

Klinisk Retningslinje for polycythemia vera (PV)

December 2014.

Udarbejdet af
Christen Lykkegaard Andersen
Thomas Stauffer Larsen
Dorthe Rønnov-Jessen
Daniel El'Fassi
Hans C Hasselbalch
Ole Weis Bjerrum
for Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS)

Side	Indhold:
2.....	Definition
2.....	Forekomst og klinik
3.....	Diagnostiske kriterier og udredning
5.....	Risikostratificering
5.....	Generel behandling ved MPN
7.....	Sygdomsspecifik behandling ved PV (venesection, cytoreduktiv behandling)
8.....	Supplerende information (præparaty beskrivelse)
12....	Respons kriterier
13...	Specielle forhold (hudkløe, operation, graviditet)
15...	Monitorering
16....	Klinisk database
16....	Tværfaglige opgaver
17....	Lægefaglige opgaver i primær sektor
18...	Referencer inkl links til artikler og websites

www.myeloid.dk

Vejledning i Diagnostik, Monitorering og Behandling af PV

Definition

PV hører til de Philadelphia-kromosom negative, kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN). Ved PV er det især erythrocytlinjen, der er involveret, men stort set altid ses også øget proliferation af megakaryocyt- og granulocytlinien. Ca. 98 % af patienterne har *JAK2V617F*-mutationen. Patienter uden *JAK2V617F*-mutation med isoleret erythrocytose bør undersøges for *JAK2* exon12-mutation.

Forekomst

Der diagnosticeres ca. 130 nye tilfælde af PV i DK årligt. Median alder ca. 60 år, med bred aldersfordeling og lidt flere mænd end kvinder. DSKMS udgiver årligt en rapport for den nationale database (www.myeloid.dk).

Klinik:

- ✓ Få PV-patienter er asymptomatiske med normal livskvalitet på diagnosetidspunktet
- ✓ Op til 40% debuterer med trombose.
- ✓ Leukocytose og/eller trombocytose
- ✓ Splenomegali
- ✓ Hudkløe, inklusive acqagen kløe efter bad
- ✓ Hypermetabole symptomer som (natlig) svedtendens og vægttab
- ✓ Microcirkulatoriske symptomer (erythromelalgi, akroparæstesier, synsforstyrrelser)
- ✓ Tromboser (venøse og/eller arterielle). PV skal mistænkes ved tromboser med usædvanlig lokalisation som f.eks. Budd Chiari Syndrom og sinus saggitalis trombose.
- ✓ PV patienter kan udvise biokemisk tegn på subklinisk blødning (jernmangel) medførende ”kunstigt lav” Hb

Diagnostiske kriterier (WHO 2008)

PV mistænkes ved vedvarende forhøjet hæmoglobin (Hb) koncentration/hæmatokritværdi (Hct). Diagnosen bør endvidere mistænkes hos patienter med Hb og/eller Hct lavere end de værdier, der er anført under de diagnostiske kriterier, men med samtidig tilstedeværelse af myeloproliferative symptomer. For at stille diagnosen PV kræves opfyldelse af 2 major kriterier i kombination med 1 minor kriterium eller major kriterium nr. 1 i kombination med 2 minor kriterier:

Major kriterer

- Hb > 11.5 mmol/l hos mænd, > 10.2 hos kvinder, eller Hct > 0.52 hos mænd eller 0.48 hos kvinder, eller forhøjet erythrocytvolumen (> 25 % over øvre grænse)
- Tilstedeværelse af *JAK2V617F*-mutationen (eller *JAK2* exon 12 mutation)

Minor kriterier

- Knoglemarvsbiopsi med panmyelose og dominerende erythrocytose og megakaryocytproliferation med dysmorfe træk.
- Subnormal p-EPO
- In vitro endogene erythroide kolonier (EEC's).
Undersøgelse for EEC i blodprøve udføres bl.a. på hæmatologisk laboratorium i Roskilde Sygehus og Herlev Hospital.

Det fremlægges måske ny diagnosekriterier fra WHO for MPN i 2015, DRG koden for PV er D45.9.

Betegnelsen idiopatisk erythrocytose reserveres til tilfælde med verificeret forhøjet erythrocytvolumen, uden, at kriterierne for PV er opfyldt, og hvor sekundær og kongenit erythrocytose er udelukket. Hos en del af disse *JAK2V617F* negative patienter vil dog kunne påvises exon-12 mutationer i *JAK2*-genet, og repræsentere således også en klonal sygdom.

Årsagerne til sekundær erythrocytose er mange. De kan overordnet inddeles i hypoxi-medierede (rygere og kronisk lungesygdom som de vigtigste) hvor p-EPO oftest vil være forhøjet, men kan være normal, og tilstande med patologisk EPO produktion (cystenyrrer, tumorer, specielt renalcellecarcinom og ovariecancer), hvor p-EPO er (svært) forhøjet. Endeligt må sjældent, men ved især familiær optræden mistænkes f.eks. high-affinity hæmoglobinopathi.

