

## Klinisk Retningslinje for essentiel trombocytose (ET)

December 2014.

Udarbejdet af  
Daniel El'Fassi  
Christen Lykkegaard Andersen  
Thomas Stauffer Larsen  
Dorthe Rønnov-Jessen  
Hans 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....  | Generel behandling                                 |
| 7....  | Cytoreduktiv behandling                            |
| 8....  | Supplerende information (præparatbeskrivelser)     |
| 11...  | Kombinationsbehandling                             |
| 11...  | Transplantationsindikation                         |
| 11...  | Respons kriterier                                  |
| 12...  | Specielle forhold (hudkløe, operation, graviditet) |
| 14.... | Monitorering                                       |
| 14.... | Klinisk database                                   |
| 15.... | Tværfaglige opgaver                                |
| 15.... | Lægefaglige opgaver i primær sektor                |
| 16.... | Referencer inkl links til artikler og websites     |

[www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk)

## Vejledning for Diagnostik, Monitorering og Behandling af ET

### Definition

Essentiel trombocytose (ET) er en selvstændig diagnose blandt de klassiske Philadelphia-kromosom negative, kroniske, myeloproliferative neoplasier (MPN). Karakteristisk ses ved genuin ET ingen anæmi eller leukocytose, men alene vedvarende trombocytose og et øget antal modne megakaryocytter i knoglemarven. Ved ET foreligger en overproduktion af trombocytter, men en subgruppe på 20-40 % har også granulocythyperplasi og dermed moderat leukocytose foreneligt med såkaldt tidlig præfibrotisk myelofibrose. Mistanken om sidstnævnte hos "ET-patienten" fås ved samtidig forekomst af let-moderat anæmi, leukocytose og LDH-forhøjelse. Ved diagnostisk udredning påvises *JAK2*-mutationen hos ca. 50 %, *CalR* mutation hos ca. 40 % mens *MPL*-mutationer kan påvises hos 2-5% af patienterne, og forekomsten af nævnte mutationer er næsten altid gensidigt eksklusive.

ET er en klonal neoplasie primært karakteriseret ved en overproduktion af blodplader. ET-populationen er således en heterogen sygdomsgruppe i det biologiske MPN-kontinuum karakteriseret ved forekomst af de nævnte klonale forandringer fra tidlig sygdomsfase (ET) over polycythæmia vera (PV) (de *JAK2*V617F-positive ET-patienter) til det avancerede myelofibrose-stadium.

### Forekomst

Der diagnosticeres ca. 140 nye tilfælde om året i DK. Median alder er 60-70 år, og efter 30-års alder er der en kønsforskel, med ca. dobbelt så mange kvinder. DSKMS udgiver årligt en rapport for den nationale database ([www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk)).

### Klinik

- ✓ Mange har symptomer på diagnosetidspunktet med træthed, men ET findes også uden symptomer initialt. Kløe, svedtendens forekommer.
- ✓ Mellem 25 – 50 % præsenterer sig med trombosetendens og/eller abnorm blødningstendens.
- ✓ Trombosetendensen viser sig typisk ved mikrovaskulær iskæmi (TCI-tilfælde/digital iskæmi/erytromelalgi) eller tromboser af større kar såvel arterielle som venøse. Ved abnorm

blødningstendens ses oftest slimhindeblødninger. Trombocytal da som regel  $> 1000-1500 \times 10^9/l$  og mekanismen betinget af en pågående erhvervet von Willebrand faktormangel.

- ✓ Splenomegali vil styrke mistanken om tidlig præfibrotisk myelofibrose eller PV, også i fravær af forhøjet hæmatokrit, fordi det øgede plasmavolumen betinget af splenomegalien giver anledning til "hæmodilution".

### Diagnostiske kriterier (WHO 2008)

Diagnosen ET kræver opfyldelse af alle følgende 4 kriterier:

1. Vedvarende trombocytose  $> 450 \times 10^9/l$  i udredningsperioden.
2. Knoglemarv præget af hyperproliferation og med store, modne megakaryocytter.
3. Kriterierne for PV, PMF, CML og MDS eller anden myeloid sygdom er ikke opfyldt.
4. Påvist *JAK2*-mutation eller anden klonal markør (især *CalR*). I fravær heraf kræves, at der ikke er holdepunkter for reaktiv trombocytose.

Der fremlægges måske ny diagnosekriterier fra WHO for MPN i 2015, DRG koden for ET er D47.3. Hvorvidt præfibrotisk myelofibrose vil få specifikke diagnosekriterier i WHO klassifikation og selvstændig DRG kode afventes.

Årsagerne til sekundær (reaktiv) trombocytose er mange. De kan overordnet inddeles i inflammatoriske, paraneoplastiske, jernmangel betingede eller efter splenektomi.

