

Myeloproliferativ neoplasi (MPN)

Nationellt vårdprogram

2022-05-03 Version: 3.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	7
Sammanfattning	7
Kapitel 2	8
Inledning	8
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	9
2.3 Lagstöd	9
2.4 Evidensgradering	10
Kapitel 3	11
Mål med vårdprogrammet	11
Kapitel 4	12
Bakgrund och orsaker	12
4.1 Epidemiologi	12
4.2 Etiologi och överlevnad	13
4.2.1 Molekylärgenetik	13
4.2.2 Ärftlighet och andra riskfaktorer	14
4.2.3 Överlevnad	14
Kapitel 5	15
Primär prevention	15
5.1 Livsstilsfaktorer	15
Kapitel 6	16
Symtom och tidig utredning	16
6.1 Symtom och differentialdiagnoser	16
6.1.1 Polycytemia vera (PV)	16
6.1.2 Essentiell trombocytemi (ET)	17
6.1.3 Myelofibros (MF)	18
6.1.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia (MPN-U)	18
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN	19
6.3 Symtom som bör föranleda remiss för utredning utanför SVF MPN	20
Kapitel 7	21
Diagnostik	21
7.1 Diagnos	21
7.1.1 Blodprov – rekommenderade analyser	21
7.1.2 Benmärg – rekommenderade analyser	22
7.2 Riskstratifiering	22
7.3 Diagnosbesked	23
Kapitel 8	24
Klassificering av MPN	24
8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	24
8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	24
8.3 Anamnestisk remissinformation	24
8.4 Klassificering av tumören	24
8.4.1 Polycytemia vera	24

8.4.2	Essentiell trombocytemi	25
8.4.3	Primär myelofibros	27
8.4.4	Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia	28

Kapitel 9	30
Multidisciplinär konferens	30

Kapitel 10	31
Behandling.....	31

10.1	Polycytemia vera (PV)	31
10.1.1	Mål med behandling	31
10.1.2	Riskstratifiering och indikation för behandling	31
10.1.3	Flebotomi	32
10.1.4	ASA	32
10.1.5	Hydroxyurea	32
10.1.6	Interferon	33
10.1.7	Busulfan	33
10.1.8	Ruxolitinib	33
10.1.9	Radioaktivt fosfor (P^{32})	34
10.1.10	Prevention vid hjärt-kärlsjukdom	34
10.2	Essentiell trombocytemi (ET)	34
10.2.1	Mål med behandling	34
10.2.2	Riskstratifiering och indikation för behandling	35
10.2.3	Trombocyttaggregationshämmande behandling	35
10.2.4	Cytoreduktion	36
10.2.5	Hydroxyurea	36
10.2.6	Interferon	36
10.2.7	Busulfan	37
10.2.8	Anagrelid	37
10.2.9	Prevention vid hjärt-kärlsjukdom	37
10.3	Prefibrotisk myelofibros (pre-MF)	37
10.4	Myelofibros (MF)	38
10.4.1	Mål med behandling	38
10.4.2	Prognostiska modeller och riskstratifiering	38
10.4.3	Grundläggande behandlingsstrategi vid myelofibros	40
10.4.4	Hydroxyurea	41
10.4.5	Interferon	41
10.4.6	JAK-hämmare – ruxolitinib	42
10.4.7	JAK-hämmare - fedratinib	42
10.4.8	Splenektomi och strålning mot mjälten	43
10.4.9	Behandling av MF-relaterad anemi	43
10.4.10	Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)	44
10.4.11	Trombocyttaggregationshämmande behandling	45
10.5	Oklassificerbar MPN (MPN-U)	45
10.5.1	Mål med behandling	45
10.5.2	Riskstratifiering och indikation för behandling	45
10.5.3	Prevention vid hjärt-kärlsjukdom	46

Kapitel 11	47
Trombos och blödning vid MPN.....	47

11.1	Tromboembolism	47
11.1.1	Incidens och prevalens	47
11.1.2	Orsaker till ökad trombosrisk	47
11.1.3	Behandling av trombos	48
11.1.4	Venös tromboembolism	48
11.1.5	Levernära trombos	48
11.1.6	Sinustrombos	49
11.2	Blödning	49
11.2.1	Orsaker till ökad blödningsrisk	49
11.2.2	Åtgärder vid blödning	50

Kapitel 12	51
Speciella situationer	51

12.1	Elektiv kirurgi	51
12.2	Extramedullär blodbildning	51
12.3	Klåda	51
12.4	Graviditet	52
12.4.1	Allmänt om graviditet vid MPN	53
12.4.2	Cytoreduktion under graviditet	53
12.4.3	Övrig behandling	53
12.4.4	Övervakning under graviditet	54
12.4.5	Riskstratifiering	54
12.4.6	Behandling vid lågriskgraviditet	54
12.4.7	Behandling vid högriskgraviditet	54
12.4.8	Förlossningsanalgesi	55
12.4.9	Amning	55
Kapitel 13	56
Leukemisk transformation	56
13.1	Översikt av behandlingar vid leukemisk transformation	57
13.1.1	Best supportive care (BSC) och lågdos cytostatikabehandling	57
13.1.2	Hypometylerande läkemedel	57
13.1.3	Intensivbehandling med AML-protokoll	58
13.1.4	Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)	58
13.1.5	Övriga behandlingar	58
Kapitel 14	59
Palliativ vård och insatser	59
14.1	Palliativa behandlingar	59
14.2	Palliativa registret	60
14.3	Närståendepenning	60
Kapitel 15	61
Omvårdnad och rehabilitering	61
15.1	Kontaktsjuksköterska	61
15.2	Min vårdplan	61
15.3	Aktiva överlämningar	61
15.4	Löpande cancerrehabilitering	61
15.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	62
15.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	62
15.5	Fatigue	62
15.6	Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter	62
15.6.1	Ängest och depression	62
Kapitel 16	63
Egenvård	63
16.1	Nationella riktlinjer	63
16.2	Rökning	63
16.3	Komplementär och alternativ medicin	63
16.4	Fysisk aktivitet	63
16.5	Kost	64
Kapitel 17	65
Uppföljning	65
17.1	Mål med uppföljningen	65
17.2	Självrapportering av symtom	65
17.3	Förslag till uppföljningsintervall	65
17.3.1	MPN med nyinsatt cytoreduktiv behandling	66
17.3.2	Nydiagnostiserad PV med aktivt behov av flebotomi	66
17.3.3	Lågrisk ET	66
17.3.4	Välkontrollerad PV utan regelbundet behov av flebotomi samt högrisk ET	66
17.3.5	MF	66

Kapitel 18	67
Underlag för nivåstrukturering.....	67
Kapitel 19	68
Kvalitetsregister	68
19.1 Cancerregistret	68
Kapitel 20	69
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	69
20.1 Kvalitetsindikatorer.....	69
Kapitel 21	70
Referenser	70
Kapitel 22	87
Förslag på fördjupning	87
Kapitel 23	88
Vårdprogramgruppen.....	88
23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	88
23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar	88
23.3 Adjungerade författare	88
23.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	89
23.5 Jäv och andra bindningar.....	89
23.6 Vårdprogrammets förankring	89
Bilaga 1	90
Kvalitetsdokument för patologi.....	90
Utskriftningsanvisningar och hantering av prover på laboratorium.....	90
Analyser	90
Färgningar	90
Flödescytometrisk diagnostik.....	90
Information i remissens svarsdel	91
Blodutstryk:.....	91
Benmärgssnitt:.....	91
Benmärgsutstryk:.....	91
Resultat av immunfenotypning redovisas enligt särskilda rutiner	91
Vid utformning av svar bör man göra en sammanfattning av fynden och ange diagnos.....	91
Koder och beteckningar.....	92
Kvalitetsarbete för patologi.....	104
Bilaga 2	105
Myelofibros scores.....	105
Prognostiska modeller	105
IPSS (International prognostic scoring system).....	105
DIPSS (Dynamic international prognostic scoring system).....	105
DIPSS-plus	106
MIPSS-70 och MIPSS-70plus.....	106
MYSEC-PM (post-PV och post-ET MF).....	106
Övriga prognostiska scores	106
Bilaga 3	107
Patientinformation vid MPN.....	107
Rökning	107
Fysisk aktivitet.....	107
Nutrition.....	107
Klåda	108

Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter	108
Självrapportering av symtom	108
Sociala aspekter.....	108
Närstående.....	108
Barn som närstående	109
Patientorganisationer.....	109
Råd och stöd vid cancer	109

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige diagnostiseras 400–500 personer årligen med myeloproliferativ neoplasia (MPN).

Essentiell trombocytemi (ET) och polycytemia vera (PV) utgör tillsammans cirka 75 % av MPN-diagnoserna. Myelofibros (MF) har en lägre incidens och kan vara primär, det vill säga primär myelofibros (PMF), alternativt utgå ifrån en redan känd ET eller PV (post-ET MF respektive post-PV MF) via så kallad transformation. Medianåldern vid diagnos är > 65 år för samtliga MPN-diagnoser.

Vårdprogrammet är baserat på WHO-kriterierna från 2016, vars revision syftat till att identifiera MPN-diagnoserna vid tidig sjukdom samt förbättra möjligheterna till att särskilja de olika MPN-diagnoserna som har varierande prognos och hanteras med olika behandlingsstrategier. Benmärgsbiopsi rekommenderas därför numera som underlag för diagnos av samtliga MPN och kompletteras med molekylärgenetiska analyser för de sjukdomsdrivande mutationerna i *JAK2*, *CALR* och *MPL*.

Karaktäristiskt för MPN-diagnoserna är den ökade risken för hjärt-kärlhändelser, framför allt före och i anslutning till diagnos. Huvuddelen av hjärt-kärlhändelserna är trombotiska. Riskvärderingen vid ET och PV grundar sig på de traditionella riskfaktorererna ålder > 60 år samt tidigare hjärt-kärlhändelse, tillsammans med värdering av de klassiska kardiovaskulära riskfaktorererna och vid ET även mutationsstatus. Behandlingen vid ET och PV är huvudsakligen inriktad på att reducera risken för hjärt-kärlhändelse. Vid MF riskvärderas enligt prognosmodellerna IPSS vid diagnos och DIPSS vid uppföljning, och val av behandlingsstrategi utgår ifrån symtombörda och prognos.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram omfattar alla patienter > 18 år med de klassiska Philadelphia-negativa myeloproliferativa neoplasier polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och myelofibros (MF). Vi inkluderar också MPN-U, som enligt WHO:s definition motsvarar MPN som inte uppfyller kriterierna för de specifika MPN-entiteterna.

Detta vårdprogram omfattar inte kronisk neutrofil leukemi, kronisk eosinofil leukemi eller annan myeloproliferativ neoplasia som inte tillhör de ovan nämnda entiteterna.

I Sverige diagnostiseras varje år 400–500 personer med MPN. Dessa patienter utreds och behandlas vid cirka 50 olika kliniker i landet. Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med MPN. Vårdprogrammet inkluderar principer för handläggning av speciella kliniska situationer vid MPN. Vi har avstått ifrån att närmare diskutera rent experimentella behandlingar.

Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand de läkare som har hand om MPN-patienter i olika skeden av sjukdomen. I andra hand vänder det sig till kliniska genetiker och hematopatologer som är involverade i diagnostiken av MPN samt sjuksköterskor och paramedicinare som medverkar i vården av dessa patienter. Den inledande sammanfattningen är dock skriven på ett sådant sätt att den lätt ska kunna förstås av såväl intresserade patienter som av beslutsfattare inom den hematologiska cancervården.

Våra rekommendationer bygger främst på kunskaper och erfarenheter från kliniska studier, tidigare nordiska MPN-riktlinjer framtagna via Nordic MPN Study Group samt data från det svenska MPN-registret [Kvalitetsregisterrapporter för MPN](#). Vi har eftersträvat samstämmighet med de reviderade europeiska riktlinjer som publicerades 2018 [1, 2].

Rekommendationerna utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-05-03. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2021-01-14	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-01-11	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-05-03	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska nationella vårdprogrammet för MPN publicerades i januari 2021. En mindre uppdatering av Kapitel [6 Symtom och tidig utredning](#) fastställdes i januari 2022 för att överensstämma med det nya standardiserade vårdförloppet för MPN.

I denna mindre uppdatering av vårdprogrammet har vi gjort följande förändringar:

- Ett pegylerat IFN-alfa-preparat, ropeginterferon alfa-2b är godkänt i Sverige på indikation polycetemia vera men saknar subvention varvid läkemedlet ej kan rekommenderas.
- Vid myelofibros i riskkategori intermediär-2 och hög är JAK-hämmaren fedratinib godkänd för behandling och ingår i läkemedelsförmånen.
- Trombos och blödning vid MPN har tilldelats ett eget kapitel med utvidgad information. Rekommendationerna bibehålls dock i enlighet med tidigare versioner.
- Kapitel 16 om egenvård har uppdaterats med nya referenser.

Utöver ovanstående har en del mindre förtydliganden och språkliga förbättringar gjorts samt referenser uppdaterats.

2.3 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)**. Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjligheten till en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patienttrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin (2010:349)** har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).



2.4 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att ge tydliga rekommendationer om utredning och standardbehandling av polycytemia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros och oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia. Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, och att successivt förbättra deras behandlingsresultat och livskvalitet.

Det nationella MPN-registret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultaten som följsamheten till detta vårdprogram. För mer information se kapitel 19 Kvalitetsregister men även kapitel 20 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger dessa sjukdomar, men kapitlen Omvårdnad och rehabilitering samt Egenvård riktar sig även till patienter.

KAPITEL 4

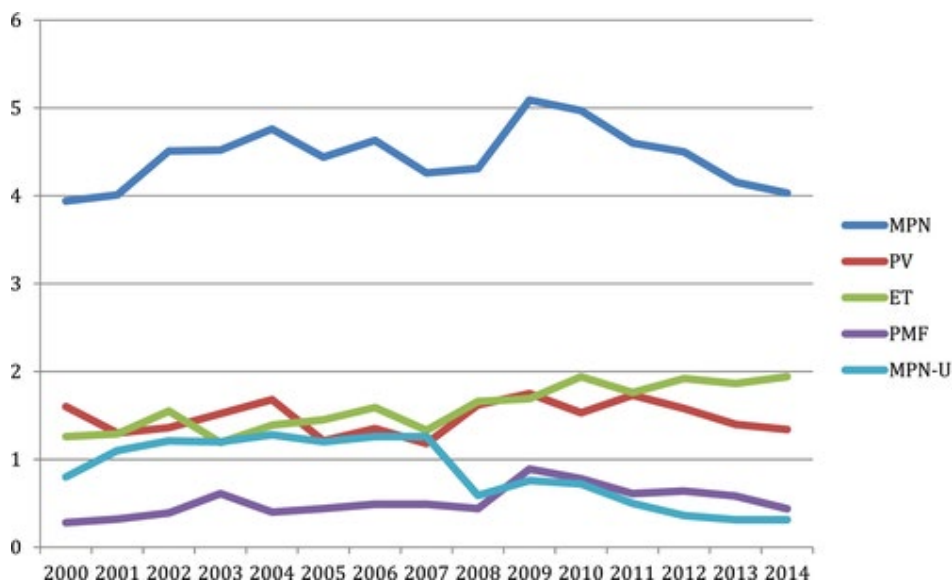
Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

I Sverige diagnostiseras varje år 400–500 personer med en myeloproliferativ neoplasasi. Det motsvarar en incidens på cirka 4,6 fall per 100 000 personår. Incidensen för PV är 1,5, för ET cirka 1,6, för PMF 0,5 och för MPN-U 0,9, samtliga per 100 000 personår. Incidensen är stabil över tid, se figur 1 [3].

PV, PMF och MPN-U är något vanligare hos män, medan ET är något vanligare hos kvinnor. Ålder är en stark riskfaktor för att utveckla MPN. Medianåldern vid diagnos är 68 år vid ET, 69 vid PV och 72 vid PMF och MPN-U (tabell 1).

Figur 1. Incidens per 100 000 personår över tid, 2000–2012, totalt MPN och fördelat på subtyp [3].



Tabell 1. Incidens per 100 000 personår för MPN, per ålderskategori [3].

Ålder	Antal MPN-diagnoser 2000–2014	Ojusterad incidens-rat / 100 000 personår (95 % konfidensintervall)
< 18	11	0,04 (0,02–0,07)
18–39	274	0,70 (0,62–0,79)
40–49	431	2,32 (2,11–2,55)
50–59	869	4,83 (4,52–5,17)
60–69	1 451	9,53 (9,05–10,03)
70–79	1 926	18,61 (17,79–19,45)
> 80	1 319	18,26 (17,30–19,28)

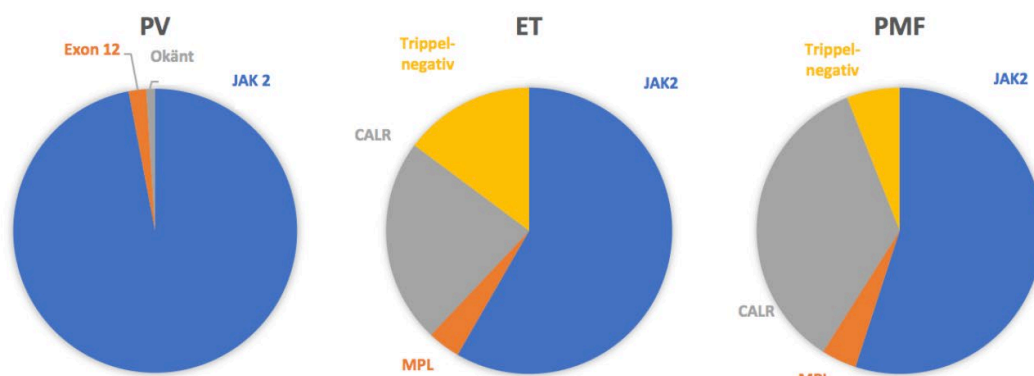
4.2 Etiologi och överlevnad

4.2.1 Molekylärgenetik

Idag finns kunskap om tre sjukdomsdrivande mutationer som samtliga är implementerade i diagnostik och har betydelse för prognos och tromboserisk. Mutationer i *JAK2* (*JAK2V617F* vanligast) upptäcktes först och förekommer hos cirka 95 % med PV, och hos 50–60 % med ET och PMF enligt registerdata ([interaktiv rapport MPN](#)), datauttag 05-20). Mutationer i calreticulingenen (*CALR*) förekommer hos 20–35 % och *MPL* (*MPLW515L/K*) hos ca 4 % av patienter med ET och PMF, se figur 2. *CALR*-mutationer är heterogena, och delas in i typ 1 (eller typ 1-liknande) samt typ 2 (eller typ 2-liknande) och övriga, och har betydelse för såväl sjukdomsfenotyp som prognos [4].

De sjukdomsdrivande mutationerna i dessa tre gener leder till en konstant aktivering i receptorerna för erytropoetin, trombopoetin och G-CSF. Patienter med ET och PMF utan någon av dessa mutationer benämns som trippelnegativa. Hos patienter med PV som är negativa för *JAK2V617F* kan mutation i *JAK2*-genen i exon 12 förekomma. Additiva genförändringar, till exempel *ASXL1*, *TP53* och i diverse splitsningsgener, samt i vilken tidsmässig ordning de uppkommit kan förklara hur samma mutationer kan leda till de tre fenotypiskt olika sjukdomarna. Additiva genförändringar kan också ge ytterligare prognostisk information vid PMF [5].

Figur 2. Fördelningen av sjukdomsassocierade mutationer hos PV, ET resp. PMF.



4.2.2 Ärftlighet och andra riskfaktorer

Etiologin bakom MPN är till största delen okänd. Att ha en förstegradssläkting med MPN ökar risken [6, 7] och familjär ansamling av fall förekommer men är ovanligt [8]. Nedärvda mutationer kan öka risken att drabbas, men ytterligare somatiska mutationer måste förvärfvas för att sjukdomen ska utvecklas [7]. Riskökningen baserad på ärftlighet bedöms sammanfattningsvis så pass liten att vi inte rekommenderar utredning av släkt, förutom vid stark misstanke om ärftlig form av MPN och planerad stamcellstransplantation där ett syskon kan vara aktuell som stamcellsdonator [9].

Autoimmun sjukdom, till exempel Crohns sjukdom, [10] eller högt BMI [11] ökar risken att drabbas. Det finns också studier som antyder en ökad risk att utveckla MPN hos aktiva rökare och tidigare rökare jämfört mot aldrig-rökare [12], vilket är tydligare visat hos kvinnor [13, 14]. Vad gäller yrkesexponering, kemisk exponering och övriga livsstilsfaktorer finns få samstämmiga resultat, men exponering för bensen verkar kunna öka risken för att utveckla MPN [15].

4.2.3 Överlevnad

Med modern behandling är den förväntade överlevnaden endast något förkortad vid ET, något ytterligare förkortad vid PV och mer markant förkortad om än väldigt variabel vid MF [16]. Överlevnaden påverkas av såväl kliniska faktorer, till exempel förekomst av hjärt-kärlhändelser, som genetiska faktorer [17]. Sedan *JAK2*-hämmarnas introduktion på marknaden 2014 har sannolikt överlevnaden förbättrats vid PMF [18].

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Livsstilsfaktorer

Generellt finns inga starka samband mellan livsstilsfaktorer och insjuknande i myeloproliferativa neoplasier. Specifika råd om primär prevention går därför inte att ge.

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Symtom och differentialdiagnoser

Misstanke om polycytemia vera (PV) eller essentiell trombocytemi (ET) väcks ofta till följd av ett högt värde för hemoglobin (Hb), erytrocytvolymfraction (EVF) eller trombocyter (TPK) i samband med provtagning av annan anledning än just misstanke om PV eller ET. Eftersom såväl erytrocytos som trombocytos vanligen förekommer sekundärt till annan sjukdom eller annat tillstånd måste man först beakta andra orsaker till avvikande blodstatus, se 6.1.1 och 6.1.2. Om andra orsaker till erytrocytos och trombocytos är uteslutna behövs ytterligare provtagning för att uppfylla kriterierna för välgrundad misstanke, se 6.2.

Misstanke om myelofibros (MF) väcks oftast i samband med provtagning på grund av allmänna sjukdomssymtom som trötthet, viktnedgång eller splenomegali.

6.1.1 Polycytemia vera (PV)

I de reviderade WHO-kriterierna 2016 har gränsen för Hb/EVF för att ställa PV-diagnos sänkts till $> 165 / > 0,49$ för män och $> 160 / > 0,48$ för kvinnor [19, 20] för att möjliggöra tidig diagnos och möjligheter att täcka in gruppen ”maskerad PV” (benmärgsbiopsi förenlig med PV men i perifera blodvärden normalt Hb/EVF med ofta låg medelerytrocytvoly (MCV) och sub normalt S-EPO). Om alla med blodvärden över dessa nivåer utreddes skulle dock ett mycket stort antal patienter utsättas för provtagning, vilket resulterar i onödig oro för patienten och en orimlig kostnad. WHO-kriterierna bör ses som en möjlighet att ställa PV-diagnos, men inte som enskild utredningsgrund. Man kan också konstatera att EVF ger bättre möjlighet att differentiera PV från annan polycytemi än Hb [21].

6.1.1.1 Isolerad stegring av Hb/EVF

Vid isolerad stegring av Hb/EVF och frånvaro av symtom som kan vara PV-relaterade, ska i första hand andra orsaker till erytrocytos värderas. Rök- och alkoholvanor, kroppsvikt och läkemedelsanamnes behöver uppmärksammas. Individer med pseudopolycytemi (förhöjda blodvärden till följd av låg plasmavoly) och sekundär polycytemi (förhöjda blodvärden till följd av ökade behov eller ökad EPO-insöndring) är oftare (a) rökare med respiratorisk påverkan, (b) överviktiga med exempelvis sömnapné, (c) behandlade med vätskedrivande mediciner eller (d) brukare av anabola steroider. MCV och ferritinvärdet kan också ge vägledning då PV-patienter ofta har låga värden eftersom tillgängligt järn förbrukas i blodproduktionen [22].

6.1.1.2 Förhöjt Hb/EVF i kombination med högt LPK och/eller TPK

I den nationella MPN-rapporten för PV-patienter som diagnostiserats 2008–2014 hade 72 % ett leukocytvärde (LPK) över normalt intervall och 60 % hade trombocytvärde (TPK) > 450

(cancercentrum.se). Förhöjda nivåer av LPK och/eller TPK stärker indikationen för utredning av PV.