Udredning ved mistanke om PV:

- Obligatoriske
 - Anamnese skal omfatte rygestatus og familiær disposition til MPN og familiær disposition til anden blodsygdom, kardiovaskulære, inflammatoriske og autoimmune sygdomme, DM, hyperkolesterolemie.
 - Almindelig klinisk undersøgelse herunder vurdering af almentilstand og tidligere og aktuelle symptomer på komorbide tilstande (anden cancer, kardiovaskulære, pulmonale, renale, inflammatoriske (bindevævssygdomme og autoimmune tilstande), DM, hyperkolesterolemie, osteoporose)

- Røntgen af thorax.
 - EKG + EKKO (sidstnævnte ved påvist hypertension og/eller klinisk mistanke om kongestiv hjertesvigt).
 - UL af abdomen med henblik på milt- og lever størrelse samt evt. anden patologi.
 - Knoglemarvs-apat og -biopsi mhp morfologisk undersøgelse
 - Blodprøver: Hb, Hct, MCV, MCHC, erythrocyttal, leukocyttal inkl. differentialtælling, trombocyt. P-ferritin, -jern, -transferrin, -folat, -cobalamin og ved behov methylmalonat og homocystein. P-Epo, -ALAT, -LDH, -basisk phosphatase, -bilirubin, -koagulationsfaktor 2,7,10, -albumin, -urat, -Na, -K, -creatinin, creatinin-clearance. Blodsukker og HbA1c, p-25-hydroxy-vitamin D, -ioniseret calcium, -fosfat, -magnesium, -TSH, -kolesterol, -triglycerider, -CRP og SR, -D-dimer, -IgG, -IgM, -IgA, -M-komponent, qPCR *JAK2V617F* mutationsanalyse, og hvis *JAK2* vildtype da kvalitativ *JAK2* exon12-mutationsanalyse. HIV og hepatitis status bør kontrolleres.
 - Urin ABS, urin for mikroalbuminuri (spoturin) og er den positiv bestilles urinproteinkvantificering.
- Individuelt
 - Lungeemboli-udredning ved mistanke om subkliniske lungeembolier (d-dimer og evt selv ved normale værdier Spiral-CT, perfusions/ventilationsscintigrafi eller P/V-SPECT-CT)
 - UL af abdomen inklusiv Doppler med henblik på vurdering af subklinisk portåretrombose/levervenetrombose og evt. anden patologi, ved klinisk mistanke
 - UL-scanning af UE ved klinisk mistanke om DVT/lungeemboli
 - A-punktur ved mistanke om hypoxiudløst erythrocytose
 - Kromosomundersøgelse på knoglemarv hvis ikke anden klonal markør påvist.
 - Hæmoglobinopati udredning i sjældne tilfælde for high-affinity hæmoglobinopathi som differential diagnose
 - EPO receptor analyse kan overvejes i meget sjældne tilfælde for anden årsag til polyglobuli. Undersøgelsen udføres i Belfast, Queens University Hospital.
 - Endogen Erytroid Colony assay i sjældne tilfælde, iht. til WHO kriterier 2008
 - Erythrocyt- og plasmavolumenbestemmelse kan udføres supplerende hvis ikke klonale forandringer påvises eller ved anden individuel indikation som led i

udredning. Undersøgelsen kan bidrage til en korrekt diagnostik ved *JAK2*-muteret essentiel trombocytose (ET) og myelofibrose med normal, eller moderat nedsat Hb-koncentration og mere udtalt splenomegali. Den forstørrede milt giver anledning til et ekspanderet plasma volumen og dermed hæmodilution (falsk nedsat Hb eller hæmatokrit), men total erythrocytvolumen vil være øget og derfor vil patienten have PV og ikke MF. Undersøgelsen kan ikke udføres på alle sygehuse i DK.

Risiko stratifikation udføres efter følgende parametre ved MPN:

- **Lav risiko:** patienter < 60 år, uden tidligere trombose tilfælde, B-trombocytal < 1500 x 10⁹/l
- **Høj risiko:** patienter > 60 år, eller med tidligere trombose tilfælde, eller B-trombocytal > 1500 x 10⁹/l. Kun patienter i høj risiko gruppe skal behandles med cytoreduktion i henhold til internationale guidelines (som afviger fra de danske guidelines jvf. nedenfor)

Generel behandling ved PV og MPN

- Livsstilsfaktorer: alle patienter vurderes og gives individuel tilpasset orientering og vejledning vedrørende rygning, sukkersyge, overvægt og motion (KRAM faktorer) mhp sundhedsfremmende tiltag. Den individuelle vejledning og monitorering af trombose disponerende faktorer omfatter også følgende, hvor risikofaktorer håndteres på samme måde som for ikke-MPN patienter:

Tromboseprofylakse

- Alle patienter med PV bør have lavdosis ASA (hjertemagnyl 75mg dgl x 1- dog ikke ved trombocytal > 1000-1500x10⁹/l (med mindre patienten debuterer med trombose) og/eller abnorm blødningstendens og/eller allergi overfor ASA-præparater. Hvis trombocytal er > 1000-1500, skal der iværksættes en cytoreduktiv behandling til tre-cifret pladetal før ASA behandling iværksættes.

- 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 ved MPN.
- 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. Kontrol af blodpropforebyggende 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).
- Selvom de fleste studier viser, at $JAK2^{V617F}$ -mutationen indebærer en øget tromboserisiko ved MPNs foreligger ingen dokumentation for, at JAK^{V617F} -positive MPN-patienter skal behandles anderledes end $JAK2^{V617F}$ -negative for så vidt angår tromboseprofylakse. Ligeledes er der ingen definitiv afklaring om betydning af tilstedeværelse af $JAK2$ - eller $CalR$ -mutation og tromboserisiko ved MPN og yderligere undersøgelser afventes før stillingtagen til individuel behandlingskonsekvens mht. medicinsk trombose forebyggelse.

Hypertension

- Gældende rekommandationer fra Dansk Cardiologisk Selskab følges (www.cardio.dk – den nationale kardiologiske behandlingsvejledning). Følgende vejledning er oplyst i 2014, 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. 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, mhp BT kontrol.

Dyslipidæmi

- For patienter uden tidligere iskæmi, eller risiko-faktorer (DM, 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.