### Udredning ved mistanke om ET

- Obligatoriske
  - Anamnese skal omfatte rygestatus og familiær disposition til MPN og familiær disposition til anden blodsygdom, kardiovaskulære, inflammatoriske og autoimmune sygdomme, DM, hyperkolesterolæmi.
  - 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, hyperkolesterolæmi, 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 leverstørrelse samt evt. anden patologi.
  - Knoglemarvs-aspirat og biopsi mhp morfologisk undersøgelse.
  - Blodprøver: Hb, Hct, MCV, MCHC, erytrocyttal, leukocyttal inkl. differentialtælling, trombocyttal. 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 *CalR* og/eller *MPL*-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
    - Kromosomundersøgelse på knoglemarv hvis ikke anden klonal markør påvist.
    - Erytrocyt- og plasmavolumenbestemmelse kan udføres supplerende ved samtidig splenomegali og *JAK2* muteret trombocytose mhp differential diagnostisk afklaring overfor polycythaemia vera (PV). Undersøgelsen kan ikke udføres på alle sygehuse i DK.

## Generel behandling ved ET 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 ET patienter bør have lavdosis ASA (hjertemagnyl 75mg dgl. x 1), dog ikke ved trombocytal  $> 1000-1500 \times 10^9/l$  (med mindre patienten debuterer med trombose) og/eller abnorm blødningstendens og/eller allergi overfor ASA-præparater. Hvis trombocytal er  $> 1000-1500$ , skal der iværksættes cytoreduktiv behandling til tre-cifret pladetal før ASA behandling iværksættes under tæt kontrol.
- 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](http://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 rekommendationer fra Dansk Cardiologisk Selskab følges ([www.cardio.dk](http://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](http://www.cardio.dk) – den nationale kardiologiske behandlingsvejledning). Følgende vejledning er oplyst i 2014, 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 er 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

### Cytoreduktiv behandling ved ET, prioriteret behandlingsalgoritme:

- **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 ET er en malign neoplasie i et klinisk kontinuum og der ikke er kendt forskel i patofysiologi efter patientens alder. Anbefaling af cytoreduktion fra diagnostetidspunkt 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-14.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 normalisering af trombocyt- og leukocyttal
- 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 ET

- Interferon-alpha2
  - Interferon-alpha2 (IFN) anbefales som førstevalgsbehandling, som 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, inkompenaseret lever sygdom, tidligere eller aktuel hjertesygdom NYHA klasse III-IV og hepatitis C, autoimmun sygdom (aktiv psoriasis, RA, hepatitis ,mfl), ukontrolleret stofskifte sygdom 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 knoglemarvs sygdom end MPN. HIV og hepatitis B, C serologi skal foreligge inden IFN indledes.
  - Såvel PegIntron<sup>®</sup> som Pegasys<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> behandling og patienten ikke tåler denne behandling ses, at patienten tåler Pegasys<sup>®</sup> uden problemer – og også omvendt. Ved intolerans overfor pegyleret IFN kan i stedet forsøges behandlet med humant leukocyt-IFN (Multiferon<sup>®</sup>), som administreres som inj. Multiferon<sup>®</sup> 3 Mill x 3 sc/uge. Ikke-pegyleret IFN-alfa2b (Introna<sup>®</sup>) 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<sup>V617F</sup>) kan overvejes efter længerevarende behandling og under monitorering af blodprøver (4 - 8 ugers interval) og JAK2<sup>V617F</sup> allelbyrden (ca 14 ugers interval).



- Hydroxyurea

- Det er veldokumenteret, at behandling med hydroxyurea (Hydrea<sup>®</sup>) 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 tromboseprofilakse 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 (se PV retningslinje), 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 <1500x10<sup>9</sup>/l*) om end fremdeles en øget risiko for trombose. Risikostratifikationen afgrænser således den patientgruppe (*> 60 år eller tidligere trombose eller trombocytal >1500x10<sup>9</sup>/l*), som har høj risiko for udvikling af trombosier/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 hydrea. 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<sup>®</sup>) er leukæmogen og bør generelt undgås. Compliance er vigtig da ”overdosering” kan medføre svær, evt. irreversibel knoglemarvsaplasti. 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  $> 600 \times 10^9/l$ .

- Anagrelid
  - Anagrelid (Xagrid<sup>®</sup>) reducerer alene antallet af trombocytter. Bivirkningshyppigheden er som for pegyleret interferon og oftest relateret til blodtrykssænkningen (svimmelhed, hovedpine, hjertebanken), men derudover er enkelte patienter svært generede af diare. Kardiomyopati/hjertearytmi er beskrevet – også hos i øvrigt hjerteraske 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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](http://www.hematology.dk)).