6.1.1.3 Hjärt-kärlhändelser

Enligt den nationella MPN-rapporten hade 37 % av PV-patienterna drabbats av en trombotisk händelse före eller i anslutning till diagnos. Cerebrala händelser, hjärtinfarkt och DVT eller lungemboli är de vanligaste trombotiska händelserna. Levernära trombosor, buktrombosor och perifera embolier förekommer också i en ökad omfattning. Cirka 5 % av patienterna hade haft blödningar vid diagnos, främst gastrointestinala och intrakraniella (cancercentrum.se). Höga blodvärden och anamnes på hjärt-kärlhändelser, speciellt upprepade och ovanligare trombosor, stärker indikationen för utredning av PV.

6.1.1.4 Andra symtom

Samtliga symtom som kan förknippas med PV och annan MPN, men framför allt fatigue, koncentrationssvårigheter och inaktivitet, förekommer oftare hos patienter med PV jämfört med en åldersmatchad kontrollpopulation. Även klåda, svettningar och viktnedgång är signifikant vanligare hos PV-patienter. Det finns dock inte tillräcklig evidens för att rekommendera dessa symtom som grund för PV-utredning, speciellt inte med tanke på att samma symtom också är vanligare hos patienter med förhöjda blodvärden utan MPN-diagnos[23]. Palpabel splenomegali är ovanligt vid diagnos av PV, men är en indikation för utredning.

6.1.2 Essentiell trombocytemi (ET)

Upprepade TPK-nivåer > 450 är ett av huvudkriterierna för ET-diagnos [19]. Man måste dock vara uppmärksam på att reaktiv trombocytos orsakad av exempelvis inflammation, infektion, annan malignitet, blödning, järnbrist, trauma eller operation är betydligt vanligare än ET. Aktiv trombocytos bör därför primärt uteslutas.

6.1.2.1 Isolerad trombocytos

Vid måttligt förhöjd TPK-nivå utan andra avvikelser i blodvärden, anamnes på hjärt-kärlhändelser eller MPN-relaterade symtom, bör man vid måttligt förhöjda TPK-nivåer primärt undersöka möjligheten av reaktiv trombocytos. Vid kvarstående förhöjt eller stigande TPK, utan annan orsak, bör man påbörja utredning för att utesluta MPN.

6.1.2.2 Trombocytos i kombination med leukocytos

Enligt den nationella MPN-rapporten hade drygt 50 % av de ET-patienter som diagnostiserats 2008–2014 ett LPK över normalt intervall (cancercentrum.se). Ett förhöjt LPK, som inte kan förklaras av inflammation eller infektion, stärker indikationen för utredning av ET.

6.1.2.3 Hjärt-kärlhändelser

Cirka 35 % av patienterna som diagnostiseras med ET har drabbats av en trombotisk händelse före eller i samband med diagnos. Mönstret av trombosor är mycket likt det som beskrivits ovan för PV (cancercentrum.se). Trombocytos och anamnes på hjärt-kärlhändelser, speciellt upprepade och ovanligare trombosor, stärker indikationen för utredning av ET.



6.1.2.4 Andra symtom

Vid diagnos har ET-patienter något färre MPN-relaterade symtom än patienter med övriga MPN-diagnoser, men svettningar och klåda kan förekomma [24]. Palpabel splenomegali är ovanligt vid ET men är en indikation för utredning.

6.1.3 Myelofibros (MF)

Myelofibros kan vid diagnos presentera sig med mycket varierande symtom och innefatta allt från uttalade cytopenier till markant proliferation. Prefibrotisk MF har ofta symtom som är snarlika de man ser vid ET. I WHO-klassifikationen från 2016 är anemi, LPK > 11, LD-stegring och palpabel splenomegali, minorkriterier för såväl MF som pre-MF. För MF är även leukoerytoblastos ett minorkriterium [19].

6.1.3.1 Anemi

Vid diagnos hade 70 % av de rapporterade patienterna med MF anemi vid diagnos enligt nationell MPN-rapport (cancercentrum.se). Oförklarad blodbrist är en indikation för utredning. Riktad utredning mot MPN är aktuell framför allt vid samtidig splenomegali, leukocytos eller trombocytos.

6.1.3.2 Leukocytos och trombocytos

Vid diagnos av MF hade 52 % LPK över normalgränsen och 44 % hade TPK > 450 (cancercentrum.se). Indikationen för utredning av MPN förstärks vid samtidig anemi, splenomegali, LD-stegring, vänsterförskjuten differentialräkning eller leukoerytoblastos.

6.1.3.3 Splenomegali

Pre-MF och MF är möjliga differentialdiagnoser och bör beaktas vid utredning.

6.1.3.4 Hjärt-kärlhändelser

21,6 % av patienterna med MF hade vid diagnos trombotiska händelser före eller i anslutning till diagnos, och 6,2 % hade drabbats av blödning ([interaktiv rapport MPN](#)), datauttag 05-20). Hjärt-kärlhändelser med samtidig anemi, leukocytos, trombocytos eller splenomegali är en indikation för utredning.

6.1.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia (MPN-U)

Denna grupp består av patienter som har MPN-karakteristika i symtom, blodstatus, mutationsstatus eller benmärgsmorfologi men som inte uppfyller kriterierna för PV, ET eller MF. Vid diagnos är Hb, LPK och TPK snarlika de man ser vid andra MPN-diagnoser liksom förekomsten av hjärt-kärlhändelser (cancercentrum.se).

Utredning är indicerad på samma grund som vid övriga MPN.

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN

ET och PV ingår i ett standardiserat vårdförlopp för MPN. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet. Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i [Kunskapsbanken](#).

Rekommendationer

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av av följande:

Erythrocytos

- Hemoglobin (Hb) > 190 g/L
- Hematokrit (EVF) > 0,55 för män, > 0,52 för kvinnor som ensamt fynd
- Hematokrit (EVF) > 0,48 för kvinnor och > 0,49 för män tillsammans med minst ett av följande:
 - Tromboembolisk händelse inom det senaste året
 - LPK > $12,5 \times 10^9 / L$ och/eller TPK > $450 \times 10^9 / L$
 - S-erytropoetin nedom eller i det lägre normalintervallet
 - Lågt ferritin

Trombocytos

- Trombycter (TPK) > $1\,000 \times 10^9 / L$ som ensamt fynd
- Trombocyter (TPK) > $450 \times 10^9 / L$ tillsammans med minst ett av följande:
 - Tromboembolisk händelse inom det senaste året
 - LPK > $12,5 \times 10^9 / L$ utan annan uppenbar orsak
 - Bestående höjt värde (> 3 månader) utan hållpunkter för reaktiv trombocytos.

Vid misstanke om ET eller PV ska patienten i ett första steg utredas med fullständigt blodstatus och fysikalisk undersökning. För information om fortsatt utredning i syfte att avgöra om välgrundad misstanke föreligger och om patienten bör remitteras i enlighet med Standardiserat vårdförlopp för ET och PV, var god se [Standardiserade vårdförlopp \(SVF\) - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](#)



6.3 Symtom som bör föranleda remiss för utredning utanför SVF MPN

Rekommendationer

Misstanke föreligger vid följande:

- **Splenomegali** tillsammans med något av följande:
 - förhöjt LPK orsakad av proliferation inom granulopoesen, utan annan förklaring
 - påverkan på TPK (lågt eller högt), utan annan förklaring
 - anemi och förhöjt LD, utan annan förklaring
- **Omogna eller avvikande mängd vita blodkroppar**
 - omogna vita blodkroppar i perifert blod (t.ex. blaster eller promyelocyter) ska handläggas enligt [Standardiserat vårdförlopp akut myeloisk leukemi](#)
 - anemi i kombination med avvikande mängd vita blodkroppar eller trombocytopeni utan annan förklaring ska handläggas enligt [Standardiserat vårdförlopp akut myeloisk leukemi](#)

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Diagnos

Rekommendationer

- För att ställa MPN-diagnos krävs blodstatus med differentialräkning, molekylärgenetisk analys på perifert blod och benmärgsbiopsi.*
- Vid välgrundad misstanke om PV bör molekylärgenetisk analys avseende *JAK2* genomföras.
- Vid välgrundad misstanke om ET eller MF bör molekylärgenetisk analys av *JAK2V617F*, *CALR* och *MPLW515* sekventiellt genomföras.
- Vid misstanke om närliggande myeloid malignitet bör komplettering ske med genetiska analyser.**
- NGS-panel kan vid särskilda omständigheter användas för att befästa klonalitet.***

*Benmärgsbiopsi är inte obligatorisk enligt WHO-kriterierna för PV hos patienter med ihållande erythrocytos (Hb > 185 g/L hos män, > 165 g/L hos kvinnor och EVF > 55,5 % hos män, > 49,5 % hos kvinnor), under förutsättning att huvudkriterium #3 och underkriteriet är uppfyllt. Observera dock att benmärgsbiopsi ger prognostisk information och därför rekommenderas.

**I första hand BCR/ABL1 och/eller Ph-kromosom vid misstanke om Philadelphiapositiv kronisk myeloid leukemi.

***Trippelnegativ MPN (*JAK2*, *CALR*, *MPL*).

7.1.1 Blodprov – rekommenderade analyser

7.1.1.1 Blodstatus med differentialräkning

För att bedöma Hb/EVF, LPK och TPK och huruvida en förändring är isolerad eller multilinjär, se 6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN samt differentialräkning för att bedöma omogen cellförekomst och utesluta misstanke om annan hematologisk malignitet.

7.1.1.2 Molekylärgenetik

Molekylärgenetiska analyser för *JAK2*, *CALR* och *MPL* med PCR alternativt multigen next-generation sequencing (NGS) panel på perifert blod. Vid användande av NGS-panel, observera VAF-värdet (variant allele frequency) med hänsyn till det lokala laboratoriets gränsvärde (cut-off) för att med säkerhet rapportera fyndet.

Misstanke om PV: JAK2V617F, JAK2 exon 12

Vid PV kan mutation i *JAK2V617F* påvisas hos 95–98 % av fallen. I de fall *JAK2V617F* mutation inte kan påvisas, är majoriteten positiv för mutation i *JAK2* exon 12 [25, 26]. Vid välgrundad misstanke om PV och negativ *JAK2V617F* stärks indikationen för att gå vidare med

mutationsanalys av *JAK2* exon 12 vid fynd av sub normalt S-erytropoetin alternativt lågt S-ferritin.

Misstanke om ET eller MF: JAK2V617F, CALR, MPLW515

Vid ET och MF kan mutation i *JAK2V617F* påvisas hos 50–60 %, mutation i *CALR* hos 25 % respektive 35 % och mutation i *MPLW515* hos mindre än 5 % av fallen. Resterande fall klassificeras som trippelnegativa. Vid välgrundad misstanke om ET eller MF bör således molekyलगenetisk analys i första hand utföras avseende mutation i *JAK2V617F*. Om mutation i *JAK2V617F* inte kan påvisas rekommenderas analys av mutation i *CALR*, och vid negativt utfall vidare analys av mutation i *MPLW515*.

Vid trippelnegativitet, det vill säga frånvaro av mutation i *JAK2*, *CALR* och *MPLW515*, och benmärgsbild förenlig med MPN kan molekyलगenetisk analys utföras med NGS myeloid panel på perifert blod för att bekräfta klonalitet.

7.1.1.3 Erytropoetin (EPO) i serum

I WHO-klassifikationen av PV är ett sub normalt S-EPO ett minorkriterium i diagnostiken och vi rekommenderar S-EPO som en del i tidig utredningen av erythrocytos (se 6.2). Ett sub normalt S-EPO vid misstanke om PV stärker också indikationen för utredning med *JAK2* exon 12 utöver sedvanlig *JAK2* V617F mutationsanalys. I vissa fall underlättar nivån på S-EPO också differentiering av PV gentemot ET. Emellertid bör man veta om och ta hänsyn till att minst 15 % av patienterna med *JAK2*-muterad PV har ett EPO-värde i det normala intervallet [27].

7.1.2 Benmärg – rekommenderade analyser

7.1.2.1 Morfologi

Benmärgsbiopsi, det vill säga histopatologisk diagnostik, är nödvändig för att bedöma fibrosförekomst och -grad samt differentiera mellan ET, prefibrotisk myelofibros och manifest myelofibros, och för att exkludera andra myeloida diagnoser. Remiss till hematopatologiskt laboratorium bör, förutom MPN-frågeställning, innehålla fråga om grad av fibros samt blastandel.

Benmärgsaspirat kompletterar bedömningen av biopsin framför allt för att detektera myeloid dysplasi.

7.1.2.2 Cytogenetik

Cytogenetisk analys på benmärg bör utföras i de fall där kronisk myeloisk leukemi utgör en differentialdiagnostisk möjlighet samt när detta krävs för riskstratifiering; se avsnitt 7.2 Riskstratifiering [28, 29] och 10.4.9 Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT).

7.2 Riskstratifiering

Syftet med diagnostiken är även att stratifiera den aktuella MPN-diagnosen i lågrisk- eller högrisksjukdom. Vid PV och ET anger stratifieringen risken för hjärt-kärlhändelse, medan den vid MF anger förväntad överlevnad. Riskstratifieringen är vägledande för behandling och uppföljning.

Ålder, tidigare hjärt-kärlhändelse samt trombocytvärdet utgör de huvudsakliga riskfaktorerna vid PV och ET. Benmärgshämmande behandling rekommenderas vid högrisksjukdom och bör

överbägas vid lågrisksjukdom med ökad risk för hjärt-kärlhändelse, se kapitel 9. Värdering av risken för hjärt-kärlsjukdom bör därmed ingå i utredningen. För patienter 40–65 år kan denna riskvärdering ske enligt Läkemedelsverkets och europeiska kardiologföreningens rekommendationer med hjälp av SCORE-diagram [30]. De riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom som framkommer kan påverka handläggningen av ET och PV och motivera förebyggande åtgärder eller optimering av annan behandling mot hjärt-kärlhändelser. Detta kan med fördel ske i primärvården.

Vid MF baseras riskstratifieringen på allmänsymtom, blodvärden, ålder, cirkulerande blastandel och molekyllärgenetiska fynd [31].

Utredning för riskstratifiering:

- Anamnes på hjärt-kärlsjukdom
- Bedömning av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom
 - Hypertoni
 - Rökning
 - Övervikt
 - Diabetes
- Förekomst av mikrovaskulära symtom eller klåda
- Bedömning av konstitutionella symtom som nattliga svettningar, ofrivillig viktnedgång eller uttalad trötthet
- Lever- och mjältpalpation
- Kem-lab: kreatinin, natrium, kalium, kalcium, fosfat, urat, ASAT, ALAT, LD, ALP, bilirubin, glukos, CRP
- I utvalda fall där allogen stamcellstransplantation kan bli aktuellt ingår utvidgad molekyllärgenetisk diagnostik av högriskmutationer (t.ex. ASXL1, EZH2, SRSF2 och IDH1/2 och U21F1Q157).

7.3 Diagnosbesked

Diagnosbesked, information och uppföljning vid PV, ET eller MF kan ställa speciella krav som skiljer sig från dem vid andra maligna sjukdomar. Sjukdomarna är kroniska med stor variation i förloppet. Många patienter diagnostiseras vid kontakt med sjukvården av andra skäl, och får diagnosen relativt oförberedda. Andra diagnostiseras i samband med eller efter en hjärt-kärlhändelse. Vid PV och ET bör tyngdpunkten ligga på risken för hjärt-kärlsjukdom och hur denna kan minimeras med hjälp av uppföljning och behandling. Övriga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bör diskuteras, och patienten bör informeras om livsstilsfaktorer som kan innebära en ytterligare förhöjd risk. Om patienten behöver livsstilsförändringar såsom rökstopp eller viktnedgång bör sådant stöd förmedlas. Diagnosspecifik information i form av broschyrer och kortfilmer finns på Blodcancerförbundets webbplats (www.blodcancerforbundet.se).

Det ofta gynnsamma förloppet behöver poängteras, och risken för leukemisk transformation bör framför allt diskuteras vid MF. I de fall av MF där det är lämpligt, bör stamcellstransplantation nämnas som en tänkbar framtida behandling.



KAPITEL 8

Klassificering av MPN

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Patologens roll är att utifrån morfologiska, laboratoriemässiga, molekylära och kliniska data föreslå en specifik diagnos, om möjligt, utifrån benmärgsmaterialets kvalitet och anamnestisk remissinformation. Integration av dessa data krävs för diagnos enligt WHO 2016. Om det inte går att ställa en precis diagnos bör orsakerna till detta framgå av PAD-svaret.

Benmärgsmorfologin i biopsin är särskilt betydelsefull för att skilja essentiell trombocytemi (ET) från primär myelofibros (PMF). Diagnosen polycytemia vera (PV) kan ibland ställas utan benmärgsbiopsi, som dock alltid rekommenderas eftersom biopsin ger prognostisk information utöver diagnostisk (fibrosgad och blastfrekvens).

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provtagningsanvisningar och logistiska rutiner bör i huvudsak vara lokala eftersom det inom och mellan regionerna varierar vilket laboratorium som gör vad.

Utförliga internationella riktlinjer finns publicerade: ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports [32].

Nationella riktlinjer är utarbetade av KVA-ST-gruppen i hematopatologi (<http://www.svfp.se>).

8.3 Anamnestisk remissinformation

- Relevant anamnes anges. Det är av särskild vikt att ange eventuell tidigare diagnos och behandlingar.
- Indikationen för benmärgsprovtagningen ska framgå.
- Aktuella värden för Hb/EVF, LPK och TPK är obligatoriska.
- Information om resultat av andra relevanta analyser (S-EPO, *JAK2*, BCR/ABL, cytogenetik etc.).

8.4 Klassificering av tumören

8.4.1 Polycytemia vera

Polycytemia vera (PV) är en kronisk myeloproliferativ neoplasia som kännetecknas av excessiv produktion av röda blodkroppar, där normala regleringsmekanismer för erytropoesen satts ur spel. Så gott som alla fall härbärgerar en *JAK2*-mutation, som främst driver proliferation av erytropoesen, men även granulopoesen och megakaryopoesen. Detta förklarar att många patienter uppvisar måttlig leukocytos och/eller trombocytos utöver högt Hb/EVF.

För definitiv diagnos av PV krävs alla tre huvudkriterier eller de två första huvudkriterierna och underkriteriet enligt nedan*.

Huvudkriterier:

1. Hb > 165 g/L hos män, > 160 g/L hos kvinnor eller EVF > 49 % hos män, > 48 % hos kvinnor.
2. Benmärgsbiopsi med hypercellularitet och trilinjär hyperplasi (panmyelos) inkluderande excessiv proliferation av erytropoetiska celler, granulopoetiska celler och mogna, storleksvarierande pleomorfa megakaryocyter.
3. Mutation i *JAK2* eller *JAK2* exon 12.

Underkriterium:

1. Subnormala erytropoetinnivåer i serum.

*Huvudkriterium #2 krävs inte hos patienter med ihållande erytrocytos (Hb > 185 g/L hos män, > 165 g/L hos kvinnor och EVF > 55,5 % hos män, > 49,5 % hos kvinnor), under förutsättning att huvudkriterium #3 och underkriteriet är uppfyllt. Observera dock att benmärgsbiopsi ger prognostisk information.

8.4.1.1 Post-PV myelofibros

Under senare stadier av PV minskar erytopoesen successivt. Till följd av detta normaliseras Hb för att sedan gradvis sjunka i takt med förändringar i benmärgen och tilltagande splenomegali på grund av extramedullär (neoplastisk) hematopoes. Morfologiskt kännetecknas benmärgsförändringarna av signifikant retikel- och kollagenfibros, hypocellularitet, abnorma megakaryocyter och ibland osteoskleros. Benmärgsutseendet med åtföljande leukoerytroblastos (omogna röda och vita blodkroppar i perifert blod) och dakrocytos (tårdröppsceller i perifert blod) kan till förväxling likna primär myelofibros.

För diagnosen post-PV myelofibros krävs de två huvudkriterierna och två av underkriterierna enligt nedan.

Huvudkriterier:

1. Dokumenterad tidigare PV-diagnos enligt WHO-kriterierna.
2. Retikelfibros och/eller kollagenfibros > grad 1.

Underkriterier:

1. Anemi eller upphört behov av antingen flebotomi eller cytoreduktiv behandling mot erytrocytos.
2. Leukoerytroblastos.
3. Nyttillkommen palpabel splenomegali eller ökande splenomegali > 5 cm.
4. Minst två av följande B-symtom: > 10 % vikt förlust på 6 månader, nattsvettningar, oförklarad feber > 37,5 °C.

8.4.2 Essentiell trombocytemi

Essentiell trombocytemi (ET) är en kronisk myeloproliferativ neoplasi som kännetecknas av proliferation av stora mogna megakaryocyter, oftast utan ökad granulopoes eller erytopoes, med

ihållande isolerad trombocytos ($\geq 450 \times 10^9/L$). Andra orsaker till trombocytos såsom annan MPN, infektiösa eller inflammatoriska tillstånd, blödning samt andra typer av hematopatologiska eller andra neoplasier, måste uteslutas innan man kan ställa diagnos.

För definitiv diagnos av ET krävs alla fyra huvudkriterier eller de tre första huvudkriterierna och ett av underkriterierna enligt nedan.

Huvudkriterier:

1. Trombocytos ($\geq 450 \times 10^9/L$).
2. Ökad frekvens stora, mogna megakaryocyter utan atypi med hyperloberade kärnor; ingen signifikant ökad eller vänsterförskjuten granulopoes eller erytropoes; ingen retikelfibros > grad 1.
3. WHO-kriterier som definierar KML, PV, PMF eller andra myeloida neoplasier saknas.
4. Mutation i *JAK2*, *CALR* eller *MPL*.

Underkriterier:

1. Förekomst av klonal markör, till exempel sådana som kan identifieras genom sekvensering av en myeloid genpanel med NGS-teknik.

eller

2. Frånvaro av reaktiv trombocytos.

8.4.2.1 Post-ET myelofibros

I sällsynta fall kan så kallad post-ET myelofibros utvecklas. Mutationsstatus har rapporterats påverka tid till transformation, till myelofibros och transformationsfrekvensen [33, 34].

För denna diagnos krävs de två huvudkriterierna och två av underkriterierna enligt nedan.

Huvudkriterier:

1. Dokumenterad tidigare diagnos av ET enligt WHO-kriterierna.
2. Retikelfibros och/eller kollagenfibros > grad 1.

Underkriterier:

1. Anemi: om Hb sjunkit > 20 g/L från patientens habituella nivå.
2. Leukoerytoblastos.
3. Nyttillkommen palpabel splenomegali eller ökande splenomegali > 5 cm.
4. Förhöjt LD.
5. Minst två av följande B-symtom: > 10 % vikt förlust på 6 månader, nattsvettningar, oförklarad feber > 37,5 °C.

8.4.3 Primär myelofibros

Primär myelofibros (PMF) är en kronisk myeloproliferativ neoplasia som kännetecknas av proliferation av granulocyter och abnorma megakaryocyter i benmärgen. Vid fullt utvecklad sjukdom föreligger en uttalad benmärgsfibros och extramedullär (neoplastisk) hematopoies. Sjukdomen utvecklas gradvis, från ett tidigt prefibrotiskt stadium utan fibros eller endast med lätt fibros, till ett uttalat fibrotiskt stadium med retikelfibros, kollagenfibros och ofta osteoskleros. Det fibrotiska stadiet karakteriseras av anemi, leukoerytoblastos (omogna röda och vita blodkroppar i perifert blod), dakrocytos (tårdröppsceller i perifert blod) och hepatosplenomegali.

Distinktionen mellan prefibrotisk myelofibros och essentiell trombocytemi har historiskt sett varit kontroversiell, men är numera helt etablerad, och ett av skälen till att benmärgsbiopsi krävs för diagnos.

8.4.3.1 Prefibrotisk myelofibros

För definitiv diagnos av prefibrotisk PMF krävs alla tre huvudkriterier och minst ett underkriterium enligt nedan.

Huvudkriterier:

1. Megakaryocytproliferation med atypi utan retikelfibros > grad 1 och hyperplasi med granulocytproliferation och (ofta) reducerad erytropoes.
 2. WHO-kriterier som definierar KML, PV, ET, MDS eller andra myeloida neoplasier saknas.
 3. Mutation i *JAK2*, *CALR* eller *MPL*.
- eller
- annan klonal markör, till exempel sådana som kan identifieras genom sekvensering av en myeloid genpanel med NGS-teknik (till exempel ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2 eller SF3B1)
- eller
- frånvaro av benmärgsfibros sekundärt till infektion, autoimmun sjukdom eller annat kroniskt inflammatoriskt tillstånd, härcellsleukemi eller annan lymfoid neoplasia, metastas eller toxisk (kronisk) myelopati.