- Gældende rekommandationer fra Dansk Cardiologisk Selskab følges (www.cardio.dk – den nationale kardiologiske behandlingsvejledning). Følgende vejledning er oplyst i 20143, 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.
- Behandling med statiner anvendes i henhold til ovenstående rekommandationer. Men statiner har vist sig at hæmme MPN-cellevækst (in vitro) og at virke synergistisk med JAK-inhibitor. Statiner virker også potent anti-inflammatorisk, hæmmer leukocyt-thrombocyt- og endothelcelleaktivering. Statiner vist at have antitrombotisk effekt og i baggrunds populationen at kunne reducere DVT risiko samt en cancerassocieret mortalitet, hvilket skal ses i lyset af en øget risiko for udvikling af anden cancer ved MPN. Således formentligt et rationale for statiners anvendelse ved MPN generelt.

Patienten kan også henvises til behandling hos egen læge, mhp kolesterol- og lipid-kontrol

Sygdomsspecifik behandling af PV omfatter flg. behandlingsmodaliteter:

- **Venesectio** (åreladning) udføres som en akut behandling på diagnosetidspunkt og som led i den vedvarende blodpropforebyggende behandling. Proceduren udføres ved anlæggelse af intravenøs adgang, typisk i vene i fossa cubiti. Initialt bør anvendes regulære tappesæt eller stor venflon, og blodet kan tidsvist skulle ”suges” ud med (20-50 ml) sprøjter. Venesectio kan udføres dagligt ved behov, men typisk hver 2.-4. dag efter omstændigheder (manifeste iskæmiske symptomer, blodtryk) og komorbiditet. Ved kardiopulmonal sygdom skal tages hensyn til den belastning et blodtab på 500 ml giver. Evt kan tappes 250 ml ad gangen, der kan gives isoton saltvand inden til volumensubstitution 1:1, og vælges infusionshastighed og tapning på 30 – 60 minutter. Liggende stilling anbefales til patienter med komorbiditet, eller ved synkope ved tidligere venesektio. Venesectio er normalt en ambulans aktivitet. Indlæggelse må vurderes ved synkope, kardielle symptomer eller lignende. Der skal ofte tappes 3 - 6 gange for at opnå tilfredsstillende Hct ved jerndepleteringen. Behandlingsmålet er typisk Hct < 0.45 for alle, evt < 0.42 for kvinder, eller individuelt efter subjektivt velbefindende. Der er ikke evidens for en optimal Hct grænse under 0.45 mht trombose risiko. Patienten skal vide at jerntilskud undgås, med mindre det specifikt aftales. Ved jerndepletering udvikles tidvist trombocytose i takt med reduktion i Hct. Venesectio aktivitet skal journalføres, med angivelse af grænseværdi for Hct for tapning, som patienten gerne selv må administrere. Anvendelse af væske substitution og tappevolumen angives individuelt. Eventuelle episoder ved tapning skal journalføres.

- **Cytoreduktiv behandling ved PV, prioriteret behandlingslagoitme:**
- **Alle nydiagnosticerede patienter bør vurderes med henblik på indgang i protokolleret behandling. Hvis patienten indgår i et klinisk kontrolleret studie, følges protokollen.**
- Alle nydiagnosticerede patienter tilbydes cytoreduktiv behandling da PV er en malign neoplasi i et klinisk kontinuum og der ikke er kendt forskel i patofysiologi efter patientens alder. Anbefaling af cytoreduktion fra diagnosetidspunkt med IFN uafhængigt af formel "risikoscore" afviger fra praksis i lande hvor der ikke er mulighed for IFN behandling og hvor yngre patienter ofte ikke cytoreduceres grundet risiko for hæmatologisk langtids toxicitet (se omtale af hydroxyurea). Præemptiv behandling med IFN er ikke associeret til senfølger og er vist at kunne reducere den muterede allelbyrde af JAK2 samt CALR og i visse tilfælde normalisere knoglemarvshistologi ved MPN.
- Hvis patienten ikke indgår i protokolleret behandling anbefales til de fleste patienter at indlede behandling med interferon-alpha2 (IFN) (inj. Pegasys 45-90 ug x 1 sc/uge-14.dag eller PegIntron 35-50 ug x 1 sc/uge-21.dag). Startdosis er lavest angivne dosis.
- Til patienter, som ikke tåler eller kan kooperere til behandling med IFN- anbefales behandling med caps. hydroxyurea (Hydrea) typisk 500 – 1500 mg/daglig (især ved samtidig leukocytose), eller tabl anagrelid (Xagrid[®]) typisk 0.5 mg x 2 (startdosis) – 4 dagligt.
- Behandlingsmålet er Hct grænse som omtalt, samt normalisering af trombocyt- og leukocytantal
- Såfremt cytoreduktiv behandling fravælges, f.eks. grundet komorbiditet, eller optræden af uacceptable bivirkninger ved en eller flere anvendte behandlinger mhp cytoreduktion, anbefales regelmæssig opfølgning mhp klinisk progression efter symptomer, blodprøver, udvikling i hepato-splenomegali, og klonale markører, evt knoglemarvsundersøgelse efter individuel aftale med patienten mhp revurdering og mulighed for ny behandling. eller protokol inklusion.

Supplerende information om cytoreduktiv behandling ved PV

- Interferon-alpha2
 - Interferon-alpha2 (IFN) anbefales som førstevalgsbehandling, som først iværksættes efter individuel information og vurdering. Patienten orienteres om rationale i behandling, evidens for anvendelse og mulige bivirkninger og forholdsregler. IFN behandling gives ikke for MPN ved påvirket performance (ECOG 3-4), HIV og hepatitis C, inkomenseret leversygdom, tidligere eller

aktuel hjertesygdom NYHA klasse III-IV, autoimmun sygdom (aktiv psoriasis, RA, hepatitis mfl), ukontrolleret stofskiftesygdom eller immundefekt tilstande, hvilket især må vurderes for patienter > 60 år. IFN er kontraindiceret ved tidligere og aktuelle alvorlige psykiske tilstande. Forsigtighed ved anden hjertepåvirkning, stofskiftesygdom, sværere nyre- eller leverpåvirkning samt anden knoglemarvssygdom end MPN. HIV og hepatitis B,C serologi skal foreligge inden IFN indledes.