### **Responskriterier: European Leukemia Net MPN kriterier for respons**

#### **Klinisk-Hæmatologisk respons**

- Komplet respons (alle følgende)
  - trombocytal  $<400 \times 10^9/l$ , uden sygdomsrelaterede symptomer f.eks. iskæmiske eller blødningsbetingede, med normal størrelse milt på UL- eller CT-scanning af abdomen, og leukocytal  $<10 \times 10^9/l$ ;
- Partielt respons:
  - for patienter der ikke opfylder kriterierne for komplet respons, men har blodpladetal  $<600 \times 10^9/l$  eller Et reduceret trombocytal  $> 50 \%$  af baseline-værdien.
- Intet respons
  - når kriterier for partielt respons ikke er opfyldt.

#### **Molekylært respons**

- Komplet respons
  - Reduktion i enhver specifik molekulær abnormitet til umåleligt niveau
- Partielt respons
  - For patienter med en målbar udgangsparemet 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

- Remission i knoglemarv defineres som manglende megakaryocyt hyperplasi.

## Specielle forhold

- **Hudkløe og ET:** 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 ET:** 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](http://www.dsth.dk))
- **Graviditet og ET:**  
**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 ET 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- $\alpha$ 2 kan anvendes til gravide. Hos mange ses spontant fald i trombocytallet (og blodprocent) under graviditeten. Det anbefales at sikre normalt trombocytaltal 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- $\alpha$ 2b (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.
- Varetagelse af gravide kvinder med MPN mht. tromboseprofylakse under graviditet indebærer samarbejde mellem hæmatolog og obstetrikere. 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](http://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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> seponeres dette 1-2 uger før ventet termin (evt. planlagt igangsæt fødsel) og LowMolecularWeightHeparin (LMWH) som inj. tinzaparin (innohep<sup>®</sup>) 4500 Enh eller dalteparin (fragmin<sup>®</sup>) 5000 IE eller enoxaparin (klexane<sup>®</sup>) 40 mg sc dgl x 1 indledes. LMWH gives indtil seks uger efter fødsel og med genoptagelse af Hjerdyl<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>) 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 obstetriker, evt. anæstesilæge 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](http://www.dsth.dk)) til eksempel ved 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<sup>®</sup> 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 trombocytstal bl.a. i forbindelse med at moderens plasmavolumen normaliseres.
- Ved **amning** bør kvindelige ET 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 hjerdyd under amning.

### **Monitorering generelt ved MPNs**

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

### ***Rutineprøver/klinisk kontrol***

Kontrolintervaller må bero på individuel vurdering. Oftest vil det være tilstrækkeligt med standard blodprøver (Hb, hæmatokrit, erytrocyt-, trombocyt-, leukocytstal+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**

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 af 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 Neoplasi (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.

Barbui T, Finazzi G & Falanga A: Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122(13): 2176 - 2184 ( [link](#) )

Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6): 581 - 587.



### **Essentiel Trombocytose (ET) – reviews**

Passamonti F, Thiele J, Girodon F et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120: 1197 – 1201.

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](#) )

Barosi G. Essential thrombocythemia vs. early/prefibrotic myelofibrosis: why does it matter. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Jun;27(2): 129 – 140

Current Issues in Myeloproliferative Neoplasms: Management of Essential Thrombocythemia. *Hematology* 2011 2011: 215 – 221 ( [link](#) )

Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1211 – 1219. ( [link](#) )

Tefferi A: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285 – 293, ( [link](#) )

### **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 thrombocythemia, 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  $\alpha$ -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res.* 2014 Oct;38(10):1177 - 1183

Hasselbalch HC. A New Era for IFN- $\alpha$  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 thrombocythemia, 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 Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5418 – 5424 .

## Anden behandling ved ET - MPN

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

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

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](#) )

Beer PA, Erber WN, Campbell PJ et al.: How I treat essential thrombocythemia. Blood 2011; 117): 1472 - 1482. ( [link](#) )

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

Cervantes F. Management of Essential Thrombocythemia. Hematology (ASH Education Book) 2011; 2011: 215 – 221. ( [link](#) )

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.

Besses C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, Smith J, Abhyankar B, Birgegård G. Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study. Leuk Res. 2013 Feb;37(2): 162 - 168.

Gugliotta L, Besses C, Griesshammer M, Harrison C, Kiladjian JJ, Coll R, Smith J, Abhyankar B, Birgegård G. Combination therapy of hydroxycarbamide with ana-grelide in patients with essential thrombocythemia in the evaluation of Xagrid<sup>®</sup> efficacy and long-term safety study. Haematologica. 2014 Apr;99(4): 679 –687 ( [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](http://www.dsth.dk)

Dansk Cardiologisk Selskab [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

Dansk Hæmatologisk Selskab [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk)

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)

Dansk Selskab for Kroniske Myeloid Sygdomme [www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk)

European Leukemia Net [www.leukemia-net.org/content/leukemias/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/index_eng.html)

Lægemiddelkataloget [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)

EMA [www.ema.europa.eu/ema/](http://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/>