Underkriterier:

Minst ett av följande fynd, bekräftat i en uppföljande analys:

1. Anemi som inte beror på annan sjukdom.
2. Leukocytos $\geq 11 \times 10^9/L$.
3. Palpabel splenomegali.
4. Förhöjt LD.

8.4.3.2 PMF i fibrotiskt stadium

För definitiv diagnos av PMF i fibrotiskt stadium krävs alla tre huvudkriterier och minst ett underkriterium enligt nedan.

Huvudkriterier:

1. Megakaryocytoproliferation med atypi med retikelfibros och/eller kollagenfibros > grad 1.
2. WHO-kriterier som definierar KML, PV, ET, MDS eller andra myeloida neoplasier saknas, med undantag av monocytosen som krävs för diagnos av KMML; absolut monocytos $\geq 1 \times 10^9/L$ kan i sällsynta fall ses vid primär myelofibros.
3. Mutation i *JAK2*, *CALR* eller *MPL*.

eller

- annan klonal markör, till exempel sådana som kan identifieras genom sekvensering av en myeloid genpanel med NGS-teknik (till exempel ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2 eller SF3B1)

eller

- frånvaro av benmärgsfibros sekundärt till infektion, autoimmun sjukdom eller annat kroniskt inflammatoriskt tillstånd, hårcellsleukemi eller annan lymfoid neoplas, metastas eller toxisk (kronisk) myelopati.

Underkriterier:

Minst ett av följande fynd, bekräftat i en uppföljande analys:

1. Anemi som inte beror på annan sjukdom.
2. Leukocytos $\geq 11 \times 10^9/L$.
3. Palpabel splenomegali.
4. Förhöjt LD.
5. Leukoerytroblastos.

8.4.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplas

Diagnosen oklassificerbar myeloproliferativ neoplas (MPN-U) bör endast användas när alla förutsättningar för adekvat diagnostik är uppfyllda, inklusive kvaliteten på benmärgsbiopsin, det vill säga när all adekvat morfologisk, laboratoriemässig, molekylär och klinisk information är tillgänglig. Diagnosen kan användas på fall som har övertygande morfologiska, laboratoriemässiga, molekylära och/eller kliniska data som talar för MPN, men där subklassificering inte är möjlig.

De flesta fall av MPN-U fördelar sig på en av tre huvudgrupper enligt nedan.

- Tidiga fall av PV (prepolycytemisk fas), ET eller PMF där sjukdomen ännu inte hunnit utveckla alla karakteristiska drag som möjliggör subklassificering. Somliga fall som presenterar sig med trombos i till exempel vena porta kan hamna i denna grupp.

- Patienter med avancerad MPN, där uttalad myelofibros, osteoskleros eller progression till mer aggressiv sjukdom med ökad blastfrekvens eller myelodysplastiska förändringar, grumlar bilden av den underliggande specifika entiteten.
- Patienter med MPN med samtidig annan neoplastisk eller inflammatorisk sjukdom i benmärgen som gör subklassificeringen vanskelig.

Diagnosen MPN-U kräver alla fyra kriterier enligt nedan.

1. Morfologiska, laboratoriemässiga, molekylära och/eller kliniska data som talar för MPN.
2. WHO-kriterier för specifika MPN-entiteter inkluderande KML, MDS eller MDS/MPN saknas.
3. Mutation i *JAK2*, *CALR* eller *MPL*.

eller

- annan klonal markör, till exempel sådana som kan identifieras genom sekvensering av en myeloid genpanel med NGS-teknik (till exempel *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* eller *SF3B1*)

eller

- frånvaro av benmärgsfibros sekundärt till infektion, autoimmun sjukdom eller annat kroniskt inflammatoriskt tillstånd, hårcellsleukemi eller annan lymfoid neoplasi, metastas eller toxisk (kronisk) myelopati.
4. Effekter sekundära till behandling, annan sjukdom eller naturlig progression av andra myeloiska neoplasier är uteslutna.



KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Slutgiltig diagnos av MPN, inklusive korrekt klassificering av entiteterna och riskstratifiering, innebär en sammanvägning av sjukhistoria (hjärt-kärlsjukdom och riskfaktorer), benmärgsmorfologi, molekulärgenetiska fynd där NGS-baserade genpaneler kan ingå i diagnostiken samt cytogenetik då sådan utförs. Detta kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, framför allt hematopatologi och klinisk genetik. Det kan vara fördelaktigt med gemensamma lokala eller regionala konferenser med hematopatolog.

Vid myelofibros bör man tidigt värdera om kurativt syftande behandling med allogen stamcellstransplantation kan vara aktuell. Beslutet är svårt och innefattar alltid ett ingående samråd mellan den primärt ansvariga hematologen, patienten, den regionalt MPN-ansvariga hematologen och det regionala transplanterande teamet.

KAPITEL 10

Behandling

10.1 Polycytemia vera (PV)

Rekommendationer

- Alla patienter bör behandlas med:
 - Flebotomi med mål EVF < 45 % (++++)
 - Lågdos ASA 75 mg/dag (++++)
- Cytoreduktiv behandling bör ges vid:
 - Högrisksjukdom, dvs. ålder > 60 år och/eller tidigare trombotisk händelse (+++)
 - Nedsatt tolerans för bibehållande av EVF < 45 % med enbart flebotomi (++)
 - PV-relaterade symtom inklusive symtomatisk mjältförstoring (++)
 - Proliferativ sjukdom med LPK > 15 [35] och/eller TPK > 1 500 (+)
- Rekommenderade förstahandsval vid cytoreduktiv behandling:
 - Hydroxyurea (+++) eller IFN-alfa (++) (se resonemang i text)
 - Vid hög ålder eller kort förväntad överlevnad hydroxyurea (+++) eller busulfan (++)
- Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bör behandlas (++)

10.1.1 Mål med behandling

Behandling av PV syftar till att minska PV-relaterade symtom och minska risken för hjärt-kärlhändelser. Behandlingen styrs i hög grad av riskvärderingen. Utöver sjukdomsspecifik behandling bör övriga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom beaktas, och då särskilt rökning och hypertoni som är överrepresenterat hos PV-patienter [36] och utgör en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlhändelser [37].

Vid cytoreduktiv behandling eftersträvas normalisering av LPK och TPK [38].

Rekommendationen innebär dock att cytoreduktiv behandling i vissa fall bör ges till patienter med normala blodvärden. I dessa fall bör behandlingen anpassas så att anemi, blödnings- och infektionsproblem undviks genom att man anpassar doseringen så att blodvärdena ligger i det nedre normalintervallet.

10.1.2 Riskstratifiering och indikation för behandling

Riskstratifiering vid PV utgår ifrån risken att drabbas av en hjärt-kärlhändelse och leder till indelning i de två kategorierna lågrisk- och högrisksjukdom.



Högrisksjukdom föreligger vid:

- Ålder > 60 år och/eller
- Tidigare hjärt-kärlhändelse [2].

Lågrisksjukdom föreligger vid:

- Ålder < 60 år och
- Frånvaro av tidigare hjärt-kärlhändelse [3].

Utöver riskgrupp är leukocytos [39] samt de traditionella riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom, riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlhändelser vid PV.

Alla PV-patienter bör behandlas med flebotomi och lågdos acetylsalicylsyra (ASA). Cytoreduktiv behandling rekommenderas vid högrisksjukdom, nedsatt tolerans för flebotomi som medför svårigheter att bibehålla EVF-mål, PV-relaterade symtom inklusive symtomatisk mjälteförstoring samt proliferativ sjukdomsbild med LPK > 15 [35] och/eller TPK > 1 500.

10.1.3 Flebotomi

I en randomiserad klinisk prövning [40] inkluderande låg- och högrisk PV har flebotomi med målnivå för hematokrit på EVF < 45 % jämförts med målnivå EVF 45–50 %. Studien visar minskad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom med det lägre EVF-målet.

Vid höga EVF och/eller Hb-nivåer, >0,55 resp >190, som inte har någon uppenbar förklaring, som exempelvis intorkning, bör skyndsamma åtgärder övervägas. Flebotomi med 400 ml blod kan göras. 500 ml dryck per os eller vid behov som intravenös infusion ges efter tappning. Observera att EPO-provtagning bör tas innan eventuell flebotomi.

Om tillgång till metoden finns kan erytraferes vara ett alternativ i enstaka fall [41], till exempel när man snabbt vill nå målnivån för EVF.

10.1.4 ASA

Acetylsalicylsyra (ASA) är ett effektivt läkemedel mot mikrovaskulära symtom. Vidare har lågdos ASA i en randomiserad studie [35] vid PV utan annan indikation för ASA, visat ett minskat antal trombotiska händelser utan att signifikant öka risken för blödning.

Man bör vara försiktig vid behandling av patienter med ett trombocytvärde över 1 000 på grund av ökad blödningsrisk [42]. För patienter med samtidig indikation för antikoagulantibehandling rekommenderas i normalfallet enbart antikoagulantibehandling [43, 44] (++). För patienter med intolerans för ASA rekommenderas klopido­grel (+).

10.1.5 Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) är ett cytoreduktivt läkemedel som kan förebygga hjärt-kärlhändelser vid PV [45–48] och har dokumenterade långtidsdata [49]. HU är ett mildt cytostatikum verkande på DNA replikationen. Utifrån verkningsmekanismen finns en teoretisk risk att läkemedlet skulle kunna öka risken för transformation till akut leukemi, dock har prospektiva studier enbart kunnat visa en ökad leukemiförekomst hos patienter vilka tidigare behandlats med andra cytostatika [50]. Vidare har en svensk registerstudie inte kunnat påvisa ökad leukemirisk efter HU behandling [51].

Vid behandling av yngre patienter rekommenderas att interferonbehandling övervägas i första hand. HU ska inte användas under graviditet. Behandling inleds med 500–1000 mg/d. Läkemedlet tolereras i allmänhet väl. De biverkningar man bör vara observant på under HU behandling är bensår, feber och kraftigt svängande trombocytvärden.

10.1.6 Interferon

Pegylerat interferon-alfa (IFN-alfa) har en lång behandlingstradition i Sverige. Det tillgängliga läkemedlet peginterferon alfa-2a har dock enbart indikation för behandling av hepatit C. Flera fas 2-studier har visat att IFN-alfa kan inducera långvariga hematologiska och molekylära remissioner vid PV [52-54]. IFN-alfa kan effektivt minska PV-relaterade symtom [55] och förefaller skydda mot hjärt-kärlhändelser vid utvärdering i en studie som kombinerat effektmått [56]. Ett nytt pegylerat IFN-alfa-preparat, ropeginterferon alfa-2b, har visat jämförbara resultat med hydroxyurea i en randomiserad fas 3-studie [57]. Läkemedlet är godkänt i Sverige men saknar subvention varvid läkemedlet ej kan rekommenderas.

Peginterferon alfa-2a ges som subkutan injektion varje eller var annan vecka, lämplig startdos är (45)–90 µgr /v eller 135 µgr var annan vecka. Majoriteten av patienterna svarar på motsvarande en veckodos om 90–135 µgr inom 2–3 månader. Efter att ett behandlingssvar har uppnåtts kan i många fall behandlingsintensiteten minskas över tid.

Försiktighet bör iakttas vid autoimmun eller psykiatrisk sjukdom. Lever- och tyreoidavärden bör följas under interferonbehandling. Vanliga biverkningar är influensaliknande besvär. Om hypothyreos skulle utvecklas under behandlingen kan INF behandling i vissa fall fortsätta med tillägg av Levaxin förutsatt att patienten har haft god effekt av INF och att övriga biverkningar är milda. Behandlingsavbrott bör övervägas vid tillkomst av depressiva besvär.

10.1.7 Busulfan

Busulfan givet intermittent i lågdos under cirka 4–6 veckor är en effektiv cytoreduktiv andra linjens behandling vid PV [58], men bör på grund av den ökade risken för leukemisk transformation endast ordineras äldre patienter.

Behandling ges med (2)–4 mg dagligen.

Under behandlingen följs blodvärden varje vecka, och behandlingen sätts ut så fort TPK- och/eller LPK-värdena normaliseras.

Biverkningarna är vanligen milda.

10.1.8 Ruxolitinib

Ruxolitinib har i en randomiserad studie visat hematologisk, symtomlindrande och mjältninskande effekt hos patienter refraktära mot hydroxyurea [59]. Studien var inte designad för att visa förebyggande effekt mot hjärt-kärlhändelser, men subgruppsanalyser och poolade data från andra studier talar för att sådan effekt kan finnas [60].

Ruxolitinib saknar subvention vid PV och kan därför inte rekommenderas, men kan övervägas i speciella situationer såsom vid intolerans mot rekommenderade läkemedel eller svår klåda (se kapitel 12, Speciella situationer).



10.1.9 Radioaktivt fosfor (P^{32})

Radioaktivt fosfor är en enkel behandling som kan kontrollera myeloproliferativ blodbild vid PV.

Behandlingen är associerad med en ökad risk för leukemisk transformation. En randomiserad studie har visat mer långvarig hematologisk effekt av busulfan [61], varvid P^{32} är ett andrahandsval för äldre patienter.

Fördelen är behandlingens enkelhet utan krav på compliance eller regelbundna kontroller av blodvärden.

10.1.10 Prevention vid hjärt-kärlsjukdom

Hos patienter med PV bör riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom diabetes, hypertoni och hyperlipidemi vara välbehandlade samt följas upp regelbundet [62]. Rökstopp bör rekommenderas. Övriga livsstilsfaktorer såsom hälsosam kost och regelbunden fysisk aktivitet är också viktigt för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom, förbättra livskvaliteten och lindra symtom.

10.2 Essentiell trombocytemi (ET)

Rekommendationer

- Alla patienter bör riskkategoriseras enligt IPSET för värdering av trombosrisk.
- Lågdos ASA 75 mg/dag förebygger hjärt-kärlhändelser, och bör ges till alla utom de med mycket låg risk. (++)
- Cytoreduktiv behandling
 - bör övervägas till alla med intermediär risk
 - bör ges till alla med hög risk enligt IPSET, uttalad trombocytos ($> 1\,500$), MPN-relaterad blödning, vid proliferativ sjukdom samt vid mikrocirkulatoriska symtom med otillräckligt svar på ASA. (+++)
- Rekommenderade förstahandsval för cytoreduktion är hydroxyurea (+++++) eller interferon. (++)
- Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bör behandlas. (++)

10.2.1 Mål med behandling

Målet med behandling av ET är att minska risken för hjärt-kärlhändelser och blödning, minska ET-relaterade symtom samt hantera risksituationer såsom graviditet och kirurgi. Om cytoreduktion ges, styrs behandlingen mot normalisering av trombocytos och leukocytos, även reversering av leukocytos ter sig vara av betydelse för att minska trombosrisk [63-66].

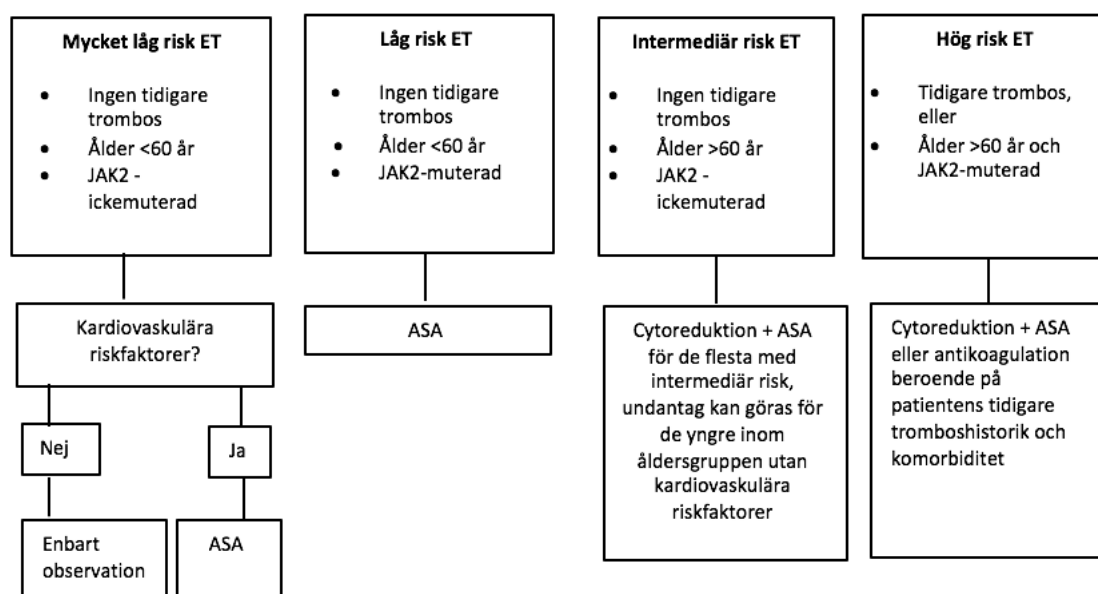
Det finns idag inga säkra bevis på behandling som minskar risken för transformation till myelofibros eller akut leukemi. Risken för transformation är dock liten vid WHO-definierad ET.

10.2.2 Riskstratifiering och indikation för behandling

Risken för trombos bedöms utifrån IPSET, International Prognostic Score for ET, där tidigare tromboser, ålder över 60 år, *JAK2*-mutation och traditionella riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom utgör riskfaktorer för trombos vilket delar in patienterna i 4 riskkategorier: mycket låg, låg, intermediär och hög risk [67-70].

I figur 3 visas riskstratifiering enligt IPSET och föreslagen behandling utifrån trombosrisk.

Figur 3.



Även tidigare MPN-relaterad blödning eller ökad blödningsrisk på grund av extrem trombocytos (> 1 500) utgör indikation för cytoreduktiv behandling. Proliferativ sjukdom eller mikrocirkulatoriska symtom som huvudvärk eller erytromelalgia med otillräckligt svar på ASA kan också utgöra indikation för cytoreduktiv behandling [71].

10.2.3 Trombocyttaggregationshämmande behandling

ASA i lågdos (75 mg/dag) bör ges till alla patienter med låg-, intermediär- eller högrisk utan kontraindikationer, samt till alla patienter med mikrocirkulatoriska symtom, eller med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, se figur 3 [72-74]. Patienter med *CALR*-mutation utan andra riskfaktorer har dock ökad risk för blödningar och mindre nytta av ASA, och man kan hos dessa avstå från ASA [74, 75].

ASA bör användas med försiktighet vid höga trombocytvärden > 1 000 och undvikas vid trombocytvärden > 1 500 då det finns en paradoxalt ökad blödningsrisk på grund av brist på stora von Willebrand multimerer, i analogi med förvärvad von Willebrands sjukdom. Trombocytvärden > 1 500 utgör indikation för cytoreduktiv behandling [64, 76].

Det finns prekliniska data som tyder på att två-dosförfarande av ASA ger en påtagligt mer effektiv tromboxan-hämning. Kliniska studier saknas men det kan övervägas hos utvalda

patienter med sammantaget hög risk eller kvarstående mikrocirkulatoriska symtom som inte svarat på ASA i endos i kombination med cytoreduktion [77-79]. För ASA-intoleranta patienter rekommenderas klopido­grel (+).

10.2.4 Cytoreduktion

Om cytoreduktion är indicerat rekommenderas läkemedel enligt nedan i första hand. Behandlingen bör styras mot ett normaliserat blodstatus, alternativt vid normalt blodstatus vid behandlingsstart bör målet vara att undvika blodvärden under gränsen för normalintervall. Patienter under 60 år utan högriskfaktorer har inte visat sig ha någon nytta av cytoreduktiv behandling [80]. Ruxolitinib har ingen plats i behandlingen av ET [81].

- Hydroxyurea eller interferon-alfa i första hand
- Interferon-alfa eller hydroxyurea i andra hand
- Anagrelid i tredje hand om enbart behov av trombocytsänkning

> 75 års ålder eller kort förväntad överlevnad:

- Hydroxyurea i första hand
- Intermittent busulfan i andra hand
- Radioaktivt fosfor, P³², i tredje hand

10.2.5 Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) är det cytoreduktiva läkemedel som har störst evidens vid behandling av ET [82] då HU har visats kunna minska risken för hjärt-kärlhändelser [83].

HU är ett milt cytostatikum, som har visats vara en säker och tolerabel behandling och en stor svensk registerstudie har inte påvisat ökad leukemiförekomst vid HU behandling [51]. Vid behandling av yngre patienter rekommenderas att interferonbehandling övervägs i första hand. Behandling inleds med 500–1000 mg/d. Biverkningarna är milda men läkemedlet kan behöva sättas ut vid svårläkta bensår.

10.2.6 Interferon

Det finns en lång behandlingstradition och positiv erfarenhet av IFN-alfa vid ET [84, 85]. IFN-alfa har inte visat någon ökad risk för leukemogenicitet eller teratogenicitet och ger en hög andel kliniska och molekylära remissioner [86]. Indikation saknas i Fass för behandling av MPN, men rekommenderas enligt ovan mot bakgrund av den långvariga behandlingserfarenhet som finns. Pegylerade former bör användas på grund av glesare doseringsintervall och ökad tolerabilitet. Tillgängligt i Sverige idag finns peginterferon alfa-2a (Pegasys). En ny fas-3 studie [87] vid PV och ET visar ingen skillnad i skydd mot tromboemboliska händelser eller sjukdomsprogress mellan HU och IFN-alfa.

Peginterferon alfa-2a ges som subkutan injektion varje eller var annan vecka, lämplig startdos är (45)–90 µgr /v eller 135 µgr var annan vecka. Majoriteten av patienterna svarar på motsvarande en veckodos om 90–135 µgr inom 2–3 månader. Efter att ett behandlingssvar har uppnåtts kan i många fall behandlingsintensiteten minskas över tid.

Försiktighet bör iakttas vid autoimmun eller psykiatrisk sjukdom. Lever- och tyreoidavärden bör följas under interferonbehandling. Vanliga biverkningar är influensaliknande besvär. Om

hypothyreos skulle utvecklas under behandlingen kan IFN behandling i vissa fall fortsätta med tillägg av Levaxin förutsatt att patienten har haft god effekt av INF och att övriga biverkningar är milda. Behandlingsavbrott bör övervägas vid tillkomst av depressiva besvär.

10.2.7 Busulfan

Busulfan är ett alkyliserande cytostatikum, med god cytoreduktiv effekt och som ofta tolereras väl även av äldre patienter. Busulfan kan leda till en ökad frekvens av transformation till akut leukemi, särskilt vid seriell användning av flera preparat, varför busulfan endast används till biologiskt äldre patienter. Risken ter sig dock mindre än vid användning av radioaktivt fosfor (P^{32}), och rekommenderas därför i andra hand till äldre med intolerans eller resistens mot hydroxyurea [51, 88].

Behandlingen ges intermittent, och startas med 2–4 mg dagligen i 4–8 veckor, tills TPK är < 400 eller LPK < 3 , då uppehåll görs, tills nytt behandlingsbehov uppstår.

Blodstatus behöver följas tätt under behandlingen och 1–2 månader efter avslutad behandling.

10.2.8 Anagrelid

Anagrelid är ett icke-cytostatiskt behandlingsalternativ med enbart trombocytsänkande effekt, utan påverkan på till exempel leukocytvärden, och bidrar till en minskad risk för hjärt-kärlhändelser. [82, 89]. Risken för blödning är ökad vid samtidig användning av ASA. Något fler fall av progress till myelofibros har noterats [82, 90].

Biverkningarna är framför allt kardiella och EKG bör kontrolleras inför behandlingsstart. Anagrelid bör undvikas till patienter med hjärtsjukdom.

10.2.9 Prevention vid hjärt-kärlsjukdom

Hos patienter med ET bör riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom diabetes, hypertoni och hyperlipidemi vara välbehandlade samt följas upp regelbundet [62]. Rökstopp bör rekommenderas. Övriga livsstilsfaktorer såsom hälsosam kost och regelbunden fysisk aktivitet är också viktigt för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom, förbättra livskvaliteten och lindra symtom.