- Såvel PegIntron som Pegasys har hos patienter med PV og ET vist sig at reducere JAK2-mutationen kvantitativt. Behandling må opgives hos mindst 10-15 % p.gr af toxicitet, overvejende influenzasymptomer, træthed og enkelte udvikler depression. Interferon kan påvirke thyreoidea-funktionen og kan også fremkalde et RA-lignende sygdomsbillede – måske hos patienter med en særlig autoimmun disposition. IFN har en række bivirkninger (præparatbeskrivelse: [link](#)), hvorfor information til den enkelte patient må tage udgangspunkt heri efter en individuel vurdering. Dosis: PegIntron® initialt 35 (-50 mikrog.) sc.x1 /uge. I starten gives paracetamol-profylakse (1 g. om aften ½ time inden injektionen og 1 g x 3(evt 4) på dag 1-3 (-4, eller retard præparat) for at modvirke influenza symptomer, der oftest er mest udtalte efter de første 2 - 3 injektioner for herefter at aftage gradvist. Alternativet er Pegasys® 45 – 90 (-135 mikrog.) sc.x1 /uge, idet interval for administration af pegyleret IFN individuelt kan være 1 – 3 uger. IFN behandling anses at være uden langtidsbivirkning.
- Hvis man har indledt med PegIntron® behandling og patienten ikke tåler denne behandling ses, at patienten tåler Pegasys® uden problemer – og også omvendt. Ved intolerans overfor pegyleret IFN kan i stedet forsøges behandlet med humant leukocyt-IFN (Multiferon®), som administreres som inj. Multiferon® 3 Mill x 3 sc/uge. Ikke-pegyleret IFN-alfa2b (Introna®) kan overvejes, hvis patienten ikke ønsker anvendelse af depot-præparat, da som eks 1.5 - 3 mio E sc x 2 - 4 / uge
- Blodprøvekontrol (mindst hæmatologi, levertal, nyretal, CRP) hver 2. uge de 1ste 2 mdr. og herefter x 1 mdr. til komplet hæmatologisk remission og efterfølgende hver 2-3 mdr. Ca. x 3 /år suppleres med TSH.
- Seponering af IFN efter molekylær remission (meget lav klonal markør i kvantitativ analyse på blod ($\leq 1\%$ muterede alleler JAK2^{V617F}) kan overvejes efter længerevarende behandling og under monitorering af blodprøver (4 - 8 ugers interval) og JAK2^{V617F} allelbyrden (ca 14 ugers interval).
- Hydroxyurea
 - Det er veldokumenteret, at behandling med hydroxyurea (Hydrea®) nedsætter risikoen for transitorisk cerebral iskæmi (TCI), men medfører ikke en bedre beskyttelse overfor arteriel trombose end acetylsalicylsyre eller anagrelid. For

såvidt angår risikoen for venøs tromboseprofylakse er det vist, at hydroxyurea yder mindre beskyttelse end anagrelid.

- Langtidsbehandling med hydroxyurea som monoterapi indebærer en potentielt øget risiko for hudcancer, myelodysplasi (MDS) og/eller transformation til Akut Myeloid Leukæmi (AML), og for sidstnævnte er rapporteret måske ca. 10 % efter 10 år, ca. 15 % efter 15 år og ca. 20 % efter 20-25 år. En øget risiko for leukæmogen effekt af hydroxyurea er ikke genfundet i epidemiologiske studier, måske forklaret ved for kort follow-up tid.
 - Blandt andet af den grund er udarbejdet en risikostratifikation for MPN (side 5), som har til formål at undgå behandling med et potentielt leukæmogen stof til patienter, som ikke har et absolut behandlingsbehov (*< 60 år, ingen tidligere trombose, trombocytal < 1500x10⁹/l*) om end fremdeles en øget risiko for trombose. Risikostratifikationen afgrænser således den patientgruppe (*> 60 år eller tidligere trombose eller trombocytal > 1500x10⁹/l*), som har høj risiko for udvikling af tromboser/blødninger og dermed har et absolut behov for cytoreduktiv behandling. I risikostratifikationen indgår således (endnu) ikke leukocytose, som er en veldokumenteret risikofaktor for trombose i baggrundspopulationen og derfor også mest sandsynligt associeret til øget tromboserisiko i MPN-populationen.
 - Ved behandling med hydroxyurea er der også risiko for kutane ulcerationer - især efter lang tids behandling. Sårene er reversible, men kræver ophør med hydroxyurea. Stoffet bør undgås til patienter <60 år og til patienter, der tidligere har fået busulfan, da især kombinationen af disse to stoffer er dokumenteret leukæmogen.
 - Startdosis for hydroxyurea er typisk 500-1000 mg/dag under monitorering af hæmatologi, lever og nyretal – de første 2 mdr. ca. hver anden uge og herefter x 1 /mdr. i 3 mdr, og få patienter oplever væsentlige bivirkninger. Ved stabile værdier og opnåelse af normale blodværdier kan intervaller mellem blodprøvekontrol udføres ca. hver 3. måned. Præparatbeskrivelse: [link](#)
- Busulfan
 - Busulfan (myleran[®]) er leukæmogen og bør generelt undgås. Compliance er vigtig da ”overdosering” kan medføre svær, evt. irreversibel knoglemarvsaplasi. Dosis : 2-4 mg. dagligt under monitorering af blodprøver hver 2. uge de første 2 mdr. og herefter ca. x 1/måned. Når trombocyt-tallet er normaliseret seponeres busulfan (ofte efter 2-3 mdr.s terapi). Busulfan-kure bør ikke gives oftere end med 1 års interval. En anden behandlingsstrategi, der er effektivt for mange ældre ET-patienter, er 6 mg busulfan dagligt i 1 uge, hvorefter pause, og gentagelse af kuren ved trombocytter > 600x10⁹/l.

