Database for MPN.

Tværfaglige opgaver vedr. MPN-patienter på hæmatologisk afdeling

Udlevering af medicin, vejledning i injektions-teknik, opbevaring af lægemidler, evt særlige administrationsforhold, udførelse af transfusion med blodprodukter, vaccination, formidling af kontakt til social rådgiver, patientgrupper varetages af sygepleje-personale.

Lægefaglige opgaver vedr. MPN patienter i primær sektor

Behandling og monitorering af hypertension, dyslipidæmi, diabetes, ryge-stop-kurser og andre ikke-MPN relaterede forhold kan varetages af praktiserende læge. Der skal være opmærksomhed for risiko for interaktion mellem forskellige behandlinger. Patienter med MPN bør ikke følges i primær sektor, da de sygdomsspecifikke behandlinger alene kan udleveres fra specialafdeling på hospital.



Referencer

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al: Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092 – 1097.
2. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology (ASH Education Program)* 2011, 2011: 250 – 256 .
3. Tefferi A & Vainschenker W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies. *J Clin Oncol* 2011, 29: 573 – 582.
4. Barbui T, Barosi G, Birgegaard G et al.: Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761 – 770.
5. Barosi G, Viarengo G, Pecci A et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34(+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2001, 98: 3249 – 3255..
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al.: A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779 – 1790.
7. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN et al.: New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*.2011;118):1723-1735 .
8. Campbell PJ & Green AR, The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006, 355: 2452 – 2466.

9. Spivak JL & Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008, 112: 231 – 239.
10. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010, 24: 1128 – 1138 .
11. Varricchio L, Mancini A, Migliaccio AR. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2009, 2: 315 – 334 .
12. Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC et al. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence. *Blood* 2008, 112: 3026 – 3035.
13. Hasselbalch HC. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: the advanced phase of an untreated disseminated hematological cancer. Time to change our therapeutic attitude with early upfront treatment? *Leuk Res*. 2009;33:11–8.
14. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012;119:3219–25.
15. Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promoter of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation 694 model for cancer development? *Leuk Res*. 2013 Feb;37(2):214-20.
16. Hasselbalch HC, Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA. High expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (CEACAM) 6 and 8 in primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2011 Oct;35(10):1330-4. 5.



17. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, et al. Whole-blood transcriptional profiling of interferon-inducible genes identifies highly upregulated IFI27 in primary myelofibrosis. *European Journal of Haematology* 2011;87:54–60.
18. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, et al. Molecular profiling of peripheral blood cells from patients with polycythemia vera and related neoplasms: identification of deregulated genes of significance for inflammation and immune surveillance. *Leukemia Research* 2012;36(11):1387–92.
19. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. Increased gene expression of histone deacetylases in patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan;53(1):123-9.
20. Skov V, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, et al. Gene expression 732 profiling with principal component analysis depicts the biological continuum from essential thrombocythemia over polycythemia vera to myelofibrosis. *Experimental Hematology* 2012;40(9):771–80.
21. Skov V, Riley CH, Thomassen M, Larsen TS, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. Whole Blood Transcriptional Profiling Reveals Significant Downregulation of HLA Class I and II Genes in Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jan 10. [Epub ahead of print]
22. Hasselbalch HC. The Role of Cytokines in The Initiation and Progression of Myelofibrosis . *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2013 (In Press).
23. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009, 113: 2895 – 2901.
24. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol* 2010, 29: 392 – 397 .

25. Rambaldi A, Barbui T, Barosi G. From palliation to epigenetic therapy in myelofibrosis. *Hematology (ASH Education Program)* 2008, 2008: 83 – 91 .
26. Noor SJ, Tan W, Wilding GE et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms: a review of 112 cases. *Leuk Res.* 2011, 35: 608 – 613 .
27. Silver RT, Vandris K. Recombinant interferon alpha (rIFN a-2b) may retard 970 progression of early primary myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23:1366–9.
28. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, Roy L, Boyer F, Rey J, et al. PEG-IFN-a-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myelopro liferatifs (FIM). *British Journal of Haematology* 2009;146:223–5.
29. Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferon-a may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood* 2011;117:6669–72.
30. Hasselbalch HC, Larsen TS, Riley CH, Jensen MK, Kiladjian JJ. Interferon alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Status and perspectives. *Current Drug Targets* 2011;12:392–419.
31. Hasselbalch HC. A new era for IFN-a in the treatment of Philadelphia- negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Review of Hematology* 2011;4:637–55.
32. Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Silver RT. Interferon alfa in the treatment of Philadelphia-negative 1168 chronic myeloproliferative neoplasms. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:e564–5.
33. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011;117:4706–15.
34. Silver RT, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of 990 essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Expert Review of Hematology*; in Press.

35. Hasselbalch HC, Riley CH. Statins in the treatment of polycythaemia vera and allied disorders: an antithrombotic and cytoreductive potential? *Leukemia Research* 1155 2006;30:1217–25.
36. Griner LN, McGraw KL, Johnson JO, List AF, Reuther GW. A mechanistic rationale for the use of statins to enhance JAK Inhibitor therapy in MPNs. *Blood* 2011;118 [ASH abstract 2816].
37. Griner LN, McGraw KL, Johnson JO, List AF, Reuther GW. JAK2-V617F-mediated signalling is dependent on lipid rafts and statins inhibit JAK2-V617F-dependent cell growth. *British Journal of Haematology* 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12103>.
38. Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology (ASH Education Program)* 2011, 2011: 222 – 230.
39. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A et al. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia.. *Hematologica* 2000, 85: 595 – 599 .
40. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011 117: 3494 - 3504 .
41. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in myelofibrosis. *Blood* 2009, 113: 5394 – 5400 .
42. Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2011, 1: e37.
43. Holle N, de Witte T, Mandigers C et al. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010, 68: 293 – 298.
44. Verstovsek S. Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2010, 16: 1988 – 1996.
45. Verstovsek A, Kantarjian HM, Estrov Z et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012, 120: 1202 – 1209 .

46. Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z et al. Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia, *Blood* 2012, 119: 4614 – 4618.
47. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012, 366:787 – 798.
48. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010, 16: 358 – 367.
49. Abelson J, Merup M, Birgegård G, Weis Bjerrum O et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47: 380 - 386.
50. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, Rezvani AR, Linenberger ML et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012, 119: 2657 – 2664
51. Taner T, Nagorney DM, Tefferi A, Habermann TM et al. Splenectomy for massive splenomegaly: long-term results and risks for mortality. *Ann Surgery* 2013, 258: 1034 – 1039.
52. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Eng J med* 2013, Dec 10, e-pub ahead of print.
53. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Eng J Med* 2013, dec 10, e-pub ahead of print.
54. Nordiske guidelines for myeloproliferativ neoplasi (MPN): www.nordicmpd.org