10.3 Prefibrotisk myelofibros (pre-MF)

Rekommendationer

- Vid asymtomatisk sjukdom: observation. (+)
- Vid sjukdomssymtom eller kraftig myeloproliferativ sjukdom: IFN-alfa eller HU. (+)
- Vid högrisk IPSET score och/eller etablerad hjärt-kärlsjukdom: ASA. (+)

Prefibrotisk myelofibros (pre-MF) är sedan 2016 en egen sjukdomsentitet i WHO-klassifikationen. Jämfört med ET har pre-MF-patienter mer uttalade besvär med blödning, vilket åtminstone till en del är kopplat till trombocytos och *CALR*-mutation [76]. Vidare ses en ökad risk att transformera till MF och akut myelotisk leukemi (AML) jämfört med ET [91]. Långtidsprognosen vid pre-MF är trots detta i de allra flesta fall god.

Eftersom prospektiva behandlingsstudier saknas, baseras rekommendationerna på retrospektiva fallserier [92]. För asymtomatiska patienter rekommenderas observation. För symtomatiska patienter samt för patienter med kraftig myeloproliferativ sjukdomsbild rekommenderas cytoreduktiv behandling med pegylerat interferon eller hydroxyurea. IPSET score [67] kan användas för att prediktera trombotiska händelser vid pre-PMF [93] där ingående parametrar är ålder >60 år, kardiovaskulära riskfaktorer, tidigare trombos och JAK2 mutation. Frånsett att patienter med pre-PMF tidigare inkluderats i behandlingstuider vid ET saknas prospektiva studier avseende behandling med trombocythämmare. För patienter med hög risk IPSET score och/eller etablerad hjärt-kärlsjukdom bör ASA ges iakttagande den ökade blödningsrisken vid pre-MF. Eftersom långtidsprognosen är god bör allo-SCT enbart övervägas vid tecken till progress mot MF eller leukemisk transformation.

10.4 Myelofibros (MF)

Rekommendationer

- Behandlingsval vid myelofibros baseras på riskstratifiering, symtom och samsjuklighet. Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer.
- Primär myelofibros bör riskstratifieras enligt IPSS vid diagnos och DIPSS vid uppföljning. MYSEC-PM används för riskstratifiering av sekundär myelofibros.

Lågrisk och intermediärrisk-1:

- Vid asymtomatisk sjukdom: observation.
- Vid symtomgivande splenomegali eller konstitutionella symtom: hydroxyurea. (+++) Vid uttalad splenomegali kan ruxolitinib övervägas. (++)
- Vid proliferativ sjukdom och låg fibrosgrad kan IFN-alfa övervägas. (+)
- Allo-SCT bör övervägas för intermediärrisk-1 med högriskkriterier (se 10.4.9). (++)

Intermediärrisk-2 eller högrisk:

- Allo-SCT rekommenderas förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter. (+++)
- Om allo-SCT inte är aktuell rekommenderas behandling med för myelofibros godkända JAK-hämmare. (++++)

10.4.1 Mål med behandling

Behandling av myelofibros (MF) syftar till att bota sjukdomen i utvalda patientgrupper genom allogen stamcellstransplantation (allo-SCT), minska MF-relaterade symtom (anemi, splenomegali, konstitutionella symtom) samt minska risken för komplikationer (trombos, blödning, transformation). Behandlingen styrs i hög grad av riskstratifiering, MF-relaterade symtom och samsjuklighet.

Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer baserade på riskstratifiering och symtom (figur 4 nedan).

10.4.2 Prognostiska modeller och riskstratifiering

Sjukdomens förlopp kan variera mycket och det kan vara svårt att uttala sig om överlevnaden. Alla patienter bör därför riskstratifieras enligt International Prognostic Scoring System (IPSS)

samt dynamiskt IPSS (DIPSS) för att uppskatta patientens individuella prognos och som stöd i planering av behandlingen. IPSS kan endast användas i samband med diagnos, medan DIPSS kan användas när som helst under sjukdomsförloppet. IPSS och DIPSS riskstratifierar utifrån ålder, hemoglobinvärde, leukocytantal, blastandel i perifert blod $\geq 1\%$ och förekomst av specifika konstitutionella symtom.

En ny prognostisk modell, MYSEC-PM, har utvecklats för riskstratifiering av post-PV och post-ET. Vid sekundär MF, det vill säga post-PV och post-ET MF, kan riskkategorisering ske utifrån prognosmodellen MYSEC-PM.

Status av drivande mutationer och föreliggande av s.k. högrisk mutationer påverkar överlevnaden. Följaktligen inkluderas genetiska data i ett antal nya prognostiska modeller som DIPSS-plus, MIPSS70, MIPSS70-plus, GIPSS och ”MPN Personalised Risk Calculator” (bilaga 2).

Tabell 2. Prognostiska scoringsystemen IPSS och DIPSS.

Risikfaktor	IPSS	DIPSS
Ålder > 65 år	1	1
Konstitutionella symtom (feber, uttalade svettningar, viktninskning)	1	1
Hemoglobin < 100 g/L	1	2
Leukocyter $\geq 25 \times 10^9/L$	1	1
Cirkulerande blaster $\geq 1\%$	1	1

Tabell 3. Riskscore och medelöverlevnad i månader.

Risikgrupp	IPSS Antal riskpoäng	Medianöverlevnad (månader)	DIPSS Antal riskpoäng	Medianöverlevnad (månader från diagnos)
Lågrisk	0	135	0	Ej uppnådd
Intermediärrisk-1	1	95	1–2	170,4
Intermediärrisk-2	2	48	3–4	48
Högrisk	≥ 3	27	≥ 4	18

10.4.2.1 IPSS (International Prognostic Scoring system)

IPSS kan endast användas i samband med diagnos. I IPSS ingår 5 parametrar som har visats påverka överlevnaden. Utifrån antal riskpoäng delas patienter in i de 4 riskgrupperna lågrisk (LR), intermediärrisk-1 (INT-1), intermediärrisk-2 (INT-2) och högrisk (HR) [24].

Länk till IPSS: <https://thehematologist.org/myelofibrosis-ipss-risk-calculator/>

10.4.2.2 DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring system)

DIPSS möjliggör riskbedömning vid diagnos och under hela sjukdomsförloppet. I DIPSS ingår samma faktorer som i IPSS, dock har Hb-värdet en tyngre vikt. Ett Hb < 100 ger 2 poäng, varför dessa patienter klassas som lägst intermediärrisk-1. Liksom IPSS identifierar DIPSS fyra riskgrupper [25].

Länk till DIPSS: https://qxmd.com/calculate/calculator_187/dipss-prognosis-in-myelofibrosis

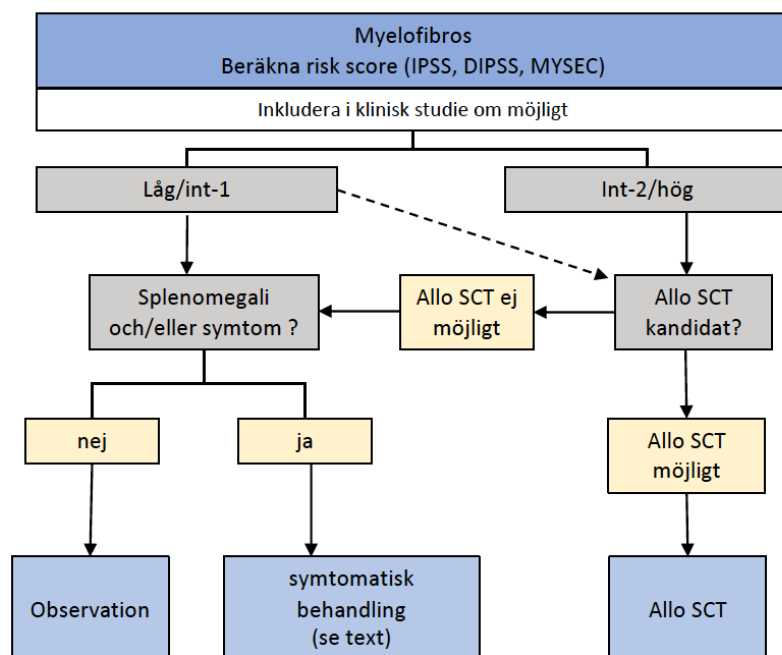
10.4.2.3 MYSEC-PM (post-PV och post-ET MF)

MYSEC-PM identifierar fyra riskgrupper med signifikanta skillnader i överlevnad (låg risk: ej uppnådd; INT-1: 9,3 år; INT-2: 4,4 år; hög risk: 2 år) och anses vara det mest lämpliga systemet för kliniskt beslutsfattande när man planerar behandling av sekundär myelofibros [26].

Länk till MYSEC: <http://www.mysec-pm.eu>

10.4.3 Grundläggande behandlingsstrategi vid myelofibros

Figur 4.



10.4.3.1 Observation

Lågrisk- och intermediärrisk-1-patienter kan följas med enbart observation förutsatt att det inte finns splenomegalirelaterade eller konstitutionella symtom, anemi ($\text{Hb} < 100 \text{ g/l}$), leukocytos ($> 25 \times 10^9/\text{l}$), eller trombocytos ($> 1\,000 \times 10^9/\text{l}$).

Hydroxyurea är förstahandsval för behandling av lågrisk- och intermediärrisk-1-patienter med behov av minskning av leukocyter och/eller trombocyter som enda behandlingsindikation. Vid tidig myelofibros med låg fibrosggrad och proliferativa drag kan IFN-alfa övervägas.

10.4.3.2 Symtomatisk behandling av splenomegali och/eller konstitutionella symtom

Hydroxyurea är förstahandsval för lågrisk- och intermediärrisk-1 med symtomgivande splenomegali eller konstitutionella symtom. IFN-alfa kan övervägas i den hyperproliferativa fasen av sjukdomen vid låg fibrosggrad och frånvaro av uttalad splenomegali.

Intermediärrisk-2 eller högrisk MF bör behandlas med JAK-hämmare. Ruxolitinib och fedratinib har indikation för första linjens behandling av dessa riskgrupper och har jämförbar effekt. Ruxolitinib kan också övervägas till intermediärrisk-1 med uttalad splenomegali, men det bör påpekas att läkemedelssubvention för denna indikation saknas.

Splenektomi och strålning mot mjälten bör mot bakgrund av hög komplikationsrisk endast övervägas vid svåra splenomegalirelaterade symtom, där tillgängliga läkemedelsbehandlingar inte har effekt.

10.4.3.3 Kurativ behandling – allo-SCT

Patienter som är kandidater för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) bör diskuteras med ett allo-SCT-centrum. Patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros bör transplanteras, förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter. Allo-SCT bör övervägas för patienter med INT-1 myelofibros med ytterligare högriskkriterier (se 10.4.9). Behandling med ruxolitinib inför transplantation rekommenderas för symtomminskning och reduktion av splenomegali.

10.4.4 Hydroxyurea

Behandling med hydroxyurea (HU) ($0,5 \text{ g/2 d} - 2 \text{ g/d}$) har visats effektiv mot MF i ett flertal studier [97, 98]. Leukocyt- och trombocytvärdet sjunker ofta inom några dagar, men det kan ta några månader innan regress av splenomegali kan noteras. HU rekommenderas som förstahandsval för symptomfria patienter med lågrisk och intermediärrisk-1 som behöver sänka leukocyt- eller trombocyt-nivån, och kan användas som initialt tillägg till interferonbehandling för att snabbt sänka leukocyt- och trombocyt-nivån. Hydroxyurea är också förstahandsval för lågrisk och intermediärrisk-1 med symtomgivande splenomegali eller konstitutionella symtom.

10.4.5 Interferon

Interferon-alfa (IFN-alfa) har visats effektiv hos patienter med tidig myelofibros med myeloproliferativ bild och låg fibrosggrad [53, 99-104]. IFN-alfa har också rapporterats kunna minska graden av fibros specifikt hos patienter med initial låggradig fibros [103, 104]. Patienter med mer uttalad fibros kan däremot utveckla påtagliga biverkningar vilket ofta föranleder behandlingsavslut.

I Sverige används framför allt pegylerat interferon-alfa som har en lång behandlingstradition i primärt cytoreduktivt syfte vid tidiga stadier av myelofibros, samt som det enda säkra

behandlingsalternativet vid graviditet. Det tillgängliga läkemedlet (peginterferon alfa-2a) saknar dock i Fass indikation för myelofibros.

Peginterferon alfa-2a ges som subkutan injektion varje eller var annan vecka, lämplig startdos är (45)–90 µgr /v eller 135 µgr var annan vecka. Majoriteten av patienterna svarar på motsvarande en veckodos om 90–135 µgr inom 2–3 månader. Efter att ett behandlingssvar har uppnåtts kan i många fall behandlingsintensiteten minskas över tid.

Försiktighet bör iaktas vid autoimmun eller psykiatrisk sjukdom. Lever- och tyreoidavärden bör följas under interferonbehandling. Vanliga biverkningar är influensaliknande besvär. Behandlingsavbrott bör övervägas vid tillkomst av depressiva besvär.

10.4.6 JAK-hämmare – ruxolitinib

Ruxolitinib är en JAK1/JAK2-hämmare som verkar genom att hämma JAK/STAT-signaleringen. Ruxolitinib är inte specifik för muterade former av *JAK2* utan verkar genom att hämma all JAK-aktivitet. Ruxolitinib ingår i läkemedelsförmånerna till patienter med myelofibros av intermediärrisk-2 eller hög risk.

Ett flertal stora fas 3-studier har påvisat signifikant förbättring av konstitutionella symtom samt regress av mjältstorleken hos patienter under behandling med ruxolitinib [105-107]. En större studie som även inkluderat patienter med intermediärrisk-1 visar att denna riskgrupp har en jämförbar säkerhetsprofil och likvärdig effekt av ruxolitinib jämfört med hela studiepopulationen [107]. Långtids-uppföljning av Comfort studierna visade en statistiskt signifikant längre överlevnad till fördel för ruxolitinib [108], dock har evidensstyrkan ifrågasatts [2].

Behandlingseffekten är dock inte förutsägbar och för en del patienter är svaret kortvarigt. Ofta svarar de konstitutionella symtomen på behandlingen inom några dagar, medan effekten på mjältstorleken kan dröja. Sena svar förekommer och definitiv utvärdering av behandlingseffekten rekommenderas först efter 6 månader. Det bör också nämnas att för flertalet patienter sker ingen förbättring av initiala cytopenier.

Den rekommenderade startdosen baseras på patientens trombocytantal i enlighet med Fass. I klinisk praxis påbörjas behandlingen också med lägre dos vid uttalad eller transfusionskrävande anemi. Dosen titreras sedan utifrån behandlingens effekt och tolerans. Man bör undvika att snabbt sätta ut ruxolitinib och i stället överväga att gradvis sänka dosen, på grund av risken för utsättningssymtom.

Hematologisk toxicitet i form av anemi och trombocytopeni är vanligt tidigt i behandlingen, men kan förbättras på sikt. Därför bör dosökningar ske långsamt med (2–)4 veckors intervall.

Ruxolitinib är associerad med en ökad risk för opportunistiska infektioner, varför patienter bör bedömas och screenas för hepatit B, C, hiv samt i utvalda fall tuberkulos före behandlingsstart. Hos patienter med initialt känd hög risk för reaktivering av herpes zoster-virus kan man överväga antiviral profylax.

10.4.7 JAK-hämmare - fedratinib

Fedratinib är en selektiv JAK2 hämmare som i början av 2021 har fått marknadsgodkännande i Europa och ingår i läkemedelsförmånerna till patienter för primärbehandling av myelofibros intermediärrisk-2 eller hög risk.

Effekten och säkerheten av fedratinib (Inrebic) hos patienter med myelofibros (MF) som tidigare inte behandlats med ruxolitinib (en JAK-hämmare) har studerats i en randomiserad fas 3-studie, JAKARTA [109, 110]. I studien jämfördes fedratinib med placebo hos patienter med intermediär-2 eller högrisk primär myelofibros, post-polycytemia vera (PV) myelofibros och post-essentiell trombocytemi (ET) myelofibros med splenomegali. Studien visade kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader av fedratinibbehandling jämfört med placebo. Behandlingseffekter är jämförbara med ruxolitinib behandling, dock saknas studier som direkt jämför de båda läkemedlen.

Utöver första linjens behandling har Inrebic även indikation för behandling av vuxna patienter med MF som har behandlats med ruxolitinib, som baseras på positiva resultat från JAKARTA 2 studien [111]. Det bör dock påpekas att läkemedelssubvention för denna indikation saknas.

Vid Inrebic behandling ska tiaminnivåerna beaktas. Profylaktisk antiemetisk behandling rekommenderas också under de första 8 veckornas behandling pga risk för illamående.

10.4.8 Splenektomi och strålning mot mjälten

Splenektomi och strålning mot mjälten bör bara användas i de få undantagsfall där andra behandlingsval eller deltagande i klinisk studie inte är aktuellt [2, 112-115].

Strålning mot mjälten kan på grund av hämmad hematopoes orsaka en uttalad och långdragen cytopen situation, och splenektomi innefattar i denna patientgrupp en hög risk för perioperativ dödlighet och sjuklighet [116].

10.4.9 Behandling av MF-relaterad anemi

Vid myelofibrosrelaterad (MF-relaterad) anemi rekommenderas behandlingsstart vid Hb < 100 g/l (< 110 g/l vid symtom) [2]. Brist på järn, vitamin B12 och folat bör uteslutas före behandlingsstart.

Läkemedel som har visat effekt vid behandling av MF-relaterad anemi är erytropoesstimulerande läkemedel, kortikosteroider, androgener och immunmodulerande läkemedel.

Erytrocyttransfusioner kan ges för att snabbt häva symptomgivande anemi eller vid svikt på annan anemibehandling.

Det finns inga jämförande studier och därför går det inte att ge generella evidensbaserade rekommendationer för behandlingsstrategin vid MF-relaterad anemi [2, 117].

10.4.9.1 Erytropoesstimulerande läkemedel

Erytropoetin (EPO) kan minska anemin, särskilt vid serumerytropoetin under 125 U/l [118, 119]. Behandling med EPO har oftast ingen effekt vid kroniskt transfusionsbehov.



Initial dosering av rhEPO är 30 000 I.E./vecka och 150–300 µg/vecka för darbepoietin-alfa.

Nyare studier har visat att erytropoesstimulerande läkemedel kan förbättra anemi hos MF-patienter under behandling med ruxolitinib [120].

10.4.9.2 Immunmodulerande läkemedel.

Talidomid med eller utan steroider kan vara ett alternativ med en svarsfrekvens på 20–30 % [39, 121]. Svarsfrekvensen på lenalidomid som singelbehandling är 20 %, och ligger på cirka 30 % på lenalidomid/prednison som kombinationsbehandling [122, 123].

Behandlingen med dessa läkemedel kan dock vara svårt att driva p.g.a. toxicitet (neuropati, hematologisk), och förutom lågdos talidomid (50 mg/d) med tillägg av prednison (short-course) rekommenderas inga andra kombinationsbehandlingar [2, 117].

Föreliggande av del(5q31) motiverar ett behandlingsförsök med lenalidomid [2, 117].

10.4.9.3 Androgener

Svarsfrekvensen på behandling med danazol vid MF-inducerad anemi har rapporterats som 30–40 % [124]. Danazol är dock avregistrerat som läkemedel i Sverige.

10.4.9.4 Kortikosteroider

Cirka en tredjedel av patienterna svarar på behandling med kortikosteroider, men svaret är ofta kortlivat [125]. Kortison har visat effekt framför allt vid inslag av hemolytisk anemi [2].

Behandling påbörjas med prednisolon 0,5–1 mg/kg i 3 veckor, sedan reduceras dosen och behandlingen fortsätts bara vid effekt.

10.4.9.5 Erytrocytttransfusion och keleringsbehandling

Erytrocytttransfusioner ges för att snabbt häva symtomgivande anemi eller vid svikt på annan anemibehandling. Kroniskt transfusionsbehov är förknippat med dålig prognos och lägre livskvalitet [126].

Det finns inga övertygande data som visar ett värde av keleringsbehandling vid MF [127]. Keleringsbehandling rekommenderas därför enbart för patienter som är kandidater för allo-SCT [117, 128].

10.4.10 Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)

Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) är den enda potentiellt botande behandlingen för myelofibros. Risken för transplantationsrelaterad mortalitet och morbiditet är dock betydlig med cirka 20–35 % transplantationsrelaterad mortalitet och en 5-årsrisk för återfall på cirka 20–30 % [129, 130]. Femårsöverlevnaden efter allo-SCT ligger på cirka 50–67 % enligt EBMT.

Överlevnaden hos äldre (> 55 år) är dock betydligt sämre än hos yngre (48 % versus 82 %).

Patienter som svarar på behandling med JAK1/2-hämmare har en bättre överlevnad än patienter som inte svarar på ruxolitinib [131].

Patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk PMF (IPSS, DIPSS) bör anses som kandidater för allogen stamcellstransplantation förutsatt att ålder (< 70 år) och samsjuklighet tillåter det [2, 129,

[132](#)]. För att bedöma transplantationsindikation hos patienter med sekundär MF har MYSEC-PM en bättre men ändå måttlig prognostisk förmåga än DIPSS, som bör beaktas när allo-SCT diskuteras för dessa patienter [\[133\]](#).

Patienter med intermediärrisk-1 PMF (IPSS, DIPSS) är potentiella kandidater för allogen stamcellstransplantation, förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter, om följande föreligger:

- Refraktär, transfusionsberoende anemi
- > 2 % blaster i perifert blod
- Högriskcytogenetik enligt DIPSS-plus
- Trippelnegativ MF, det vill säga frånvaro av mutation i *JAK2V617F*, *CALR* och *MPL*
- ASXL-1-mutation

Beslutsprocessen bör diskuteras med den MPN-transplantationsansvariga i regionen.

Behandling med ruxolitinib inför transplantationen rekommenderas för patienter med konstitutionella symtom och/eller symtomatisk splenomegali. Ruxolitinib bör sättas in minst 2 månader före transplantationen och trappas ner enligt rekommendation av den transplantationsansvariga [\[129, 132, 134\]](#).

10.4.11 Trombocytaggregationshämmande behandling

Vid bakomliggande riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom eller etablerad hjärt-kärlsjukdom bör ASA ges iakttagande den ökade blödningsrisken som kan råda vid myelofibros.

10.5 Oklassificerbar MPN (MPN-U)

Rekommendationer

- Patienter med MPN-U med fenotyp lik PMF behandlas som sådan. (+)
- Patienter med MPN-U med fenotyp lik PV eller ET behandlas som sådana. (+)
- Antitrombotisk behandling bör ges till patienter med proliferativ MPN-U som inte haft blödningar och till patienter med tidigare anamnes på hjärt-kärlhändelser. (+)

10.5.1 Mål med behandling

Målet med behandling av MPN-U är att minska risken för blödning och hjärt-kärlhändelser, minska symtom samt hantera risksituationer såsom graviditet, kirurgi etc. Det finns idag ingen dokumenterad behandling som förebygger utveckling av AML, förutom allo-SCT som kan övervägas till yngre patienter.

10.5.2 Riskstratifiering och indikation för behandling

MPN-U utgör cirka 10 % av de patienter som registrerats i det nationella MPN-registret. Många av MPN-U-patienterna uppfyller inte de kriterier som satts upp av WHO, exempelvis har knappt 60 % av dessa histopatologi som angiven diagnosgrund [\[19\]](#). Cirka 45 % av patienterna har dessutom klassificerats om till en annan MPN vid en 3-årsuppföljning ([interaktiv rapport MPN, datauttag 05-20](#)).



Merparten av patienterna med MPN-U har stora likheter med PMF; vid diagnos hade 43 % anemi, 68 % LPK över normalgränsen och 60 % TPK > 450, enligt det nationella MPN-registret. Dessa patienter har till stor del handlagts enligt de riktlinjer som beskrivs i behandlingsavsnittet för PMF. Vid 3-årsuppföljningen hade ungefär 2/3 cytoreduktiv behandling, 56 % hydroxyurea, 6 % interferon och 4 % busulfan, medan endast enstaka patienter hade annan behandling. 37 % av MPN-U-patienterna hade någon form av antitrombotisk behandling ([interaktiv rapport MPN, datauttag 05-20](#)).

En mindre andel av MPN-U-patienterna har mer likheter med PV eller ET, exempelvis hade 10 % förhöjda Hb-nivåer vid diagnos. Dessa patienter bör handläggas som beskrivs i respektive avsnitt ([interaktiv rapport MPN, datauttag 05-20](#)).

10.5.3 Prevention vid hjärt-kärlsjukdom

Patienter med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bör ha dessa välbehandlade, till exempel diabetes, hypertoni och hyperlipidemi, samt följas upp regelbundet [62]. Rökstopp bör rekommenderas. Övriga livsstilsfaktorer såsom hälsosam kost och regelbunden fysisk aktivitet är också viktigt för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom, förbättra livskvaliteten och lindra symtom.