- Anagrelid
 - Anagrelid (Xagrid[®]) reducerer alene antallet af trombocytter, og er derfor alene indiceret ved PV ved trombocytose. Bivirkningshyppigheden er som for pegyleret interferon og oftest relateret til blodtryksænkningen (svimmelhed, hovedpine, hjertebanken), men derudover er enkelte patienter svært generede af diare. Kardiomyopati/hjertearytmi er beskrevet – også hos i øvrigt hjerterasker og i sjældne tilfælde også nyrepåvirkning. Under behandlingen kan ses udvikling af moderat anæmi. Anagrelid påvirker ikke *JAK2*-mutationen. Startdosis er 0,5 mg x 2 / dag og efterfølgende op-titrering ca. hver 1 - 2. uge. Slutdosis ofte 2-3 mg/dag. Anagrelid anses ikke for leukæmogent. Præparatbeskrivelse: [link](#)

- JAK1-2 Inhibitor (ruxolitinib)
 - Ruxolitinib (Jakavi[®]) er fra september 2012 registreret til behandling af myelofibrose ledsaget af symptomgivende splenomegali og/eller hypermetabole symptomer. Studier på ET-og PV-patienter pågår – har vist lovende resultater. Behandlingen skal overvejes til ET-patienter, som er refraktære /intolerante overfor anden medicinsk behandling. Behandlingsstart udenfor protokol eller registreret indikation er altid en konferencebeslutning på afdelingen. QoL vurdering skal udføres ved behandling med JAK-inhibitor for MPN, efter aftaler indgået med Danske Regioner for anvendelse af ruxolitinib ved MPN. Præparatbeskrivelse: [link](#)

- Vorinostat
 - Vorinostat (Zolinza[®]) er en histondeacetylase-inhibitor, som har vist sig effektiv i behandlingen af myeloproliferationen ved ET, PV og myelofibrose. I protokolleret studie blev anvendt en dosering på 400 mg/daglig. Denne dosis er behæftet med en uacceptabel toxicitet og høj drop-out rate (ca. 50 %). Behandlingen vil kunne tilbydes patienter som ikke har responderet på de konventionelle medikamina. Behandlingsstart vil altid være efter konferencebeslutning. Startdosis vil være 200 mg/daglig i 2 uger og herefter øgning til 300 mg/daglig. Tåles denne dosering efter yderligere 2 ugers behandling og er normale blodværdier ikke opnået efter 2 mdr. behandling kan dosis eventuelt øges til 400 mg/daglig. Præparatet er aktuelt ikke markedsført, men kan rekvireres fra producenten og med tilladelse.

- Kombinationsbehandling
 - Patienter, som ikke responderer adækvat på en cytoreduktiv behandling kan oftest fordelagtigt kombinationsbehandles (f.eks med Interferon-alpha2 + hydroxyurea; Interferon-alpha2+ Anagrelid; hydroxyurea + anagrelid).
Kombinationsbehandling indebærer ofte, at dosis af de respektive stoffer skal nedsættes. Hydroxyurea kan være indiceret i en kort periode initialt ved fire-cifret pladetal, og især ved samtidige blødnings- eller trombose manifestationer.

Transplantationsindikation

Ved transformation til myelofibrose eller akut leukæmi, se rekommandationer for knoglemarvs transplantation fra Transplantationsudvalget under DHS (www.hematology.dk).

Responskriterier: European Leukemia Net MPN kriterier for respons

Klinisk-Hæmatologisk respons:

- **Komplet respons (alle følgende):** hæmatokrit < 45 % uden venesektio, trombocytal < $400 \times 10^9/l$, leukocytal < $10 \times 10^9/l$, med normal størrelse milt på UL- eller CT-scanning af abdomen, og uden sygdomsrelaterede symptomer (nattesved, væggtab > 10 % / 6 mdr, ikke-infektiøst betinget feber);
- **Partielt respons:** For patienter som ikke opfylder kriterierne for komplet respons:
 1. Ht under 45 % uden flebotomi ELLER
 2. Repons på 3 eller flere af ovenstående kriterier,
- **Intet respons:** når kriterier for partielt respons ikke er opfyldt.

Molekylært respons:

- **Komplet respons:** reduktion i enhver specifik molekylær abnormitet til umåleligt Niveau (komplet molekylærbiologisk response med umålelig JAK2V617F opnås aldrig med det danske JAK2V617F assay som er det bedste assay i Europa og måler allebyrder < 1 % (< 0.08 %)).

- **Partielt respons:** for patienter med en målbar udgangsparameter cytogenetisk eller mutant allel byrde > 10 %, angiver et partielt respons en reduktion på mindst 50 % af værdien før behandling for patienter med mindre 50 % mutant allel byrde, eller en reduktion på mindst 25 % af værdien for patienter med mindst 50 % allel byrde på tidspunktet før behandling;
- **Intet respons:** når kriterier for partielt respons ikke er opfyldt.

Histologisk respons:

- Cellulariteten er normal i knoglemarvsbiopsi vurderet efter alder og uden påviselig retikulær fibrose.