KAPITEL 11

Trombos och blödning vid MPN

11.1 Tromboembolism

Rekommendationer

- Akut trombos bör behandlas med antikoagulantia och optimering av övrig MPN-behandling. (+++)
- Behandling med antikoagulantia bör oftast fortgå tills vidare. (++)
- Trombotisk händelse utgör vanligen indikation för cytoreduktiv behandling. (++)

11.1.1 Incidens och prevalens

Trombotiska händelser utgör de huvudsakliga orsakerna till mortalitet och morbiditet hos patienter med MPN [135]. Incidensen av arteriella och venösa tromboser är flera gånger högre hos MPN-patienter jämfört med normalbefolkningen och varierar mellan olika studier [136] (9.7 - 29.4 % för ET och 34 - 38.6 % för PV). I en svensk registerstudie kunde man visa att risken för både venös och arteriell trombos var kraftigt ökat i samband med diagnos av MPN [HR 9.7 (CI, 7.8 - 12.0) respektive 3.0 (95% CI, 2.7 - 3.4)] och att den förhöjda risken visserligen minskade med tid, men kvarstod förhöjd under hela uppföljningsperioden [137].

11.1.2 Orsaker till ökad trombosrisk

Orsakerna till den ökade förekomsten av trombos vid MPN är multifaktoriell och involverar både faktorer relaterade till den maligna klonen samt icke sjukdomsrelaterade faktorer såsom ålder, tidigare trombosepisoder, övervikt, hypertoni, hyperlipidemi och förekomst av ärftliga trombosdisponerande faktorer. För primärprevention av hjärt-kärlhändelser kan man ha hjälp av ett formaliserat poängsystem för riskfaktorer såsom SCORE [30], även om betydelsen av MPN-sjukdomen inte återspeglas i poängsystemet.

Den maligna klonen vid MPN orsakar ett ökat antal erythrocyter, leukocyter och trombocyter, och därtill funktionella protrombotiska förändringar hos dessa celltyper, liksom hos vissa endotelceller. Hyperviskositet på grund av ökat erythrocytantal har stor betydelse vid PV och hög hematokrit ökar marginalisering av trombocyter till kärlväggen, vilket ökar interaktionen med endotelet vid kärlskada [138]. Det är också visat att typ av drivande mutation har betydelse, incidensen av trombos har i en studie visat sig vara ca dubbelt så stor vid ET och PV med JAK2 mutation jämfört med ET med CALR mutation. Förekomst av JAK2 mutation kan leda till en protrombotisk fenotyp i alla tre hematologiska cellinjerna (erythrocyter, leukocyter och trombocyter) och även i endotelceller.



Trombocyterna intar en särställning då de förutom sin roll i koagulationen även påverkar medfödd immunitet och inflammation och därmed bidrar till så kallad tromboinflammation. Även leukocyter från MPN-patienter har visat sig vara preaktiverade [139-141] och leukocyter har visat sig vara en oberoende riskfaktor för trombos [142]. När trombocyter från den maligna klonen aktiveras in vivo exponeras de för adhesionsmolekyler uttryckta på aktiverade leukocyter och bildar trombocyt-trombocyttaggregat. Trombocyter binder också till preaktiverat endotel vilket leder till ytterligare aktivering och cytokinproduktion vilket förstärker denna tromboinflammatoriska loop. Preaktiverade trombocyter utgör dessutom en yta där plasmakoagulationen kan aktiveras och ge trombosbildning.

Framför allt vid ET ses en kraftigt ökad trombocytomsättning vilket skulle kunna leda till minskad effekt av ASA vid dosering en gång dagligen och det har nyligen visats att ASA har bättre effekt doserat två gånger dagligen, mätt som minskade serum tromboxan B2 nivåer, vilket har konfirmerats i en metaanalys involverande 379 patienter. Ingen av dessa studier har dock undersökt kliniska effektparameterar och sådana studier behövs innan två- eller tre dos-förfarande kan rekommenderas som allmän strategi, se 10.2.3.

11.1.3 Behandling av trombos

Akuta trombotiska händelser bör behandlas enligt sjukdomsspecifika rutiner. Därutöver bör EVF hållas < 45 % och cytoreduktion med hydroxyurea bör inledas med målet att normalisera LPK- och TPK-värdena. En trombotisk händelse utgör i allmänhet indikation för fortsatt cytoreduktiv behandling då det minskar återinsjuknande i trombos [143]. För yngre patienter kan övergång till cytoreduktion med interferon övervägas i lugnt skede.

11.1.4 Venös tromboembolism

Behandling bör inledas med lågmolekylärt heparin (LMH). Efter det akuta skedet rekommenderas övergång till behandling med vitamin K-antagonisten warfarin, som har en beprövad plats vid behandling av venös tromboembolism vid MPN [43, 44]. Retrospektiva data talar för att även DOAK (direktverkande orala antikoagulantia) är såväl effektiva som säkra vid MPN och kan därför vara ett behandlingsalternativ till Warfarin [144].

För att minska blödningsrisken bör man sätta ut ASA vid insättning av perorala antikoagulantia om det inte finns stark indikation för fortsatt ASA-behandling.

Risken för återfall i venös tromboembolism är mycket stor hos MPN-patienter [44, 145] och då särskilt vid levernära trombos och sinustrombos [146]. Mot denna bakgrund bör behandling med antikoagulantia fortgå tills vidare om inte en klart utlösande och behandlingsbar bakomliggande orsak till hjärt-kärlhändelsen kan identifieras.

11.1.5 Levernära trombos

Levernära trombos är ett samlingsbegrepp för trombos i portaven, mesenterialvener, mjältven och levervener inkluderande Budd-Chiari-syndromet. Incidensen av levernära trombos är kraftigt ökad hos MPN-patienter [147]. MPN-patienter med levernära trombos bär nästan alltid på *JAK2V617F*-mutation, inte sällan med en låg allel frekvens, är yngre än genomsnittspatienten med MPN och har ofta relativt normala blodvärden. Orsakerna till dessa skillnader i sjukdomspresentation är oklara [148]. Fall av levernära trombos bör handläggas multidisciplinärt med gastroenterolog, kirurg och interventionell radiolog.

Antikoagulation bör inledas med lågmolekylärt heparin såvida kontraindikation saknas [149]. Förekomst av leversvikt, esofagusvaricer, mag-tarmblödning, ascites, leversvikt och tarmischemi bör värderas, och man bör ta ställning till behov av intervention av esofagusvaricer, tarmischemi och akut portal hypertension. Patienter med förhöjd hematokrit bör behandlas med venesection till EVF < 45 %. Myeloproliferativ blodbild är en riskfaktor för återfall av levernära trombos, och dessa patienter bör behandlas med cytoreduktiv behandling med målet att normalisera blodbilden. Behandling bör i dessa fall inledas med hydroxyurea [146].

Hos patienter med levernära trombos utan myeloproliferativ blodbild har hydroxyurea inte visat en sekundärpreventiv effekt [150] och värdet av cytoreduktiv behandling i denna situation är därför osäkert [151]. Resultaten från MPD-RC 111 studien [152] tyder dock på att pegylerat interferon alfa-2a både kan minska MPN relaterade symtom och förhindra recidivtrombos. Studien innefattade dock endast 20 patienter med en uppföljningstid på median 2.2 år varför resultaten får tolkas med försiktighet.

Efter den akuta fasen bör antikoagulantibehandlingen fortsätta med Warfarin i första hand. Retrospektiva uppföljningar talar för att även DOAK är användbara antikoagulantia i denna situation, men har inte studerats prospektivt [153, 154]. Återfallsrisken är hög [155], vilket motiverar tillsvidarebehandling med antikoagulantia i de flesta fall [146].

11.1.6 Sinustrombos

Sinustrombos är överrepresenterat hos MPN-patienter och förekommer företrädesvis hos *JAK2V617F*-positiva patienter, inte sällan med andra påvisbara trombofilifaktorer [156]. Dessa patienter bör behandlas med antikoagulantia. Återfallsrisken är mycket hög vilket motiverar tillsvidarebehandling med antikoagulantia [156].

11.2 Blödning

Rekommendationer

- Vid blödning bör behandling med antikoagulantia och anagrelid sättas ut eller justeras.
- Vid samtidig trombocytos bör cytoreduktiv behandling inledas eller intensifieras. (++)

11.2.1 Orsaker till ökad blödningsrisk

Blödning är ett vanligt problem hos MPN-patienter. Några riskfaktorer är extrem trombocytos > 1 500 ledande till förvärvad von Willebrands sjukdom [157], behandling med antikoagulantia, trombocythämmare, anagrelid och esofagusvaricer till följd av levernära trombos [158]. Blödning förefaller något vanligare vid PMF, pre-PMF och ET än vid PV [159].

Trots den generellt protrombotiska tendensen hos MPN patienter måste den alltid balanseras mot den väldokumenterade risken för blödning. Att trombosrisken tydligt överväger och dessutom drivs av trombocytantal/funktion visades kliniskt för första gången i den stora randomiserade ECLAP studien [35] där behandling med lågdos ASA minskade de kombinerade utfallsmåtten icke fatal hjärtinfarkt, stroke eller död av kardiavaskulär orsak och venös tromboembolism utan att öka frekvensen allvarlig blödning jämfört med placebo.



Ökad blödningrisk kan ses hos patienter med ET och trombocytantal >1500 där de preaktiverade trombocyterna binder till de största von Willebrands multimererna varpå dessa klyvs av ADAMTS13 och leder till en funktionell brist och därmed blödningssymptom som vid von Willebrands sjukdom. Även funktionella defekter hos trombocyterna själva som nedsatt granulafunktion och nedsatt uttryck av ytreceptorer har dokumenterats på trombocyter från MPN patienter [160].

Den vanligaste orsaken till blödning hos MPN patienter är sannolikt en kombination av förvärvad trombocytdysfunktion och insatt antikoagulantabehandling. Patienter som drabbas av venös tromboembolism medförande indikation för antikoagulation såsom warfarin eller NOAK preparat bör därför i normalfallet INTE erhålla kombinationsbehandling med ASA, då det leder till hämning av både trombocyter och plasmakoagulationen resulterande i en oacceptabelt hög blödningrisk.

11.2.2 Åtgärder vid blödning

I fall av allvarlig blödning bör man, förutom att vidta åtgärder för att stoppa blödningen, eftersträva att normalisera blodvärden med hjälp av cytoreduktion. Vidare bör eventuell behandling med antikoagulantia avslutas och sannolikt kan behandling med tranexamsyra förbättra hemostas [161]. I svåra fall kan man överväga trombocyttransfusion trots trombocytemi [162] samt trombaferes för att överkomma funktionell von Willebrands sjukdom [163].

KAPITEL 12

Speciella situationer

12.1 Elektiv kirurgi

Rekommendationer

- Cytoreduktiv behandling bör övervägas inför elektiv kirurgi. (+)
- Postoperativ trombosprofilax med LMH eller DOAK bör ges. (+)

MPN-patienter löper en ökad risk för både trombos och blödning i samband med kirurgiska ingrepp [164]. För att förebygga dessa komplikationer bör cytoreduktiv behandling med mål att normalisera blodvärden övervägas före planerad kirurgi. MPN-patienter bör på liberala indikationer ges trombosförebyggande behandling med LMH eller DOAK i minst 8 veckor efter större kirurgi.

12.2 Extramedullär blodbildning

Extramedullär blodbildning eller myeloid metaplasia är en ”tumörformad” ansamling av blodbildande celler utanför benmärgen. Vanligast är detta vid myelofibros, där märgen är infiltrerad av bindväv och blodbildningen inte får tillräckligt utrymme. I första hand involveras de organ som bidrar till den embryonala blodbildningen, det vill säga mjälte och lever. I princip kan alla organ härbärgera extramedullär blodbildning, exempelvis förekommer detta paravertebralt, i pleura/lungor, CNS och njurar. Säker diagnos kan ställas med biopsi eller möjligen på aspirationsmaterial. I efterförloppet till splenektomi på grund av volymiskäl, är det inte ovanligt att levern börjar tillväxa [165].

Ofta är myeloid metaplasia asymtomatisk, men i vissa fall behandlingskrävande. Om sedvanlig MPN-behandling inte fungerar kan ”lågdoserad strålning” vara ett alternativ.

12.3 Klåda

Sammanfattning och rekommendationer

- Klåda, framför allt vattenutlöst, kan vara invalidiserande och förekommer vid alla MPN.
- Att använda svalare vatten vid dusch samt undvika alkoholintag, svettning och snabba temperatursvängningar kan lindra besvären. (++)
- Etablerad behandling saknas. I första hand föreslås behandling med antihistaminer +, PUVA (++) eller SSRI. (++)
- Benmärgshämmande behandling lindrar ofta klådan och är förstahandsval i fall där sådan behandling är indicerad på basen av MPN. (+++)
- Klåda som enda symtom utgör inte kriterium för benmärgshämmande behandling, men bör övervägas vid svåra symtom som inte svarat på övrig behandling med antihistaminer, PUVA eller SSRI. (+)

Klåda kan utgöra ett mycket besvärligt symtom vid MPN. Svårast drabbade är patienter med PV men även vid ET och MF rapporteras om klåda som kan vara invalidiserande [166]. En sammanställning av studier vid PV visar förekomst av klåda hos 5–70 % av patienterna [167]. Hos upp mot 15 % av patienterna beskrivs symtomet som outhärdligt och leder i många fall till påverkan på det sociala livet [167], [168]. Vid PV och ET kan klådan föregå MPN-diagnosen med flera år, medan MF-patienter oftare utvecklar symtomet under sjukdomens förlopp [166].

Klådan är ofta vattenutlöst men kan även induceras av svettning, snabb temperaturvariation, alkoholintag eller uppträda utan uppenbar trigger [167]. Symtomen beskrivs vanligen som stickande, kliande eller brännande utan några makroskopiska förändringar på huden. Hela kroppen kan involveras, även om utbredningen verkar skilja sig något åt mellan de olika MPN-entiteterna [166]. Vattenutlöst klåda startar inom några minuter efter kontakt med vatten. Varmare vatten tenderar att ge mer besvär vid PV och MF, medan vattentemperaturen vid ET verkar spela mindre roll [166].

Huruvida klåda indikerar svårighetsgrad vid MPN är svårvärderat. De fåtal studier som undersökt korrelationen mellan klåda, blodparametrar och trombosrisk är motsägelsefulla. En studie på PV-patienter visar att klåda korrelerade med minskad risk för arteriella trombosrisk, medan en annan visar ökad trombosrisk hos ET-patienter med klåda [169, 170].

Rekommendationer kring behandling av klåda bygger på små studier och fallrapporter. Benmärghämmande behandling med interferon, hydroxyurea eller *JAK*-hämmare har ofta lindrande effekt men ska användas med försiktighet, och i sista hand om inte annan MPN-verifierad behandlingsindikation föreligger [167].

Antihistaminer och steroider kan enligt vissa studier ge symtomlindring, medan andra inte visat någon effekt av dessa preparat [167, 168]. Behandling med psykofarmaka, företrädesvis selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI, kan ha effekt [168, 171].

Fototerapi med ultraviolett B (UVB), eller psoralen med ultraviolett A (PUVA), har visat god effekt i mindre studier och fallrapporter [172, 173]. Ljusbehandling har fördelen att det ofta är väl tolererat med begränsade systemiska bieffekter, men att behandlingen är sjukhusbunden med varierat utbud över landet utgör en begränsning.

12.4 Graviditet

Rekommendationer

- Hydroxyurea bör sättas ut minst 3 månader före planerad konception. (+)
- Vid lågriskgraviditet rekommenderas insättning av ASA, gärna före konception eller så fort graviditet konstaterats. (++)
- LMH ges i profylaxdos från förlossning till 6 veckor efter förlossningen. (+)
- Vid högriskgraviditeter ges LMH genom hela graviditeten, i de flesta fall bör även interferon ges. (+)
- Interferon är förstahandsval av cytoreduktiv behandling under graviditet. (+)
- Hematokrit bör hållas inom normalvärdet för aktuell trimester. (+)
- Noggrann uppföljning i samråd mellan hematolog och specialistmödravård bör erbjudas alla gravida med MPN.

12.4.1 Allmänt om graviditet vid MPN

15–20 % av patienterna med ET och PV är i fertil ålder [3, 174]. Det förekommer att MPN diagnostiseras under graviditet, i samband med graviditetskomplikationer eller i samband med utredning av infertilitet eller upprepade missfall.

Graviditet vid MPN innebär en risk för både modern och det ofödda barnet, och är ett ämne med ökande aktualitet, på grund av både ökad diagnostik av MPN och ett senarelagt barnafödande. Graviditet vid ET är bäst beskrivet med en live birth rate runt 70 %, vid PV en något lägre siffra på 65%. Literaturen kring PMF och MPN-U är sparsam, men av det som finns beskrivet tycks graviditetsutfallen likna de som ses vid ET. Komplikationer som beskrivs förekomma i högre utsträckning hos patienter med MPN än hos friska kvinnor är tidiga missfall, trombos, blödning, preeclamps, intrauterin tillväxthämning och fosterdöd samt prematur förlossning [175-179]. Den enda prospektiva studien av graviditet vid MPN visar betydligt bättre utfall [180]. Det är viktigt med en individuell bedömning av risker, behandling, uppföljning och planering.

Risken under graviditet påverkas sannolikt också av andra faktorer utöver de som utgör grund för riskstratifieringen nedan och bör vägas in i bedömningen: obesitas, riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, diabetes, hög ålder, antifosfolipidantikroppar och immobilisering. Huruvida *JAK2*-mutation vid ET ökar risken vid graviditet är inte helt klarlagt [181, 182].

De råd som ges här är till stor del baserade på expert opinions och retrospektiva data [176, 179, 183, 184].

12.4.2 Cyto reduktion under graviditet

Patienter med indikation för cyto reduktion före graviditet ska fortsätta med det, i form av interferon även under graviditet och postpartumperiod. Hydroxyurea bör sättas ut 3 månader före planerad konception, för både blivande mödrar och fäder. I frånvaro av alternativ och stark indikation kan hydroxyurea återinsättas under tredje trimestern. Anagrelid rekommenderas inte under graviditet. Patienter som behandlas med hydroxyurea eller anagrelid, bör således byta till interferon när graviditet planeras. Interferon anses säkert att använda under graviditet, även pegylerade former, vilka föredras på grund av bättre tolerabilitet. Det är en stor molekyl som inte bedöms kunna passera blod-placenta-barriären, och erfarenheten hittills talar emot teratogenicitet hos såväl människa som djur. ASA och LMH anses vara säkert under alla faser av konception, graviditet och amning [185, 186].

12.4.3 Övrig behandling

Under graviditet förbättras ofta blodstatus hos patienter med MPN. Hemodilutation gör att hematokritvärdet ofta sjunker och även trombocyttallet har en tendens att sjunka under graviditet [177]. Efter förlossningen brukar värdena återgå till som de såg ut före graviditeten. En reboundeffekt kan uppstå efter förlossningen, vilket gör att monitorering är viktigt i postpartumperioden, då veckovis kontroll av blodstatus rekommenderas. Hematokritvärdet bör bibehållas inom normalvärdet för aktuell trimester (första trimestern 0,31–0,41, andra trimestern 0,30–0,38 och tredje trimestern 0,28–0,39) [158, 187]. Venesection kan genomföras för att nå dit, och vid otillräcklig effekt av enstaka tappningar bör interferon övervägas.

Patienter med PV ska inte ha järntillskott i frånvaro av påvisad järnbrist under graviditeten, och om järntillskott ges, ska detta ske i mycket försiktig dos. Stödstrumpor bör rekommenderas till



alla gravida patienter med förhöjd risk för djup ventrombos. Under förlossning bör dehydrering och immobilisering undvikas [183].

12.4.4 Övervakning under graviditet

Patienter med MPN och graviditet bör skötas av hematolog i samråd med specialistmödravård. Noggrann monitorering av blodstatus bör ske genom hela graviditeten och postpartumperioden, månadsvis initialt och varannan vecka från och med vecka 24 samt veckovis efter förlossningen tills blodvärdena har stabiliserats [174]. Doppler av arteria uterina (notch) rekommenderas i vecka 20 och 24, och vid lägre flöden ges tillägg av LMH, alternativt om patienten redan är behandlad med LMH bör doseskalering övervägas. Även interferon kan övervägas. Tillväxtultraljud kan övervägas i samråd med specialistmödravården.

12.4.5 Riskstratifiering

En högre risk är associerad med graviditeten om ett eller flera av följande kriterier föreligger [117, 179]. PV och PMF medför sannolikt en högre risk vid graviditet än ET.

- Tidigare trombos eller MPN-relaterad blödning.
- Upprepade missfall i anamnesen (> 3, eller 1 med adekvat MPN-behandling, till exempel ASA).
- Tidigare intrauterin fosterdöd eller intrauterin tillväxthämning.
- Tidigare graviditetskomplikationer, till exempel allvarlig preeklampsi, placenta abruptio, större blödning ante- eller postpartum.
- Uttalad trombocytos (> 1 500) eller svårkontrollerad hematokrit.

12.4.6 Behandling vid lågriskgraviditet

Graviditeten definieras som lågrisk om inga av ovanstående högriskkriterier föreligger. Alla patienter med MPN utan kontraindikationer bör få acetylsalicylsyra 75 mg/dag från det att graviditet planeras, eller så snart graviditet upptäcks, till förlossningen startar [164, 184]. LMH i profylaxdos bör ges från förlossning och 6 veckor framåt [188]. ASA kan underlätta formation av placentacirkulation, därav är tidig start önskvärd [117].

Försiktighet med ASA rekommenderas hos i övrigt friska kvinnor utan MPN pga potentiella effekter på ductus arteriosus och risken för intracerebrala blödningar [136]. I de flesta internationella guidelines rekommenderas dock att ASA ges under hela graviditeten [158].

12.4.7 Behandling vid högriskgraviditet

Vid högriskgraviditet rekommenderas, utöver ASA som vid lågrisk, även:

Interferon och LMH bör ges genom hela graviditeten. Interferon startas med fördel inför planerad graviditet, målet är ett normaliserat blodstatus. LMH ges i profylaxdos (till exempel daltaperin 5000 E eller enoxaparin 40 mg) en gång per dygn initialt och kan från vecka 16 ökas till profylaxdos 2 gånger dagligen. Högre doser övervägs till kvinnor med upprepade trombosar eller andra påtagliga riskfaktorer [174, 179].

Om tidigare MPN-relaterad blödning har förekommit bör ASA undvikas. Interferon och LMH i profylaxdos rekommenderas i första hand.

12.4.8 Förlossningsanalgesi

Epiduralanestesi är i vanliga fall inte kontraindicerat vid MPN och ASA-behandling. Vid LMH kan epidural- eller spinalanestesi i vissa fall ges, beroende på dosering och tid för senaste dos (ofta acceptabelt > 12 timmar efter profylaxdos). LMH kan ges tidigast 4 timmar efter att epiduralkatetern är avlägsnad.

12.4.9 Amning

Små mängder interferon, även pegylerade former, passerar över i bröstmjölken [[189](#), [190](#)]. Amning avråds därför under interferonbehandling på grund av frånvaro av säkerhetsdata. Om önskemål finns om att amma bör fördelar med amning och teoretiska nackdelar diskuteras igenom med patienten. Hydroxyurea passerar över i bröstmjolk i mycket små mängder, och bör inte heller innebära en absolut kontraindikation [[191](#)].

KAPITEL 13

Leukemisk transformation

Rekommendationer

- Vid misstanke om transformation bör diagnostik göras enligt det nationella vårdprogrammet för AML.
- Benmärgsbiopsi, cytogenetik (kromosomanalys) och NGS-baserad myeloid genpanel bör utföras på alla patienter som är aktuella för specifik behandling.
- Patienter som är möjliga kandidater för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) bör diskuteras med transplantationscentrum.
- Vid hög ålder eller betydande samsjuklighet bör palliativ behandling ges.

Myeloproliferativa neoplasier (MPN) kan transformera till akut myeloisk leukemi (MPN-AML), även kallat MPN-BP (MPN blast-fas) [192]. MPN-AML har betydligt sämre prognos än de novo AML [193]. MPN-BP utvecklas vanligen från den accelererade fasen MPN-AP, definierad som 10–19 % blaster i perifert blod och/eller benmärg, samt immunhistokemisk detektion av ett ökat antal CD34+ celler med anhopning och/eller abnormal endosteal lokalisation i benmärgen.

Transformationsfrekvensen inom 10 år rapporteras vara 2,3–7 % för PV, 5,8 % för prefibrotisk MF och 10–20 % för MF [88, 194–198]. Risken för transformation är lägst för ET (< 1 % på 10 år, 2 % på 20 år) [198].

Transformation är associerad med högre ålder och vissa cytogenetiska avvikelser och mutationer [194, 199–203].

Behandling med P³² eller alkylerande cytostatika ökar risken för transformation, liksom behandling med mer än ett cytoreduktivt läkemedel (18,2 % vs 3,3 %, p = 0,0002). Hydroxyureas (HU) leukemi-inducerande potential har diskuterats, men en stor svensk registerstudie har inte kunnat påvisa ökad leukemiincidens efter hydroxyurea. Däremot har sekventiell användning av HU och busulfan visats innebära en hög risk för transformation (cirka 30 %) [49–51, 194, 204, 205].

Drivande mutationer har inte visat sig vara associerade med tid till transformation eller överlevnad. [194]. Molekylär analys kan i vissa fall ge vägledning kring om MPN-BP har uppkommit de novo (*DNMT3A*, *NPM1*, *RUNX1*), sekundärt (*SRSF2*, *EZH2*, *ASXL1*) eller behandlingsrelaterat (*TP53*, del5q, del7) och kan således vara relevant för valet av behandling [194].

13.1 Översikt av behandlingar vid leukemisk transformation

Rekommendationer

- Patienter bör inkluderas i klinisk studie
- Patienter som inte är kandidater för allo-SCT:
 - I första hand Azacitidin (AZA) +/- ruxolitinib (++).
 - Äldre med betydande samsjuklighet där hypometylerande behandling är kontraindicerad: "Best supportive care" +/- icke-intensiv cytostatikabehandling
- Patienter som är kandidater för allo-SCT:
 - Bör diskuteras med transplantationscentrum.
 - Remissionssyftande behandling bör väljas med hänsyn till riskprofil.
 - Allo-SCT (donatorssökning, stamcellskälla, konditionering) bör genomföras enligt det nationella vårdprogrammet för AML.

Generellt är transformation förknippad med mycket dålig prognos [206]. Medianöverlevnaden med bästa understödjande behandling (best supportive care) ligger på mindre än 3 månader [207]. Bättre överlevnadssiffror har framför allt rapporterats för hypometylerande läkemedel (HMA) respektive HMA i kombination med ruxolitinib. Tidig inledning av behandling i MPN-AP kan förväntas ge bättre resultat. Överlevnaden är bäst efter allo-SCT. Patienter som är kandidater för allo-SCT bör erbjudas remissionssyftande behandling vilket ökar chansen för långtidsöverlevnad [206, 208].

13.1.1 Best supportive care (BSC) och lågdos cytostatikabehandling

Bästa understödjande behandling omfattar antibiotika och transfusionsbehandling +/- oral cytostatikabehandling (Hydrea) för att lindra symtom och förhindra leukostas/hyperleukocytos.

Behandling med lågdos cytostatika ger ingen överlevnadsfördel och medianöverlevnaden med bästa understödjande behandling är mindre än 3 månader [207].

13.1.2 Hypometylerande läkemedel

13.1.2.1 Azacitidin

I Sverige är erfarenheten störst med azacitidin (AZA) som hypometylerande läkemedel. Standarddoseringen är 75 mg/m², 7 dagar, 28 dagars cykel [209]. Om denna regim är praktiskt svår att genomföra kan man i stället ge 100 mg/m² subkutant dag 1–5.

Den rapporterade remissionsfrekvensen för AZA ligger på cirka 12 % för CR/CRi och 38 % till över 60 % för OR (overall response) [209, 210]. Dock har också mycket lägre (< 5 %) svarsfrekvens rapporterats [207].

Medianöverlevnaden (OS, overall survival) med AZA ligger på cirka 8–10 månader och är högre för patienter som svarar på behandlingen (17,6 månader) [210, 211]. Post ET MPN-BP svarar

bättre på AZA jämfört med post PV MPN-BP, och svar på behandlingen i form av AZA-inducerad omvandling till kronisk MPN-fas förekommer [209].

AZA kan kombineras med ruxolinitib för att kontrollera splenomegli och MPN symtom. En lämplig dosering av ruxolitinib är 10 mg x 2 [212].

Kombinationsbehandling av AZA med Venetoklax, som är godkänd för behandling av AML-patienter som inte är lämpliga för intensiv kemoterapibehandling, har i små studier visats att inte förbättra överlevnaden vid MPN-BP [212, 213].

13.1.2.2 Decitabin

Decitabin har använts i begränsad utsträckning i Sverige. Svarsfrekvensen på decitabin vid MPN-BP är jämförbar med AZA [214] och överlevnad längre än 9 månader har rapporterats [215]. Som för AZA är överlevnaden bättre för patienter som svarar på behandlingen [214]. Decitabin kan prövas om patienten inte tolererar azacitidin, särskilt om intravenös behandling föredras. Påpekas bör dock att decitabin inte är godkänt av NT-rådet och saknar subvention.

13.1.3 Intensivbehandling med AML-protokoll

Konventionell intensivbehandling med AML-protokoll har begränsad effektivitet vid MPN-BP, är mer toxiskt och sämre tolererat av äldre patienter och svårare att administrera polikliniskt. Remissionsfrekvensen (CR/CRi) efter AML-behandling ligger på 13–59 %, dock är remissionsdurationen kort om man inte kan fortsätta med allo-SCT och överlevnaden är 3,9–7 månader [197, 207, 216, 217]. Hypometylerande behandling kan ge likartad överlevnad på kort och medellång sikt med mindre toxicitet, och utgör således ett förstahandsalternativ.

13.1.4 Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)

Remissionssyftande behandling följt av allogen-SCT ökar chansen för överlevnad. Det är dock bara 10–15 % av MPN-BP-patienterna som genomgår transplantation [197, 218]. Högrisk karyotyp medför sämre utfall efter allo-SCT [207]. Sannolikt blir resultatet bättre om CR/CRi eller återgång till kronisk fas uppnås före transplantation. Median 2–3-årsöverlevnad från 10 % upp till 49 % har rapporterats med allo-SCT versus 17 % utan transplantation [206, 207]. Data från svenska AML-registret visar 5-årsöverlevnad på 32 % efter transplantation versus 0 % utan transplantation [218]. Data från det japanska registret visade dessutom 2-årsöverlevnad på 29 % trots att 82 % av patienterna inte var i remission före transplantation. Sammanfattningsvis pekar således data på en sannolik bättre överlevnad efter transplantation.

13.1.5 Övriga behandlingar

Ruxolitinib (Jakavi) som singelbehandling har bara mycket blygsam effekt på MPN-BP [219]. Kombinationsregimer med hypometylerande behandling (azacitidin, decitabin) och ruxolitinib har dock visat på en förbättrad svarsfrekvens [220, 221].

Övriga läkemedel som evalueras i studier omfattar läkemedel såsom Vyxeos (liposomal beredning av cytarabin och daunorubicin), venetoklax (Venclyxto), BET-proteinhämmare, histondeacetylshämmare, IDH1- och IDH2-riktad behandling (ivosidenib, enasidenib) och gemtuzumabozogamicin. Ingen av dessa behandlingar kan dock anses som standard och användning utanför kliniska studier rekommenderas därför inte.

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med MPN. I övrigt hänvisas till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

Vid MPN kan brytpunkten till palliation ske i samband med transformation till akut leukemi eller snabbt progredierande fibros. För många patienter sker dock progress av MPN, framför allt primär och sekundär MF, under ett mer långdraget förlopp där övergången till palliativ vård kan vara svår att identifiera. Det ställer krav på kontinuerlig dialog med patienten och de närstående kring sjukdomens olika stadier och brytpunkter i förhållande till det.

För flertalet patienter, framför allt med ET och PV, kommer palliativ vård att initieras på grund av annan sjukdom. MPN-behandling och uppföljning behöver då skräddarsys utifrån de nya förutsättningarna i nära samarbete mellan hematolog och patientens övriga patientansvariga läkare (PAL).

14.1 Palliativa behandlingar

Palliativ vård bygger på ett förhållningssätt som syftar till att förbättra livskvaliteten för patienten genom att förebygga och lindra lidande som kan uppstå i samband med livshotande sjukdom, där bot eller långvarig förlängning av livet inte längre är möjlig.

Cytostatikabehandling eller annan cytotoxisk behandling kan vara aktuell förutsatt att den möjliggör symtomlindring och därmed förbättrad livskvalitet. För möjliga cytotoxiska behandlingar vid MPN med transformation till akut leukemi eller fibros hänvisas till kapitel 12 Leukemisk transformation samt till [Nationellt vårdprogram AML](#).

Symtom såsom klåda, förstörd mjälte samt konstitutionella symtom i form av svettningar och feber kan bidra till försämrad livskvalitet och därav behov av specifik behandling. Intensifierad myelosuppression med hydroxyurea eller lågdos busulfan kan ge symtomlindring och är väl tolererat [31, 167, 222]. Vid stor symtombörda på grund av kraftigt förstörd mjälte eller konstitutionella symtom kan ruxolitinib vara att föredra då det kan ha snabb effekt [31]. Läkemedlet kan ges ensamt eller i kombination med annan myelosuppressiv behandling. Beakta risk för benmärgshämning vid all myelosuppression samt risk för virusreakivering vid behandling med ruxolitinib.

Strålning mot mjälten kan övervägas vid symtomgivande mjälteförstoring där behandling med ruxolitinib inte givit effekt, eller inte kan ges på grund av toxicitet eller svårigheter med tablettintag. En sammanställning av studier visar att 85–90 % svarar på behandlingen med partiell eller komplett respons av mjältstorleken [115]. Effekten av behandlingen kan förväntas sitta i under några månader upp till ett år [115]. Svåra biverkningar, framför allt på grund av penier och mag-tarmbiverkningar, sågs hos cirka en fjärdedel av patienterna. Lågdosstrålning med fraktioner på 0,5–1 Gy till 8–10 Gy har i mindre studier visat samma respons men mindre toxicitet och är därmed att föredra [223].

Vid kraftig proliferation, intolerans mot pågående tablettbehandling, svårigheter med tablettintag eller sviktande compliance kan radioaktivt fosfor, P³², vara ett alternativ. En översikt av området



visar på mycket god respons med hematologisk remission hos upp mot 90 % av patienterna utan någon rapport om allvarliga bieffekter. På lång sikt kan behandlingen vara förenad med leukemiutveckling och är därmed endast aktuell till patienter inom ramen för palliativ vård [224].

För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Trombocytttransfusioner bör i regel begränsas till att ges vid besvärande blödning. Det varierar i landet i vilken grad man kan ge blod- och trombocytttransfusioner inom hemsjukvård eller specialiserad palliativ vård i hemmet varför lokala rutiner får gälla.

Behandlingsplan med behandlingsmål, inklusive strategi och mål med transfusioner, dokumenteras i journalen. Utvärdering sker med fokus på symtomlindring och livskvalitet.

14.2 Palliativa registret

Svenska palliativregistret (www.palliativregistret.se) strävar efter att registrera samtliga dödsfall i landet och särskilt mäta vårdkvaliteten för dem som dör en förväntad död. Socialstyrelsen betraktar användningen av detta kvalitetsregister som en kvalitetsindikator.

14.3 Närståendepenning

Om närstående avstår från arbete för att vara ett stöd för patienten vid svår sjukdom kan de få närståendepenning, efter anmälan till Försäkringskassan. Med svår sjukdom menas sådana sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv.

För information hur man ansöker om närståendepenning, se <https://www.forsakringskassan.se/sjukvard/sjukdom/utlatande-for-narstaendepenning>.

Läkare utfärdar intyg för att närståendepenning ska kunna tas ut. Vid behov kan närstående få hjälp och råd med ansökan av en kurator.

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

15.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på Regionala cancercentrums webbplats: <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

15.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på Regionala cancercentrums webbplats:

<http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>.

15.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

15.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [Nationella vårdprogrammet för Cancerrehabilitering](#).



15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

15.5 Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid MPN. Vårdteamet bör uppmärksamma fatigue som ett symtom, och alltid undersöka om det finns en behandlingsbar orsak [225]. Kvantifiering med till exempel VAS/NRS eller bedömningsinstrumentet FSS, Fatigue Severity Scale, kan användas [226]. För mental fatigue kan MFS, [Mental Fatigue Scale](#) användas.

Fysisk träning är den intervention som är bäst vetenskapligt underbyggd [227], se avsnitt 16.4 Fysisk aktivitet.

15.6 Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter

Det finns ingen enkel mall för vad psykosocialt stöd och behandling ska innehålla. Varje patient måste bedömas utifrån sina behov. Empatiskt bemötande, ömsesidig respekt och förtroende mellan sjukvårdspersonal, patient och närstående underlättar vård och behandling. Klar och tydlig information om sjukdom, behandling och konsekvenser samt öppenhet för frågor är viktigt, liksom att erbjuda god symtomlindring.

15.6.1 Ängest och depression

Ängest och depressionsdiagnostik hos kroniskt sjuka patienter kan vara komplicerat. Somatiska besvär som vikttnedgång, trötthet och svaghetskänsla kan orsakas av den myeloproliferativa sjukdomen eller av den medicinska behandlingen. Därför kan det vara motiverat att ställa frågor om patientens stämningsläge och förmåga till motivation [225].

Det är viktigt att uppmärksamma och behandla depression då tillståndet sänker livskvaliteten, samt då bristande följsamhet i behandlingen är tre gånger vanligare vid depression [228]. Patienter med svårare depressionstillstånd bör remitteras till psykiatriker för bedömning och behandling.

KAPITEL 16

Egenvård

16.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. För specifik patientinformation vid MPN, se bilaga 3, Patientinformation vid MPN.

16.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [229-235]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00, eller besöka webbplatsen <https://www.slutarokalinjen.se>.

En internetbaserad undersökning har med hjälp av MPN-SAF-rapporter från 425 MPN-patienter funnit att rökning kan vara associerad med en högre förekomst och svårighetsgrad av MPN-relaterade symtom vilket kan anföras som ett ytterligare skäl till att patienter med MPN ska informeras om vikten av att sluta röka [236].

16.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [237, 238].

16.4 Fysisk aktivitet

Alla patienter bör i samband med diagnos och behandling informeras om betydelsen av fysisk aktivitet. Underlaget för fysisk aktivitet vid MPN specifikt är sparsamt men intresse för ämnet växande och antalet publikationer ökar [225, 239].

Det är viktigt att patienterna är så fysiskt aktiva som de egna förutsättningarna tillåter – lite aktivitet är bättre än ingen aktivitet. Den fysiska aktiviteten bör om möjligt spridas ut över flera av veckans dagar och innefatta både styrka och kondition.

Det har visat sig att fysiskt aktiva patienter klarar sin behandling bättre och får mindre besvär av biverkningar. Det som framför allt har studerats och som förbättras av fysisk aktivitet är fatigue, depression och hälsorelaterad livskvalitet. [Fysisk aktivitet på recept \(FaR\)](#) kan vara ett användbart hjälpmedel.



16.5 Kost

Det finns hittills inga evidens för att kosten skulle kunna påverka risken av att utveckla MPN eller påverka prognos vid MPN. En pågående amerikansk prospektiv studie, NUTRIENT Trial (NUTRitional Intervention among myEloproliferative Neoplasms Trial) undersöker för närvarande om medelhavskost kan ha en inverkan på symtombördan vid MPN [\[240\]](#).

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen syftar till att ge ett psykosocialt omhändertagande, fånga upp och följa upp MPN-relaterade symtom, identifiera sjukdomsrelaterade komplikationer och värdera behov av ny eller justerad läkemedels- och flebotomibehandling. Uppföljningen av MPN-patienter behöver fortgå livslångt.

De flesta MPN-patienter är äldre och för dem krävs särskild hänsyn till patientens generella hälsostatus och samsjuklighet under uppföljningen. För yngre MPN-patienter tillkommer utmaningar i att leva med en kronisk cancersjukdom med frågor som rör förkortad livslängd och sjukdomens påverkan på familjebildning och arbetsmarknad.

Överlevnaden vid myeloproliferativa neoplasier är generellt lång och uppföljningen spänner således vanligen över flera år. Vården kring patienten bör organiseras i ett team där patienten har tillgång till en namngiven kontaktsjuksköterska och en ansvarig läkare. Verksamheten bör ha en god tillgänglighet. Det bör vidare eftersträvas att patienten är väl insatt i sin sjukdom och är uppmunad att kontakta behandlingsteamet vid nytillkomna symtom eller frågor.

17.2 Självrapportering av symtom

Både uppföljning av sjukdomsrelaterade symtom och patientens livskvalitet kan förbättras genom användandet av diagnosspecifika symtomvärderingsverktyg [241]. För MPN finns det validerade enkla och tillförlitliga symtomvärderingsverktyget MPN-SAF TSS eller MPN-10. Detta verktyg har visat sig vara till nytta vid uppföljning av MPN-patienter i både klinisk rutin och kliniska studier [242]. MPN-10 finns i svensk översättning och finns även som app på engelska (<https://www.mpn10app.com>). Symtomskattning med hjälp av MPN-10 är ett värdefullt verktyg vid uppföljning av MPN-patienter.

17.3 Förslag till uppföljningsintervall

Uppföljningen av MPN-patienter behöver individualiseras [243]. Hur uppföljningen organiseras beror bland annat på patientens personliga förutsättningar att hantera diagnosbesked, möjligheter att ta eget ansvar för sin sjukdom och behandling, sjukdomsspecifika utmaningar och patientens långtidsprognos. Patienter med MF och MPN-U har generellt en kortare överlevnad och mer symtom än PV och ET och kräver därför ofta tätare läkarbesök.

För MF kan man dra nytta av prognosberäkningssystem såsom DIPSS [95] när man planerar uppföljning. Även för PV och ET finns prognosberäkningssystem, men med tanke på den generellt långa överlevnaden påverkar inte denna information hur man planerar uppföljning i enskilda fall [88, 244]. Vid PV och ET kan patienter som är väl informerade och har välinställd behandling och god tillgänglighet till öppenvårdsmottagning, till stora delar följas upp med regelbunden provtagning och glesa läkarbesök. Responsvärdering rekommenderas baserat på bedömning av symtom, blodstatus och mjältpalpation. Regelmässiga benmärgsundersökningar



rekommenderas inte men bör utföras vid misstanke om progress till myelofibros eller akut leukemi. Upprepad kontroll av *JAK2*-mutationsbörda rekommenderas enbart hos interferonbehandlade yngre patienter där behandlingsfria perioder eftersträvas [38].

Föreslagna uppföljningsintervall är att se som generella för hur uppföljning kan planeras för patienter med en typisk sjukdomsbild, men ska alltid utgå ifrån den enskilda patientens behov.

17.3.1 MPN med nyinsatt cytoreduktiv behandling

Kontroll av blodstatus varje till varannan vecka samt elstatus och leverstatus en gång per månad tills behandlingsmål har uppnåtts.

17.3.2 Nydiagnostiserad PV med aktivt behov av flebotomi

Kontroll av blodstatus varje till varannan vecka tills behovet av flebotomi planar ut.

17.3.3 Lågrisk ET

Provtagning med blodstatus var 6:e månad. Kontroll av elstatus och leverstatus med 1,5 års intervall. Återbesök till läkare med 1,5 års intervall och i samband med besök kontroll av blodtryck, mjältstorlek och eventuellt MPN-10.

17.3.4 Välkontrollerad PV utan regelbundet behov av flebotomi samt högrisk ET

Provtagning med blodstatus varannan till var tredje månad. Kontroll av elstatus och leverstatus samt vid interferonbehandling även tyreoidestatus. Återbesök till läkare årligen och i samband med besök kontroll av blodtryck, mjältstorlek och eventuellt MPN-10.

17.3.5 MF

Beroende på symtombörda, prognos och behandlingsintensitet, provtagning och läkarbesök var 3–12:e månad.

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Patienter med MPN bör utredas, behandlas och följas av en hematologisk eller invärtesmedicinsk klinik. I det senare fallet av en hematolog eller hematologisk inriktad invärtesmedicinsk specialist. Nedan anges det vi anser som minimikrav.

Enheten ska ha:

- Minst en specialist i hematologi eller specialist i invärtesmedicin med hematologisk inriktning.
- Möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter och trombocyter samt utföra flebotomi.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Möjlighet till diagnostisk konferens alternativt annan dialog med hematopatolog.

Patienter med diagnostiserad myelofibros bör i ett tidigt skede diskuteras med regional eller nationell expertis och frågan om allogen stamcellstransplantation bör då lyftas. Man bör även vara frikostig med att diskutera med expertis vid speciella situationer samt i övrigt för att inhämta nya rön och information om tillämpliga behandlingsstudier.

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

Det svenska registret för myeloproliferativa neoplasier (MPN) startade 1 januari 2008 på initiativ av de svenska representanterna i Nordic MPN Study Group. Registret är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i Blodcancerregistret. Det nationella MPN-registret avser att omfatta alla patienter från 18 år med diagnostiserad polycytemia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros, kronisk neutrofil leukemi samt kronisk eosinofil leukemi. Rapporteringen sker elektroniskt till RCC:s INCA-databas (www.incanet.se) alternativt via pappersformulär. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret.

MPN-registrets huvudsakliga syften är att

- komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data som kan förbättra korrekt diagnostik av MPN och ge en bättre uppfattning av nationell incidens
- kartlägga underlaget för diagnostik av MPN i Sverige
- ha en nationell databas som underlag för att planera kliniska studier om undergrupper av MPN
- utvärdera följsamheten till rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet.

MPN-registrets uppföljning syftar huvudsakligen till att

- utvärdera om den ursprungliga diagnosen kvarstår eller har förändrats
- kartlägga behandling och behandlingsresultat
- beskriva komplikationer och överlevnad.

19.1 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>

De diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret, och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

20.1 Kvalitetsindikatorer

- Andel patienter registrerade i MPN-registret inom 12 månader: > 95 %
- Andel PV-patienter som får antitrombotisk behandling: > 80 %
- Andel högrisk PV-patienter behandlade med cytoreduktion: > 80 %
- Andel högrisk ET-patienter behandlade med cytoreduktion: > 80 %
- Andel patienter där histopatologisk undersökning på benmärg ligger till grund för diagnos: > 90 %

KAPITEL 21

Referenser

1. ELN European Leukemia Net. [cited 2020 Febr 14]. Available from: https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html.
2. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
3. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B, Samuelsson J, Dickman PW, Kristinsson SY, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *Journal of internal medicine*. 2020.
4. Ciboddo M, Mullally A. JAK2 (and other genes) be nimble with MPN diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):110-7.
5. Byun JM, Song S, Koh Y, Yoon SS, Kim D. The Temporal Sequence and the Differences in Somatic Mutation Acquisition Determines Clinical Behaviors of JAK2-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Anticancer research*. 2019;39(11):6273-82.
6. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA, Samuelsson J, Bjorkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112(6):2199-204.
7. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680-92.
8. Gilbert HS. Familial myeloproliferative disease. *Bailliere's clinical haematology*. 1998;11(4):849-58.
9. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen AR, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 2019;3(6):e321.
10. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Bjorkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010;95(7):1216-20.
11. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *British journal of cancer*. 2013;108(11):2390-8.
12. Jayasuriya NA, Kjaergaard AD, Pedersen KM, Sorensen AL, Bak M, Larsen MK, et al. Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 million people. *British journal of haematology*. 2019.
13. Kroll ME, Murphy F, Pirie K, Reeves GK, Green J, Beral V. Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. *British journal of cancer*. 2012;107(5):879-87.
14. Podoltsev NA, Wang X, Wang R, Hofmann JN, Liao LM, Zeidan AM, et al. Lifestyle factors and risk of myeloproliferative neoplasms in the NIH-AARP diet and health study. *International journal of cancer*. 2020.