Specielle forhold

- **Hudkløe og PV:** Pruritus (specielt aquagen pruritus) kan være et stort problem for patienter med ET, PV og myelofibrose. IFN er det præparat, der er bekræftet som havende bedst effekt på hudkløen, men der er patienter, der de facto får forværring af hudkløen – i hvert fald i starten af behandlingen. Antihistaminer kan forsøges. Paroxetin (SSRI-præparat) 20 mg daglig er ofte meget effektivt. Fototerapi med psoralen og UVA-lys er beskrevet som havende effekt. Behandling med såvel vorinostat som ruxolitinib medfører hos de fleste patienter prompte svind af hudkløen.
- **Operationer og PV:** Generelt anbefales det, at man normaliserer trombocyt-tallet før operation, men selv når dette er opfyldt, har ET patienter større risiko for trombotiske perioperativt. For vejledning om individuel tromboseprofylakse henvises til gældende retningslinje (www.dsth.dk)
- **Graviditet og PV:** Mænd med MPN bør ikke blive fædre, afgive sædprøve under behandling med hydroxyurea eller busulfan, Vedrørende anagrelid er forholdet ikke velbelyst. Der er ikke en carcinogen eller teratogen effekt i dyremodeller på sædceller, men om muligt bør mandlige patienter give sædprøve inden behandling, eller anvende IFN.
- Kvinder med MPN i fertile alder bør ikke anvende hormonel antikonception på grund af en principielt øget risiko for trombose generelt ved sygdommen og muligt yderligere øget for (især venøs) trombose ved anvendelse af østrogen eller progesteron. Anden form for svangerskabsforebyggelse må aftales individuelt evt i samarbejde med gynækolog eller

praktiserende læge, herunder mulighed for inddragelse af partner i beslutning om og valg af prævention.

- Patienter med PV har en øget risiko for tromboemboliske komplikationer under graviditeten og frem til 6 uger efter fødsel. Herudover er der en øget risiko for intrauterin fosterdød især i første trimester. Kun IFN-alpha2 kan anvendes til gravide. Hos mange ses spontant fald i trombocytaltallet (og blodprocent) under graviditeten. Det anbefales at sikre normalt trombocytaltal og hæmatokrit under graviditeten ved behandling med inj Pegasys[®] 45-90 ug x 1 sc /uge eller PegIntron[®] 35-50 ug x 1 sc/uge. Sjældent kan ikke-pegylet interferon-alfa2b (Introna[®]) 1.5 - 3 mio Enh sc x 2-4 / uge anvendes, hvis den gravide ikke har anvendt IFN tidligere eller ikke ønsker anvendt depotmidler. Interval for administration af det enkelte interferon præparat kan forlænges afhængigt af effekt.
- Varettagelse af gravide kvinder med MPN mht. tromboseprofylakse under graviditet indebærer samarbejde mellem hæmatolog og obstetriker. MPN sygdom må betragtes som en intermediær risikofaktor i risikostratificeringen i rapporten om tromboembolisk sygdom under graviditet og postpartum fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (www.dsth.dk).

Følgende anbefales ved graviditet:

- Gravide med MPN monitoreres for hæmatologiske parametre iht. gældende vejledning. Information skal gives om en øget risiko for komplikation i forhold til raske.
- Behandling under graviditet skal altid tage hensyn til fosteret, dvs. præparater som hydroxyurea, anagrelid er kontraindiceret, og en ”wash-out” periode på 3 måneder bør forløbe under skifte til IFN ved behov for cytoreduktion.
- Kontrollere partners sædkvalitet, hvis ikke tidligere børn hos parret eller partner, for at undgå længerevarende behandlingsskifte, ved nedsat fertilitet.
- Koagulationsudredning hos gravide MPN patienter mhp. supplerende risikofaktor for trombose eller blødning.
- Fortsat Hjerdyl[®] 75 mg x 1 dgl til alle kvinder fra konceptionstidspunktet mhp at bedre placentar gennemblødning idet der er en øget forekomst af tidlige aborter.
- Ved behov alene for Hjerdyl[®] seponeres dette 1-2 uger før ventet termin (evt. planlagt igangsæt fødsel) og LowMolecularWeightHeparin (LMWH) som inj. tinzaparin (innohep[®]) 4500 Enh eller dalteparin (fragmin[®]) 5000 IE eller enoxaparin (klexane[®]) 40 mg sc dgl x 1

indledes. LMWH gives indtil seks uger efter fødsel og med genoptagelse af Hjerdyl[®] efter fødslen, hvis ikke kontraindikation.

- Kvindelige MPN-patienter med ønske om graviditet i pågående warfarin behandling bør, og gerne inden graviditeten, konfereres med Koagulations-center om behandlings strategi. Anvendelse af warfarin (Marevan[®]) måske især i 6.-9. gestationsuge, er forbundet med risiko for såkaldt warfarin-embryopati syndrom med (faciale og skelet) misdannelser, blindhed og evt abortering. Den gravide konfereres også med obstetrikere, evt. anæstesi-læge når relevant og også gerne inden graviditetsforløbet ved warfarin behandling. Warfarin kan anvendes under amning.
- MPN patienter med "væsentligt forøget risiko" for komplikation hos moder/barn (www.dsth.dk) til eksempel tidligere alvorlig trombose tilfælde skiftes fra hjertemagnyl til LMWH i profylakse dosis fra tidspunkt for erkendt graviditet og indtil seks uger efter graviditet, med genoptagelse af Hjerdyl[®] efter individuel vurdering, men typisk umiddelbart post-partum.
- MPN patienter kan anbefales knælange støttestrømper (i hvert fald) fra fødselstidspunkt til fuld mobilisering.
- MPN patienter som immobiliseres under graviditeten gives tromboseprofylakse til patienten er mobiliseret påny.
- Ugentlig biokemi efter fødslen mhp kompensatorisk øgning i Hct og trombocytal bl.a. i forbindelse med at moderens plasmavolumen normaliseres.
- Ved **amning** bør kvindelige PV patienter ikke anvende anagrelid, hydroxyurea, ruxolitinib, myleran eller IFN, da data ikke er tilstrækkelige for anvendelse af nogen præparater under laktation. Det er ikke kontraindiceret at give LMWH eller hjertemagnyl under amning.