15. Anderson LA, Duncombe AS, Hughes M, Mills ME, Wilson JC, McMullin MF. Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms. *American journal of hematology*. 2012;87(2):175-82.
16. Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Eloranta S, Derolf AR, et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2995-3001.
17. Ahlstrand E, Samuelsson J, Lindgren M, Pettersson H, Liljeholm M, Ravn-Landtblom A, et al. Highly reduced survival in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients with vascular complications during follow-up. *Eur J Haematol*. 2019.
18. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):156.
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
20. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *American journal of hematology*. 2014;89(1):52-4.
21. Johansson P, Safai-Kutti S, Lindstedt G, Suurkula M, Kutti J. Red cell mass, spleen size and plasma erythropoietin in polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Acta haematologica*. 2002;108(1):1-7.
22. Shaw G, Berg R. Beyond Hemoglobin: When and How to Work Up Possible Polycythemia Vera. *Clinical medicine & research*. 2019.
23. Pettersson H, Anderson L, Abelssohn J, Samuelsson J, Johansson P, Duncombe A, et al. Newly Diagnosed Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Have an Impaired Quality of Life Compared to Age-Matched Control Individuals.6(7).
24. Abelssohn J, Andreasson B, Samuelsson J, Hultcrantz M, Ejerblad E, Johansson B, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(10):2226-30.
25. Bench AJ, White HE, Foroni L, Godfrey AL, Gerrard G, Akiki S, et al. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK2 V617F and other relevant mutations. *British journal of haematology*. 2013;160(1):25-34.
26. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology*. 2019;184(2):176-91.
27. Silver R, Krichevsky S, Gjoni S, Cross N. Evaluation of serum erythropoietin values as defined by 2016 World Health Organization criteria for the diagnosis of polycythemia vera. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58:1-2.
28. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2015;171(3):306-21.
29. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(9):915-25.
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of

- 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
31. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018;93(12):1551-60.
 32. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(5):349-64.
 33. Passamonti F, Mora B, Giorgino T, Guglielmelli P, Cazzola M, Maffioli M, et al. Driver mutations' effect in secondary myelofibrosis: an international multicenter study based on 781 patients. *Leukemia*. 2017;31(4):970-3.
 34. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, Di Buduo CA, Milanese C, Cavalloni C, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2016;30(2):431-8.
 35. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2004;350(2):114-24.
 36. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Heffernan KS, Choo J, Choi YH, et al. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men. *Journal of hypertension*. 2014;32(2):245-50.
 37. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, et al. The effect of arterial hypertension on thrombosis in low-risk polycythemia vera. *American journal of hematology*. 2017;92(1):E5-e6.
 38. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
 39. Mesa RA, Steensma DP, Pardananani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534-41.
 40. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2013;368(1):22-33.
 41. Teofili L, Valentini CG, Rossi E, De Stefano V. Indications and use of therapeutic phlebotomy in polycythemia vera: which role for erythrocytapheresis? *Leukemia*. 2019;33(1):279-81.
 42. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HH. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets*. 2004;15(2):67-84.
 43. Hernandez-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, Alvarez-Larran A, Gomez M, Barba P, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Annals of hematology*. 2015;94(6):911-8.
 44. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larran A, Iurlo A, Randi ML, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016;30(10):2032-8.
 45. Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, Finazzi MC, Masciulli A, Carobbio A, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *American journal of hematology*. 2017;92(11):1131-6.

46. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Seminars in hematology*. 1997;34(1):17-23.
47. Enblom-Larsson A, Girodon F, Bak M, Hersby D, Jooste V, Hasselbalch H, et al. A retrospective analysis of the impact of treatments and blood counts on survival and the risk of vascular events during the course of polycythaemia vera. *British journal of haematology*. 2017;177(5):800-5.
48. Ahlstrand E, Samuelsson J, Lindgren M, Pettersson H, Liljeholm M, Ravn-Landtblom A, et al. Highly reduced survival in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients with vascular complications during follow-up. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):271-8.
49. Kiladjan 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3907-13.
50. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *American journal of hematology*. 2003;74(1):26-31.
51. Bjorkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2410-5.
52. Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. Pharmaceutical properties. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2008;4(3):173-82.
53. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, et al. Pegylated interferon alpha - 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leukemia research*. 2017;54:73-7.
54. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshour T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2013;122(6):893-901.
55. Kiladjan JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990-8.
56. 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. *Leukemia research*. 2014;38(10):1177-83.
57. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(3):e196-e208.
58. Alvarez-Larran A, Martinez-Aviles L, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, Antelo ML, Burgaleta C, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Annals of hematology*. 2014;93(12):2037-43.
59. Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2015;372(5):426-35.

60. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2019;98(5):1071-82.
61. European Organization for Research on Treatment of Cancer (E O R T C). Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *British journal of cancer*. 1981;44(1):75-80.
62. Frederiksen H, Szepligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular Diseases In Patients With Chronic Myeloproliferative Neoplasms - Impact Of Comorbidity. *Clinical epidemiology*. 2019;11:955-67.
63. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood advances*. 2019;3(11):1729-37.
64. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, Buck G, Wheatley K, Kiladjian JJ, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120(7):1409-11.
65. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2732-6.
66. Hoyheim B, Nakamura Y, White R. A BamHI-polymorphism is detected by a genomic p53-clone (pBHP53). *Nucleic Acids Res*. 1989;17(21):8898.
67. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
68. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood cancer journal*. 2015;5:e369.
69. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *American journal of hematology*. 2016;91(4):390-4.
70. Fu R, Xuan M, Lv C, Zhang L, Li H, Zhang X, et al. External validation and clinical evaluation of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a large cohort of Chinese patients. *Eur J Haematol*. 2014;92(6):502-9.
71. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Fletcher CD, Gerds AT, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(10):1193-207.
72. van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *British journal of haematology*. 1997;97(1):179-84.
73. Alvarez-Larran A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Cervantes F, Besses C. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *British journal of haematology*. 2013;161(6):865-71.
74. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary

- prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-10; quiz 387.
75. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernandez-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31.
 76. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-9.
 77. Larsen ML, Pedersen OH, Hvas AM, Niekirk P, Bonlokke S, Kristensen SD, et al. Once-versus twice-daily aspirin treatment in patients with essential thrombocytosis. *Platelets*. 2019;30(3):322-8.
 78. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pagliaccia F, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood*. 2012;119(15):3595-603.
 79. Rocca B, Tosetto A, Betti S, Soldati D, Petrucci G, Rossi E, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 2020;136(2):171-82.
 80. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, et al. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;Jco2018788414.
 81. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood*. 2017;130(17):1889-97.
 82. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(1):33-45.
 83. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(17):1132-6.
 84. Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, O'Sullivan J, Alimam S, Keohane C, et al. Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. *British journal of haematology*. 2019;186(4):561-4.
 85. Mondello P, Di Mirto C, Cuzzocrea S, Arrigo C, Mian M, Pitini V. Interferon Alpha Has a Strong Anti-tumor Effect in Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019;19(8):e489-e95.
 86. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5418-24.
 87. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A Randomized, Phase 3, Trial of Interferon-alpha versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Blood*. 2022.

88. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
89. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.
90. Birgegard G, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica*. 2018;103(1):51-60.
91. Rumi E, Boveri E, Bellini M, Pietra D, Ferretti VV, Sant'Antonio E, et al. Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis according to the revised WHO 2016 diagnostic criteria. *Oncotarget*. 2017;8(60):101735-44.
92. Curto-Garcia N, Ianotto JC, Harrison CN. What is pre-fibrotic myelofibrosis and how should it be managed in 2018? *British journal of haematology*. 2018;183(1):23-34.
93. Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E, De Stefano V, Mannelli L, Mannelli F, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. *Blood cancer journal*. 2020;10(2):21.
94. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, 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(13):2895-901.
95. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
96. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-31.
97. Lofvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol*. 1988;41(4):375-81.
98. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of hematology*. 2010;89(12):1233-7.
99. Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, et al. Experience with pegylated interferon alpha-2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica*. 2012;97(10):1570-3.
100. Hasselbalch HC. A new era for IFN-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert review of hematology*. 2011;4(6):637-55.
101. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, Roy L, Boyer F, Rey J, et al. PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myeloproliferatifs (FIM). *British journal of haematology*. 2009;146(2):223-5.
102. O'Neill C, Siddiqi I, Brynes RK, Vergara-Lluri M, Moschiano E, O'Connell C. Pegylated interferon for the treatment of early myelofibrosis: correlation of serial laboratory studies with response to therapy. *Annals of hematology*. 2016;95(5):733-8.

103. Pizzi M, Silver RT, Barel A, Orazi A. Recombinant interferon-alpha in myelofibrosis reduces bone marrow fibrosis, improves its morphology and is associated with clinical response. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(10):1315-23.
104. Silver RT, Vandrís K, Goldman JJ. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood.* 2011;117(24):6669-72.
105. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *The New England journal of medicine.* 2012;366(9):799-807.
106. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine.* 2012;366(9):787-98.
107. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica.* 2016;101(9):1065-73.
108. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30(8):1701-7.
109. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *British journal of haematology.* 2021;195(2):244-8.
110. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):643-51.
111. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *The Lancet Haematology.* 2017;4(7):e317-e24.
112. Santos FP, Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Pollock R, et al. Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leukemia & lymphoma.* 2014;55(1):121-7.
113. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer.* 2006;107(2):361-70.
114. Barosi G, Ambrosetti A, Buratti A, Finelli C, Liberato NL, Quaglini S, et al. Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: pretreatment variables and outcome prediction. *Leukemia.* 1993;7(2):200-6.
115. Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, Esnaola NF, Kropf PL, Hayes SB, et al. Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. *Cancer treatment reviews.* 2017;53:47-52.
116. Elliott MA, Tefferi A. Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review. *Blood Rev.* 1999;13(3):163-70.
117. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(6):761-70.
118. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebade M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *British journal of haematology*. 2004;127(4):399-403.
 119. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):154-5.
 120. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, Martinelli V, Palumbo GA, Pugliese N, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *British journal of haematology*. 2018;182(5):701-4.
 121. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(3):424-31.
 122. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4760-6.
 123. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*. 2010;116(22):4436-8.
 124. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*. 2000;85(6):595-9.
 125. Hernández-Boluda JC, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, Ferrer-Marín F, Xicoy B, Alvarez-Larrán A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(1):120-4.
 126. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *Hemasphere*. 2017;1(1):e1.
 127. Carreau N, Tremblay D, Savona M, Kremyanskaya M, Mascarenhas J. Ironing out the details of iron overload in myelofibrosis: Lessons from myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2016;30(5):349-56.
 128. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-42.
 129. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-33.
 130. McLornan D, Szydlo R, Koster L, Chalandon Y, Robin M, Wolschke C, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(11):2167-71.
 131. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with

- Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):432-40.
132. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica*. 2019;104(4):659-68.
 133. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood*. 2019;133(20):2233-42.
 134. Gupta V, Kosiorek HE, Mead A, Klisovic RB, Galvin JP, Berenzon D, et al. Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(2):256-64.
 135. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathologie-biologie*. 2004;52(5):285-8.
 136. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2019;45(6):604-11.
 137. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf Å R, Kristinsson SY, et al. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2018;168(5):317-25.
 138. Walton BL, Lehmann M, Skorzewski T, Holle LA, Beckman JD, Cribb JA, et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. *Blood*. 2017;129(18):2537-46.
 139. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Vignoli A, Licini M, Balicco M, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2000;96(13):4261-6.
 140. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*. 2006;91(2):169-75.
 141. Goette NP, Lev PR, Heller PG, Kornblihtt LI, Korin L, Molinas FC, et al. Monocyte IL-2R α expression is associated with thrombosis and the JAK2V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. *Cytokine*. 2010;51(1):67-72.
 142. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-9.
 143. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372-80.
 144. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, Mottier D, Berthou C, Guillermin G, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *International journal of hematology*. 2017;106(4):517-21.

145. Wille K, Sadjadian P, Becker T, Kolatzki V, Horstmann A, Fuchs C, et al. High risk of recurrent venous thromboembolism in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms after termination of anticoagulation. *Annals of hematology*. 2019;98(1):93-100.
146. De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larran A, Iurlo A, et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood cancer journal*. 2016;6(11):e493.
147. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120(25):4921-8.
148. How J, Trinkaus KM, Oh ST. Distinct clinical, laboratory and molecular features of myeloproliferative neoplasm patients with splanchnic vein thrombosis. *British journal of haematology*. 2018;183(2):310-3.
149. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *British journal of haematology*. 2012;159(1):28-38.
150. De Stefano V, Rossi E, Carobbio A, Ghirardi A, Betti S, Finazzi G, et al. Hydroxyurea prevents arterial and late venous thrombotic recurrences in patients with myeloproliferative neoplasms but fails in the splanchnic venous district. Pooled analysis of 1500 cases. *Blood cancer journal*. 2018;8(11):112.
151. Barbui T, De Stefano V, Falanga A, Finazzi G, Martinelli I, Rodeghiero F, et al. Addressing and proposing solutions for unmet clinical needs in the management of myeloproliferative neoplasm-associated thrombosis: A consensus-based position paper. *Blood cancer journal*. 2019;9(8):61.
152. Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal J, Yacoub A, Berenzon D, Baer MR, et al. A prospective evaluation of pegylated interferon alfa-2a therapy in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia with a prior splanchnic vein thrombosis. *Leukemia*. 2019;33(12):2974-8.
153. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(5):694-9.
154. Wu M, Schuster M, Tadros M. Update on Management of Portal Vein Thrombosis and the Role of Novel Anticoagulants. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2019;7(2):154-64.
155. Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MC, Leebeek FW, Janssen HL. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(11):2208-14.
156. Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, Randi ML, Santarossa C, Rambaldi A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *American journal of hematology*. 2014;89(11):E200-5.
157. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:71-8.
158. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology*. 2019;184(2):161-75.

159. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC cancer*. 2019;19(1):184.
160. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2005;128(3):275-90.
161. Spivak JL. The optimal management of polycythaemia vera. *British journal of haematology*. 2002;116(2):243-54.
162. Terasako K, Sasai S. Platelet transfusion for surgery in the presence of polycythemia vera. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998;42(2):270-1.
163. Boddu P, Falchi L, Hosing C, Newberry K, Bose P, Verstovsek S. The role of thrombocytapheresis in the contemporary management of hyperthrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: A case-based review. *Leukemia research*. 2017;58:14-22.
164. Barbui T, Finazzi G. Special issues in myeloproliferative neoplasms. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(1):28-35.
165. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000;95(7):2226-33.
166. Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, Lacut K, Nowak E, Tempescul A, et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. *The British journal of dermatology*. 2017;176(1):255-8.
167. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *European journal of clinical investigation*. 2010;40(9):828-34.
168. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *American journal of hematology*. 2013;88(8):665-9.
169. Gangat N, Strand JJ, Lasho TL, Li CY, Pardanani A, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. *American journal of hematology*. 2008;83(6):451-3.
170. Le Gall-Ianotto C, Le Calloch R, Couturier MA, Chauveau A, Lippert E, Carre JL, et al. Aquagenic pruritus in essential thrombocythemia is associated with a higher risk of thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2019;17(11):1950-5.
171. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood*. 2002;99(7):2627.
172. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *The British journal of dermatology*. 2002;147(5):979-81.
173. Menage HD, Norris PG, Hawk JL, Graves MW. The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. *The British journal of dermatology*. 1993;129(2):163-5.
174. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(2):261-75, vii.
175. Gangat N, Guglielmelli P, Al-Kali A, Wolanskyj-Spinner AP, Camoriano J, Patnaik MM, et al. Pregnancy in patients with myelofibrosis: Mayo-Florence series of 24 pregnancies in 16 women. *British journal of haematology*. 2021;195(1):133-7.
176. Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *American journal of hematology*. 2021;96(3):354-66.

177. How J, Leiva O, Bogue T, Fell GG, Bustoros MW, Connell NT, et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. *Leukemia research*. 2020;98:106459.
178. Gangat N, Joshi M, Shah S, Yogarajah M, Patnaik MM, Pardanani A, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *American journal of hematology*. 2020;95(5):E114-E7.
179. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert review of hematology*. 2018;11(9):697-706.
180. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, Knight M, Seed P, Gray G, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *British journal of haematology*. 2016;175(1):31-6.
181. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009;82(5):350-3.
182. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood*. 2007;110(2):485-9.
183. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *British journal of haematology*. 2020;189(4):625-34.
184. Maze D, Kazi S, Gupta V, Malinowski AK, Fazelzad R, Shah PS, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019;2(10):e1912666.
185. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2019(10).
186. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
187. Bain BJ. Blood cells [Elektronisk resurs] a practical guide. Chichester, West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2014.
188. Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017;129(8):934-9.
189. Interferon Alfa. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
190. Peginterferon Alfa. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
191. Ware RE, Marahatta A, Ware JL, McElhinney K, Dong M, Vinks AA. Hydroxyurea Exposure in Lactation: a Pharmacokinetics Study (HELPS). *J Pediatr*. 2020.
192. Noor SJ, Tan W, Wilding GE, Ford LA, Barcos M, Sait SN, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms—a review of 112 cases. *Leukemia research*. 2011;35(5):608-13.
193. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American journal of hematology*. 2015;90(3):208-14.

194. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. The New England journal of medicine. 2017;376(22):2168-81.
195. Abdulkarim K, Girodon F, Johansson P, Maynadie M, Kutti J, Carli PM, et al. AML transformation in 56 patients with Ph- MPD in two well defined populations. Eur J Haematol. 2009;82(2):106-11.
196. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. Acta haematologica. 1991;85(3):124-7.
197. Tam CS, Nussenzweig RM, Popat U, Bueso-Ramos CE, Thomas DA, Cortes JA, et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL- myeloproliferative neoplasms. Blood. 2008;112(5):1628-37.
198. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(23):3179-84.
199. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013;27(9):1861-9.
200. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. Leukemia. 2014;28(7):1494-500.
201. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. Blood advances. 2016;1(2):105-11.
202. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Mai M, McClure RF, Tefferi A. IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2010;24(6):1146-51.
203. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood advances. 2016;1(1):21-30.
204. Birgegard G, Folkvaljon F, Garmo H, Holmberg L, Besses C, Griesshammer M, et al. Leukemic transformation and second cancers in 3649 patients with high-risk essential thrombocythemia in the EXELS study. Leukemia research. 2018;74:105-9.
205. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(10):2224-32.
206. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, Craddock KJ, Brandwein JM, Lipton JH, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Blood. 2013;121(14):2725-33.
207. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, Begna KH, Patnaik MM, Hanson CA, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. Leukemia. 2018;32(5):1200-10.
208. Nilsson C, Hulegårdh E, Garelius H, Möllgård L, Brune M, Wahlin A, et al. Secondary Acute Myeloid Leukemia and the Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Population-Based Setting. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(9):1770-8.
209. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, Raffoux E, Quesnel B, Chait Y, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic

- syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood*. 2010;116(19):3735-42.
210. Andriani A, Elli E, Trape G, Villiva N, Fianchi L, Di Veroli A, et al. Treatment of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in accelerated/blastic phase with azacytidine. Clinical results and identification of prognostic factors. *Hematological oncology*. 2019;37(3):291-5.
 211. Andriani A, Montanaro M, Voso MT, Villiva N, Ciccone F, Andrizzi C, et al. Azacytidine for the treatment of retrospective analysis from the Gruppo Laziale for the study of Ph-negative MPN. *Leukemia research*. 2015;39(8):801-4.
 212. Shahin OA, Chifotides HT, Bose P, Masarova L, Verstovsek S. Accelerated Phase of Myeloproliferative Neoplasms. *Acta haematologica*. 2021;144(5):484-99.
 213. Masarova L, DiNardo CD, Bose P, Pemmaraju N, Daver NG, Kadia TM, et al. Single-center experience with venetoclax combinations in patients with newly diagnosed and relapsed AML evolving from MPNs. *Blood advances*. 2021;5(8):2156-64.
 214. Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, Jabbour E, Borthakur G, Cortes JE, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leukemia research*. 2015;39(9):950-6.
 215. Mascarenhas J, Navada S, Malone A, Rodriguez A, Najfeld V, Hoffman R. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leukemia research*. 2010;34(9):1246-9.
 216. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Castagnola C, Lunghi M, Bernasconi P, et al. Leukemic transformation of polycythemia vera: a single center study of 23 patients. *Cancer*. 2005;104(5):1032-6.
 217. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005;105(3):973-7.
 218. Nilsson C, Hulegardh E, Garelius H, Mollgard L, Brune M, Wahlin A, et al. Secondary Acute Myeloid Leukemia and the Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Population-Based Setting. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(9):1770-8.
 219. Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, Burger J, Cortes J, Bivins C, 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(20):4614-8.
 220. Masarova L, Bose P, Newberry K, Abou Zahr A, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Correlation between blast percentage in myelofibrosis and outcomes: A single-center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):e18562-e.
 221. Mwirigi A, Galli S, Keohane C, Raj K, Radia DH, Harrison CN, et al. Combination therapy with ruxolitinib plus 5-azacytidine or continuous infusion of low dose cytarabine is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *British journal of haematology*. 2014;167(5):714-6.
 222. Douglas G, Harrison C, Forsyth C, Bennett M, Stevenson W, Hounsell J, et al. Busulfan is effective second-line therapy for older patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms intolerant of or unresponsive to hydroxyurea. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(1):89-95.
 223. Huang MS, Chen YH, Wang CW, Yao M, Kuo SH. Low-dose splenic irradiation is an alternative therapy for symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Annals of hematology*. 2019;98(4):1037-40.

224. Lawless S, McMullin MF, Cuthbert R, Houston R. (32)P in the treatment of myeloproliferative disorders. *The Ulster medical journal*. 2016;85(2):83-5.
225. Scherber RM, Kosiorek HE, Senyak Z, Dueck AC, Clark MM, Boxer MA, et al. Comprehensively understanding fatigue in patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2016;122(3):477-85.
226. CPUP. Fatigue Severity Scale: CPUP. Uppföljningsprogram för cerebral pares [cited 2020 27 August]. Available from: <http://cpup.se/>.
227. Twomey R, Martin T, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Tailored exercise interventions to reduce fatigue in cancer survivors: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC cancer*. 2018;18(1):757.
228. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2101-7.
229. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
230. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
231. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
232. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(11):1520-5.
233. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(32):3600-6.
234. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
235. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
236. Christensen SF, Scherber RM, Mazza GL, Dueck AC, Brochmann N, Andersen CL, et al. Tobacco use in the Myeloproliferative neoplasms: symptom burden, patient opinions, and care. *BMC cancer*. 2021;21(1):691.
237. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
238. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005:102.
239. Gowin K, Langlais BT, Kosiorek HE, Dueck A, Millstine D, Huberty J, et al. The SIMM study: Survey of integrative medicine in myeloproliferative neoplasms. *Cancer medicine*. 2020;9(24):9445-53.



240. Mendez Luque LF, Blackmon AL, Ramanathan G, Fleischman AG. Key Role of Inflammation in Myeloproliferative Neoplasms: Instigator of Disease Initiation, Progression. and Symptoms. *Current hematologic malignancy reports*. 2019;14(3):145-53.
241. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(6):557-65.
242. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4098-103.
243. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kroger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v85-99.
244. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, 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(6):1197-201.
245. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-7.
246. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(7):1631-42.
247. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2018;379(15):1416-30.

KAPITEL 22

Förslag på fördjupning

Internmedicin. 6:e upplagan. Svensk lärobok. Redaktörer: U Dahlström, S Kechagias, L Stenke. Kapitel 5, Blodsjukdomar; Myeloproliferativa neoplasier. 2018. Liber.

Blodets sjukdomar. Svensk lärobok i hematologi. Första upplagan. Redaktörer G Gahrton och G Juliusson. Kapitel 20, Myeloiska maligniteter, Myeloproliferativa neoplasier. 2012, Studentlitteratur.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.

Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-8.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):761-70.

European Society of Medical Oncology (ESMO)
<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/philadelphia-chromosome-negative-chronic-myeloproliferative-neoplasms>

British Society for Haematology.
<https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#mds



KAPITEL 23

Vårdprogramgruppen

23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patient- och närståendeföreträdare deltagit.