Monitorering generelt ved MPNs

DSKMS har udarbejdet en detaljeret rapport med beskrivelse af opfølgingsprogram for kroniske myeloid sygdomme. Programmet ventes offentliggjort 2015 i Danske Regioner / DMCG.

Rutineprøver/klinisk kontrol

Kontrolintervaller må bero på individuel vurdering. Ofte vil det være tilstrækkeligt med standard blodprøver (Hb, hæmatokrit, erytrocyt-, trombocyt-, leukocytal+diff tælling, ALAT, LDH, basisk phosphatase, koagulationsfaktor 2,7,10, kreatinin, Na, K, urat) f.eks hver 6. uge og klinisk kontrol

ca. hver 3-4 mdr. og hos nogle i stabil remission måske hver 6 mdr. TSH bør kontrolleres 1-2 x årligt og ved mistanke om stofskifte-påvirkning ved IFN behandling, især hos kvinder. Samtidig behandling med ASA og anagrelid kan øge blødningsrisiko. Der er ingen evidens baseret brug af TEG til monitorering.

Sygdomsspecifik kontrol

Kvantitativ PCR monitorering af *JAK2V617F* allel-byrden (eller anden kvantitativ klonal markør) anbefales udført udenfor protokol 2 - 3 gange årligt hos de patienter som behandles med IFN, og ved behandlings pause i klonal remission udtrykt ved (meget) lav qPCR for *JAK2* da 2 - 4 gange årligt.

Knoglemarvsundersøgelse udføres ca. hvert 3. år til status, men individuelt efter respons på behandling, og ved klinisk sygdomsprogression til støtte for valg af fortsat behandling.

Klinisk Database (Danske Regioner)

Alle nydiagnosticerede patienter skal ved første kontrolbesøg registreres i Danske Regioners Kliniske Database for MPNs og følges op med registrering af behandling. Det anbefales, at sikre journalføring af de parametre, der indgår i database skemaerne ved journaloptagelse / planlægningskontrol ("efterstadie"), evt i skemaform. Alle patienter skal anmeldes til Cancerregisteret.

Tværfaglige opgaver vedr. MPN-patienter på hæmatologisk afdeling

Venesectio kan også udføres af særligt instruede sygeplejersker eller særligt uddannede hold af lægestuderende. Udlevering af medicin, vejledning i injektions-teknik, opbevaring af lægemidler, evt. særlige administrationsforhold, vaccination (afh indikation), eller formidling af kontakt til social rådgiver varetages af sygepleje-personale. Patienten bør være bekendt med Patientforeninger, f.eks. PV-foreningen. For patienter med bivirkning til IFN, trods anvendelse f.eks .af panodil, hvor anden sygdomsspecifik behandling ikke er gennemførlig som følge anden bivirkningsprofil eller kontraindikation og IFN behandling f.eks. er begrundet i et ønske om graviditet, ved dokumenteret molekylært respons, kan Paragraf 56 ordningen være en mulighed for at kompensere arbejdsgiver for fravær mhp at patienten opretholder kontakt til arbejdsmarkedet. Det er en lægefaglig opgave at orientere om mulighed for anerkendelse af kritisk sygdom, ved henvisning til Pensionskasse eller Forsikringsselskab.

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 og FMK skal løbende opdateres. Patienter med MPN bør ikke følges alene i primær sektor, da de sygdomsspecifikke behandlinger alene kan udleveres fra specialafdeling på hospital. Ved recept-udstedelse for trombeprofylakse med ASA opnås specielt tilskud ved angivelse af ”myeloproliferativ sygdom” – gerne i indikation, på recept hvis udskrevet på papir, eller ved angivelse af ”klausuleret præparat” i elektronisk recept.

Referencer ([link gives til free articles](#))

Generelt myeloproliferativ Neoplasmi (MPN)

Kim E & Abdel-Wahab A. **Focus on the epigenome in the myeloproliferative neoplasms.**
Hematology 2013 2013; 538 – 544 ([link](#))

Skov V, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC, Larsen TS. Gene expression profiling with principal component analysis depicts the biological continuum from essential thrombocythemia over polycythemia vera to myelofibrosis.
Exp Hematol. 2012 Sep;40(9): 771 - 780.e19.

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 Apr 5;119(14): 3219 - 3225 ([link](#))

Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms.
Leukemia. 2014 Jul;28(7): 1407 – 1413

Godfrey AL & Green AR. The biology of myeloproliferative neoplasms.
Hematology Education (EHA) 2013, 7: 267 – 276. ([link](#))

Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development?
Leuk Res. 2013 Feb;37(2): 214 – 220

Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. 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.
[Leuk Res.](#) 2012 Nov;36(11): 1387 – 1392

Christensen AS, Bech Møller J, Hasselbalch HC. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Leuk Res 2014, Apr 38(4): 490 - 495

Hasselbalch HC. The platelet-cancer loop in myeloproliferative cancer. Is thrombocythemia an enhancer of cancer invasiveness and metastasis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis?
Leuk Res. 2014 Oct;38(10): 1230 - 1236

Madelung AB, Bondo H, Stamp I, Loevgreen P, Nielsen SL, Falensteen A et al. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative neoplasms: morphological reproducibility

and clinical correlations--the Danish experience.

Am J Hematol. 2013 Dec;88(12): 1012 - 1016. ([link](#))

Barbui T, Finazzi G & Falanga A: Myeloproliferative neoplasms and thrombosis.

Blood 2013;122(13): 2176 - 2184 ([link](#))

Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union.

Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4): 289 - 297

Polycythemia Vera (PV) – reviews

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. ([link](#))

McMullin MF. Erythrocytosis.

Hematology Education (EHA 2012), 2012: 273 – 278. ([link](#))

[Vainchenker W & Green AR](#). A Unique Activating Mutation in JAK2 (V617F) Is at the Origin of Polycythemia Vera and allows a new classification of Myeloproliferative Diseases.

Hematology /ASH Educational book) 2005, 2005: 195 – 200. ([link](#))

Harrison C. Rethinking Disease Definitions and Therapeutic Strategies in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera.

Hematology 2010, 2010: 129 – 134. ([link](#))

Hernández-Boluda JC, Gómez M. Target hematologic values in the management of essential thrombocythemia and polycythemia vera.

Eur J Haematol. 2014 May 10. doi: 10.1111/ejh.12381. [Epub ahead of print]

Tefferi A, Rumi E, **Finazzi** G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML et al.

Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013 Sep;27(9): 1874 - 1881

Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. Leukemia. 2014 Jun;28(6): 1191 - 1195

Interferon-behandling ved MPN

Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, Larsen H, Helleberg I, Riley CH, Bjerrum OW, Rønnov-Jessen D, Møller MB, de Stricker K, Vestergaard H, Hasselbalch HC. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential

thrombocytopenia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res.* 2013 Sep;37(9): 1041 - 1045.

Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocytopenia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res.* 2014 Oct;38(10):1177 - 1183

Hasselbalch HC. A New Era for IFN- α in the Treatment of Philadelphia-negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Exp Rev Hematol* 2011; 6: 637 – 655.

Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood.* 2011 May 5;117(18) :4706 - 4715.

Silver R, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon in the treatment of essential thrombocytopenia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Exp Rev Hematol* 2013 Feb;6(1): 49 - 58.

Quinta's-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al.: Pegylated Interferon Alfa-2a. Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocytopenia and Polycythemia Vera. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5418 – 5424 .

Anden behandling ved PV - MPN

Karali V & Panayiotidis P. Novel oral anticoagulants in the management of polycythemia vera and essential thrombocytopenia.

Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2014;12(1): 26 - 28. ([link](#) tryk download)

Spivak JL & Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Mar;11(3): 403 - 414

Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Jun;27(2):141 - 153.

Kissova J, Ovesna P, Penka M, Bulikova A, Kiss I. Second malignancies in philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms-single-center experience. *Anticancer Res.* 2014 May;34(5):2489 – 2496 ([link](#))

Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al: response criteria for essential thrombocytopenia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference.

Blood 2009;113: 4829 - 4833. ([link](#))

Lassila R, Jula A, Pitkaniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014 Nov 5;4(11):e005862 ([link](#))

Schmidt M, Cannegieter SC, Johannesdottir SA, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014 Aug;12(8):1207 – 1215

Nielsen SF, **Nordestgaard** BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1792-802 ([link](#))

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G *et al.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353(1), 33 – 45 ([link](#))

Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors
Hematology 2009, 2009: 535 – 642. ([link](#))

Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980.
J Clin Oncol. 2011 Oct 10;29(29): 3907 - 3913. ([link](#))

Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120(2): 275 – 284. ([link](#))

Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D *et al.* Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera.
N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1): 22 - 33.

Andersen CL, McMullin MF, Ejerblad E, Zweegman S, Harrison C, Fernandes S, Bareford D *et al.* A phase II study of vorinostat (MK-0683) in patients with polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2013 Aug;162(4): 498 – 508

Hasselbalch HC & Riley CH. Statins in the treatment of polycythaemia vera and allied disorders: an antithrombotic and cytoreductive potential? *Leuk Res.* 2006 Oct;30(10):1217 – 25.

Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD006503 ([link](#))

Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy.
Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1: s75 - s83 ([link](#))

Bjørn ME, de Stricker K, Kjær L, Ellemann K, Hasselbalch HC. Combination therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible: Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in polycythemia vera. *Leuk Res Rep.* 2014 Aug 1;3(2): 73 - 75. ([link](#))

Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z. Paraneoplastic Itch: An Expert Position Statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI) *Acta Derm Venereol* 2014 Epub ahead of print ([link](#))

WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. WHO 2010, 125 sider. ([link](#))

Graviditet ved MPN

Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastre B. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2): 141 - 147

Griesshammer M, Struve S, Harrison C. Essential thrombocythemia/Polycythemia vera and pregnancy: the need for a observational study in Europe. [ELN publication](#).

Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev.* 2008 Sep;22(5): 235 – 245

Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol.* 2012 Jun;33(3): 265 – 268.

DSTH; Tromboembolisk sygdom under graviditet og postpartum – risikovurdering, profylakse og behandling 2014 ([link](#))

Relevante links:

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase www.dsth.dk

Dansk Cardiologisk Selskab www.cardio.dk

Dansk Hæmatologisk Selskab www.hematology.dk

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi www.dsog.dk

Dansk Selskab for Kroniske Myeloid Sygdomme www.myeloid.dk

European Leukemia Net www.leukemia-net.org/content/leukemias/index_eng.html

Lægemiddelkataloget www.pro.medicin.dk

EMA www.ema.europa.eu/ema/

Nordic MPN Study Group <http://www.nmpn.org/>

§56 ordningen <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/sociale-ydelser/sociale-ydelser/beskaeftigelse/paragraf-56-aftale-refusion-fra-1-sygedag-til-arbejdsgiver/>