23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Anna Ravn Landtblom, leg. läkare, ST-läkare, VO Internmedicin/Hematologisektionen, Södersjukhuset Stockholm, Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Anneli Enblom Larsson, specialist i internmedicin och hematologi, överläkare kompetenscentrum för internmedicin och geriatrik, Sunderby sjukhus, Luleå, Regionalt cancercentrum Norr

Erik Ahlstrand, med.dr, överläkare, Medicinkliniken Universitetssjukhuset i Örebro, Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro

Björn Andréasson, docent, överläkare, Hematologisektionen/Specialistmedicin NU-sjukvården Uddevalla, Regionalt cancercentrum Väst

Marie Lindgren, specialistläkare i internmedicin och hematologi, överläkare, Medicinkliniken Länssjukhuset i Kalmar, Regionalt cancercentrum Sydöst

Mats Ehinger, docent, överläkare, Skånes Universitetssjukhus Lund, Regionalt cancercentrum Syd

Stefan Scheduling, professor, överläkare, Hematologi/Onkologi/Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus Lund, Regionalt cancercentrum Syd

Anne-Christine Holm, sjuksköterska, VO Internmedicin/Hematologisektionen, Södersjukhuset Stockholm, Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Christina Sved Abrahamsson, patient- och närståendeföreträdare

Lise-lott Eriksson, patient- och närståendeföreträdare

23.3 Adjungerade författare

Eva Zetterberg, specialistläkare i internmedicin, hematologi och koagulationssjukdomar, överläkare

VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus

23.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Maria Liljeholm, med.dr, överläkare, Hematologisektionen/Cancercentrum NUS Region Västerbotten, Regionalt cancercentrum Norr

23.5 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

23.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Marie Lindgren till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet publiceras öppet på cancercentrum.se

Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar.

Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Novartis
- Swedpos

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen, fastställts av RCC:s samverkansnämnd och publicerats på RCC:s webbplats.



BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

Utskärningsanvisningar och hantering av prover på laboratorium

Vid provets ankomst till laboratoriet bör följande dokumenteras:

- Grovnålsbiopsi: längd i mm.
- Benmärgsaspirat: ungefärlig mängd.
- Blod- och benmärgsutstryk samt imprints: antal glas.

Materialet är ömtåligt och ska snittas av erfaren personal.

Analyser

Färgningar

På histologiska snitt görs hematoxylin-eosin samt vid behov järnfärgning, retikelfärgning, kollagenfärgning och Giemsa. På benmärgsutstryk och utstryk från perifert blod görs May-Grünwald-Giemsa, på benmärgsutstryk ev. järnfärgning.

Flödescytometrisk immunfenotypning utgör numera en väsentlig del av diagnostiken (se nedan). I vissa situationer kan immunfenotypning utföras på snittmaterial med immunhistokemisk teknik.

Vid misstänkt AML kan följande enzymcytokemiska färgningar rekommenderas på utstryksglas alt. cytospinglas: myeloperoxidas (MPO), naftol-AS-D-kloracetatesteras (NASDCAE), naftol-AS-D-acetatesteras (NASDAE) med och utan hämning av natriumfluorid (NaF) eller i färdiga kit.

Flödescytometrisk diagnostik

Eftersom akuta leukemier ofta följs med MRD-undersökning krävs vid diagnos fullständig panel med minst 8-färgsanalys för att möjliggöra MRD-uppföljning. Observera att flödescytometrisk immunfenotypning av diagnosprovet ligger till grund för senare MRD-analys.

Immunfenotypningen måste därför utföras av ett laboratorium med erforderlig rutin och kompetens av flödescytometrisk MRD-analys. Tolkningen av flödescytometridata måste göras med kännedom om den morfologiska bilden.

Information om standardpaneler finns på www.nopho.org ”NOPHO’s working group for standardization of flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies”.

Information i remissens svarsdel

Svaret bör vara utformat enligt mall, förslagsvis enligt nedan, och ska vara kongruent med aktuella WHO-rekommendationer:

Blodutstryk:

1. Eventuella fynd av intresse noteras.

Benmärgssnitt:

1. Utbyte av benmärgsprovet. Grovnålsbiopsins längd anges i mm.
2. För aspirerat snittat material anges utbytet subjektivt som inget/otillräckligt, sparsamt, måttligt, rikligt material.
3. Cellhalt anges i procent.
4. Förekomst av hårdvisa förändringar (tumörinfiltrat, granulom etc.) anges.
5. Megakaryocytmorfologi (andel i förhållande till cellhalt, distribution, cytologiskt utseende) beskrivs.
6. Fördelning av granulopoes och erytropoes kommenteras v.b.
7. Resultat av eventuellt gjord järnfärgning redovisas som positiv eller negativ.
8. Resultat av eventuellt gjord retikelfärgning respektive kollagenfärgning redovisas.

Benmärgsutstryk:

1. Bedömning av granulopoes (och monopoes).
2. Bedömning av erytropoes inklusive bedömning av förekomst av depåjärn och olika typer av sideroblaster.
3. Bedömning av lymfocyter, plasmaceller och megakaryocyter.
4. Förekomst respektive frånvaro av märgfrämmande celler.

Differentialräkning görs enligt rekommendationer för respektive sjukdomsentitet.

Resultat av immunfenotypning redovisas enligt särskilda rutiner

Se KVASt-dokument ”Omhändertagande och bedömning av blod- och benmärgsprover” på <http://www.svfp.se>.

Vid utformning av svar bör man göra en sammanfattning av fynden och ange diagnos

Man bör alltid svara på kliniska frågeställningar. Ge gärna också förslag på ev. kompletterande undersökningar av värde för att diagnosen ska kunna säkerställas.

Diagnoser anges enligt aktuella klassifikationer för respektive sjukdomsgrupper enligt aktuell WHO-klassifikation.



Koder och beteckningar

TOPOGRAFIKODER

Blod	0X
Benmärg	06
Mjälte	07
Lymfkörtel	08
Skelett	10
Thymus	98

Diagnoskoder

M-KOD/D-KOD

Myeloproliferativa neoplasier

Kronisk myeloisk leukemi, <i>BCR/ABL</i> -positiv (KML)	98753
Kronisk neutrofil leukemi (KNL)	99633
Polycytemia vera (PV)	99503
Primär myelofibros (PMF)	99613
Essentiell trombocytemi (ET)	99623
Kronisk eosinofil leukemi uns (KEL)	99643
Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasi (MPN-U)	99753
Misstänkt myeloproliferativ sjukdom, canceranmälan	99601

Mastocytoser

Kutan mastocytos (urticaria pigmentosa)	97401
Indolent systemisk mastocytos (ISM)	97411
Systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasi	97413
Aggressiv systemisk mastocytos (ASM)	97413
Mastcellsleukemi	97423
Mastcellssarkom (MCS)	97403
Extrakutant mastocytom	97401
Mastocytos uns	97401

MYELOISK/LYMFATISK NEOPLASI MED EOSINOFILI OCH GENREARRANGEMANG AV PDGFRA, PDGFRB, ELLER FGFR1 ELLER MED PCM1-JAK2

Myeloisk/lymfatisk neoplasi med PDGFRA-rearrangemang	99653
--	-------

Myeloisk/lymfatisk neoplasi med PDGFRB-rearrangemang	99663
Myeloisk/lymfatisk neoplasi med FGFR1-rearrangemang	99673
Myeloisk/lymfatisk neoplasi med PCM1-JAK2	99683

Myelodysplastisk/myeloproliferativ sjukdom

Kronisk myelomonocyt leukemi (KMML)	99453
Atypisk kronisk myeloisk leukemi (aKML), BCR-ABL1-neg	98763
Oklassificerbar myelodysplastisk/myeloproliferativ sjukdom (MDS/MPN-U)	99753
MDS/MPN med ringsideroblaster och trombocytos (MDS/MPN-RS-T)	99823

**Myelodysplastiskt syndrom**

MDS med unilinjär dysplasi	99803
MDS-RS med unilinjär dysplasi	99823
MDS-RS med multilinjär dysplasi	99933
MDS med multilinjär dysplasi	99853
MDS med blastökning	99833
Myelodysplastiskt syndrom med isolerad del(5q) (MDS-del 5q)	99863
Myelodysplastiskt syndrom, oklassificerat (MDS-U)	99893
Refraktär cytopeni hos barn	99853
Myelodysplastiskt syndrom uns	99891

Myeloiska neoplasier med germ line predisposition

Saknar specifika koder

Akut myeloisk leukemi med konstitutionell CEBPA-mutation
Myeloisk neoplasi med konstitutionell DDX41-mutation
Myeloisk neoplasi med konstitutionell RUNX1-mutation
Myeloisk neoplasi med konstitutionell ANKRD26-mutation
Myeloisk neoplasi med konstitutionell ETV6-mutation
Myeloisk neoplasi med konstitutionell GATA2-mutation

AML MED SPECIFIKA GENETISKA ABERRATIONER

AML med t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1	98963
AML med inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	98713
APL med PML-RARA	98663
AML med t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3	98973
AML med t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214	98653
AML med inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM	98693
AML (megakaryoblastisk) med t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1	99113
Provisorisk entitet: AML med BCR-ABL1	99123
AML med NPM1-mutation	98773
AML med bialleliska CEBPA-mutationer	98783
Provisorisk entitet: AML med RUNX1-mutation	98793
AML med myelodysplasirelaterade förändringar	98953

Terapiorelaterade myeloiska neoplasier

99203

AML UNS	98613
Akut myeloblastleukemi med minimal differentiering	98723
Akut myeloblastleukemi utan utmognad	98733
Akut myeloblastleukemi med utmognad	98743
Akut myelomonocytleukemi	98673
Akut monoblast- och akut monocytleukemi	98913
Akut erytroid leukemi	98403
Akut megakaryoblastleukemi	99103
Akut basofil leukemi	98703
Akut panmyelos med myelofibros	99313

Myelosarkom	99303
--------------------	--------------

Myeloiska proliferationer associerade med Downs syndrom
--

Transient abnorm myelopoies (TAM)	98981
AML associerad med Downs syndrom	98983

Blastisk plasmacytoid dendritisk cellneoplasia	97273
---	--------------

Akuta leukemier med oklar linjetillhörighet
--

Odifferentierad akut leukemi (AUL)	98013
Akut leukemi med blandad fenotyp med t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	98063
Akut leukemi med blandad fenotyp med t(v;11q23); <i>KMT2A</i> rearrangemang	98073
Akut leukemi med blandad fenotyp, B/myeloid uns	98083
Akut leukemi med blandad fenotyp, T/myeloid uns	98093

Allmänna koder – benmärgsdel

Akut leukemi	98013
Akut lymfatisk leukemi	98213
Akut myeloisk leukemi	98613
Amyloid	55100
Anemi uns	D40100
Aplasi	75400



Atrofi	58000
Blödning	37000
Behandlad malignitet i remission	F02120
Cytopeni	59100
Degeneration uns	50000
Dysplasi	74000
Ej bedömbart material	09030
Ej diagnostiskt, otillräckligt material	09010
Ej morfologisk undersökning	00020
Eosinofil infiltration	47150
Eosinofilt granulom	44050
Fibros	49000
Gauchers sjukdom	D1430
Gelatinös transformation (serös atrofi)	58080
Granulopoetisk vänsterförskjutning	75930
Hemokromatos	11920
Hemoglobinopati	D41300
Hemolytisk anemi, förvärvad	D42500
Hemolytisk anemi uns	F9106
Hematopoetisk mognadsrubbnings uns	75960
Hematopoetiskt mognadsstopp	75920
Hyperplasi	72000
Hypersplenismsyndrom	D4125
Hypoplasi	75300
Idiopatisk trombocytopen purpura	D45440
Inget malignt	09450
Järnbristanemi	D40720
Kongenital hemolytisk anemi, sfärocytos	D40910
Kostmans sjukdom	D43570
Kronisk inflammation	43000
LAP, högt	D43442
LAP, lågt	D43441
LAP, normalt	D43440

Leukemi uns	98003
Leukemoid reaktion	77610
Lymfatisk leukemi uns	98203
Lymfocytärt cellinfiltrat uns	47170
Malign tumör uns	80003
Malign sjukdom i remission	F02120
Megaloblastisk anemi	D40500
Megaloblastisk erytropoes	95006
Megaloblastisk mognadsrubbing	75950
Metastas uns	80006
Mononukleos	D04100
Morfologisk diagnos kommer senare	09300
Myeloid metaplasi	73500
Nekros	54000
Normal mikroskopisk morfologi	00110
Ospecifik inflammation	40000
Pancytopeni	59120
Plasmacellsinfiltrat	47200
Remission	sjätte siffr 8:a
Sekundär polycytemi	77700
Sickle cell anemi	D41450
Sfärocytos	78330
Thalassemi uns	D41600
Trombocytopeni uns	59100
Trombocytos	77600
Trombotiskt trombocytopen purpura	D45480
Tuberkulos	D01880

MALIGNA LYMFOM – ospecificerat och samlingskoder

Malignt lymfom uns	95903
Malignt lymfom, suspekt	95901
Non-Hodgkinlymfom uns (NHL)	95913
Småcelligt/indolent NHL	959131



Blastiskt/aggressivt NHL	959133
B-cellslymfom	959136
T-cellslymfom	959135
Hodgkinlymfom uns	96503
Histiocytos uns	77800

B-cellslymfom

-lymfoblastleukemi/lymfom uns	98113
Prekursor-B lymfoblastisk leukemi (B-ALL)/lymfom (B-LBL)	98113
B-lymfoblastleukemi/lymfom med t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	98193
B-lymfoblastleukemi/lymfom med t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearrangemang	98133
B-lymfoblastleukemi/lymfom med t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>	98143
B-lymfoblastleukemi/lymfom med hyperdiploidi	98153
B-lymfoblastleukemi/lymfom med hypodiploidi ALL	98163
B-lymfoblastleukemi/lymfom med t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>	98173
B-lymfoblastleukemi/lymfom med t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	98183
B-lymfoblastleukemi/lymfom, <i>BCR-ABL1</i> -liknande	98913
B-lymfoblastleukemi/lymfom med <i>iAMP21</i>	98113

Mogna B-cellsneoplasier

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)	98233
B-cells-prolymfocytisk leukemi (B-PLL)	98333
Monoklonal B-cellslymfocytos (KLL-typ)	98231
Monoklonal B-cellslymfocytos (icke KLL-typ)	95911
Spleniskt marginalzonslymfom	96893
Hårcellsleukemi (HCL)	99403
Spleniskt B-cellslymfom/leukemi, oklassificerbar (icke KLL-typ)	95913
Diffust småcelligt B-cellslymfom i mjältens röda pulpa	95913
Hårcellsleukemi-variant (HCL-v)	95913
Lymfoplasmocytiskt lymfom (LPL)/Waldenström	96713
Waldenströms macroglobulinemia	97613
MGUS av IgM-typ	97611
MGUS av icke IgM-typ	97651

MGUS av oklar typ	97651
Heavy chain diseases (HCD)	97623
Plasmacellsmyelom	97323
Solitärt plasmocytom i ben	97313
Extraosseöst (extramedullärt) plasmocytom	97343
Primär amyloidos	97691
Monoklonal immunglobulindepositionssjukdom	97691
Monoklonal lätt resp. tung kedjedepositionssjukdom	97691
Extranodalt marginalzonslymfom i mukosaassocierad lymfoid vävnad (MALT-lymfom)	96993
Nodalt marginalzonslymfom (NMZL)	96993
Pediatriskt nodalt marginalzonslymfom	96993
Follikulär neoplasi in situ	96951
Follikulärt lymfom av duodenal typ	96953
Follikulärt lymfom av testikulär typ	96903
Follikulärt lymfom av pediatrik typ	96903
Follikulärt lymfom (FL)	96903
– Grad 1	96953
– Grad 2	96913
– Grad 3 (A och B)	96983
Storcelligt B-cellslymfom med IRF4-rearrangemang	96983
Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL)	95973
Mantelcellslymfom (MCL)	96733
Mantelcellsneoplasi in situ	96731
Diffust storcelligt B-cellslymfom uns (DLBCL uns)	96803
DLBCL Germinalcentertyp	96803
DLBCL Aktiverad typ	96803
T-cells/histiocytiskt B-cellslymfom (THRLBCL)	96883
Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS	96803
Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom ('Leg type')	96803
EBV-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom, uns	96803
EBV-positivt mucokutant ulcus	96801
Diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation	96803
Lymfomatoid granulomatos (LyG) grad 1–2	97661



Lymfomatoid granulomatos (LyG) grad 3	97663
Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom	96793
Intravaskulärt storcelligt B-cellslymfom	97123
ALK-positivt storcelligt B-cellslymfom	97373
Plasmablastiskt lymfom (PL)	97353
Storcelligt B-cellslymfom vid HHV8-associerad multicentrisk Castlemans sjukdom	97383
Primärt effusionslymfom (PEL)	96783
HHV8-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom, uns	97383
HHV8-positiv germinotrop lymfoproliferativ sjukdom	97381
Burkittlymfom (BL)	96873
Burkittliknande lymfom med 11q-aberration	96873
Höggradigt B-cellslymfom med MYC- och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang	96803
Högmaligt B-cellslymfom, uns	96803
Oklassificerbart storcelligt B-cellslymfom intermediärt mellan DLBCL och HL	95963

T- och NK-cellsneoplasier	
T-lymfoblast leukemi (T-ALL)/lymfom (T-LBL)	98373
<i>Provisorisk entitet: Tidig T-cell prekursor lymfoblastleukemi/lymfom ETP-ALL</i>	98373
T-cell prolymfocytleukemi (T-PLL)	98343
Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (LGLL)	98313
Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK)	98313
Aggressiv NK-cellsleukemi	99483
Systemisk EBV+ T-cells-lymfoproliferativ sjukdom hos barn	97243
Kronisk aktiv EBV-infektion av T- och NK-cellstyp, systemisk form	
Hydroa vacciniforme-lik lymfoproliferativ sjukdom	97251
Adult T-cellsleukemi/lymfom	98273
Extranodalt NK/T-cellslymfom, nasal typ	97193
Enteropatiassocierat T-cellslymfom	97173
Monomorft epiteliotropt T-cellslymfom, intestinal typ	97173
T-cellslymfom, intestinal typ, uns	97173
Indolent lymfoproliferativ T-cellssjukdom i gastro-intestinalkanalen	97021
Hepatospleniskt T-cellslymfom	97163
Subkutan pannikulit-liknande T-cellslymfom	97083
Mycosis fungoides (MF)	97003
Sézarys syndrom (SS)	97013
Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (C-ALCL)	97183
Lymfomatoid papulos (LyP)	97181
Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom	97263
Primärt kutant CD8-positivt aggressivt epidermotropt cytotoxiskt T-cellslymfom	97093
Primärt kutant akralt CD8-positivt T-cellslymfom	97093
Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom	97091
Follikulärt T-cellslymfom	97023
Perifert T-cellslymfom uns	97023
Nodalt perifert T-cellslymfom med T-hjälparcellsfenotyp	97023
Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AITL)	97053
Anaplastiskt storcelligt lymfom, ALK-positivt (ALCL ALK+)	97143
Bröstimplantat-associerat anaplastiskt storcelligt lymfom	97153

Hodgkinlymfom (HL)	
Nodulärt lymfocytdominerat Hodgkinlymfom (NLPHL)	96593
Klassiskt Hodgkinlymfom (CHL) uns	96503
Klassiskt Hodgkinlymfom, nodulärskleros (HLNS)	96633
Klassiskt Hodgkinlymfom, blandad typ (HLMC)	96523
Klassiskt Hodgkinlymfom, lymfocytrik typ (HLLR)	96513
Klassiskt Hodgkinlymfom, lymfocytfattig typ (HLLD)	96533
Immundefektassocierade lymfoproliferativa tillstånd	
Post-transplantatorisk lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) uns	99701
– Plasmacytisk hyperplasi PTLD	99701
– Infektiös mononukleos PTLD	99701
– Florid follikulär hyperplasi	99701
-Polymorf PTLD	99701
-Monomorf PTLD	99701 + lymfomkod
-Klassiskt Hodgkinlymfom PTLD	99701 + lymfomkod
Andra iatrogena immunbristassocierade lymfoproliferativa sjukdomar	
Histiocytära och dendritiska neoplasier	
Histiocytärt sarkom	97553
Langerhans cellhistiocytos, NOS	97511
Langerhans cellsarkom	97563
Interdigiterande dendritiskt cellsarkom	97573
Follikulärt dendritiskt cellsarkom	97583
Fibroblastisk retikelcellstumör	97593
'Indeterminate dendritic cell tumour'	97573
Erdheim-Chesters sjukdom	97493
Allmänna koder – lymfatisk del	
Accessorisk mjälte	22300
Amyloidinlagring	55100
Atypisk lymfoid hyperplasi	72205

Amyloid	55100
Blödning	37000
Castlemans sjukdom	77260
Dermatopatisk lymfadenopati	72220
Ej bedömbart material	09030
Ej diagnostiskt otillräckligt material	09010
Eosinofil infiltration	47150
Främmandekroppsggranulom	44140
Hemosideros uns	57510
Hyperplasi	72000
Inflammation uns	40000
Inflammation, akut	41000
Inflammation, akut & kronisk	42100
Inflammation, kronisk	43000
Inflammation, nekrotisk	40700
Inflammation, granulomatös	44000
Inflammation, purulent	40400
Inflammation, icke-nekrotisk granulomatös	44200
Inflammation, nekrotisk granulomatös	44700
Kaposis sarkom	91403
Lipogranulom	44040
Lymfocytärt cellinfiltrat uns	47170
Malign tumör uns	80003



Metastas uns	80006
- adenokarcinom	81406
- cancer	80106
- melanom	87206
- neuroblastom	95006
- skivepitel	80706
Mononukleos	D04100
Nekros	54000
Normal mikroskopisk morfologi	00110
Plasmacellsinfiltrat	47200
Sarkoidos	D08280
Sinushistiocytos	77810
Sinushistiocytos med massiv lymfadenopati (Rosai-Dorfman)	77940
Thymom, benigt	85800
Thymom, malignt	85803
Thymom, tveksam malignt	85801
Tuberkulos	D01880
Wegeners granulomatos	44780

Kvalitetsarbete för patologin

Se SvFP:s webbplats <http://www.svfp.se/KVAST>.

BILAGA 2

Myelofibros scores

Prognostiska modeller

IPSS (International prognostic scoring system)

I IPSS ingår 5 parametrar som har visats påverka överlevnaden. Utifrån antal riskpoäng delas patienter in i 4 riskgrupper (låg, intermediär-1, intermediär-2, hög). IPSS ska bara användas vid diagnos [24].

Länk till IPSS: <https://www.mpnconnect.com/estimate-myelofibrosis-prognosis-tool.aspx>

DIPSS (Dynamic international prognostic scoring system)

DIPSS möjliggör riskbedömning vid diagnos och under förloppet. I DIPSS ingår samma faktorer som i IPSS, dock har Hb-värdet en tyngre vikt. Ett Hb < 100 ger 2 poäng vilket innebär att dessa patienter klassas som minst intermediärrisk-1. Liksom IPSS identifierar DIPSS fyra riskgrupper [25].

Länk till DIPSS: <https://www.mpnconnect.com/estimate-myelofibrosis-prognosis-tool.aspx>

Risikfaktor	IPSS	DIPSS
Ålder > 65 år	1	1
Konstitutionella symtom (feber, uttalade svettningar, viktnedgång)	1	1
Hemoglobin < 100 g/L	1	2
Leukocyter $\geq 25 \times 10^9/L$	1	1
Cirkulerande blaster $\geq 1 \%$	1	1

Risikgrupp	IPSS Antal riskpoäng	Medianöverlevnad (månader)	Medianöverlevnad (månader från diagnos)	Medianöverlevnad (månader från diagnos)
Lågrisk	0	135	0	Not reached
Intermediärrisk-1	1	95	1–2	170.4
Intermediärrisk-2	2	48	3–4	48
Högrisk	≥ 3	27	≥ 4	18



DIPSS-plus

I DIPSS-plus score har IPSS utökats med tre ytterligare prognostiskt negativa faktorer. Utöver transfusionsbehov för erythrocyter och trombocytopeni ingår även vissa ogynnsamma kromosomala aberrationer i beräkningen [245].

Länk till DIPSS-plus: <https://qxmd.com/calculate/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis>

MIPSS-70 och MIPSS-70plus

MIPSS-70 och MIPSS-70plus integrerar prognostiskt relevanta kliniska faktorer med relevanta cytogenetiska och molekylärgenetiska parameter. MIPSS-70 och MIPSS-70plus score är tillämpliga för patienter i transplantationsålder (< 70 år). Resultat av MIPSS-70 och MIPSS-70plus bör för nuvarande uteslutande tolkas av experter inom området och kan inte anses som riktlinje för beslutsfattande i klinisk rutin.

Länk till MIPSS-70/70plus: <http://www.mipss70score.it>

MYSEC-PM (post-PV och post-ET MF)

MYSEC-PM identifierar fyra riskgrupper med signifikanta skillnader i överlevnad (låg risk: NR; intermediärrisk-1: 9,3 år; intermediärrisk-2: 4,4 år; hög risk: 2 år) och anses vara det mest lämpliga systemet för kliniskt beslutsfattande vid planering av behandling av sekundär myelofibros [96].

Länk till MYSEC: <http://www.mysec-pm.eu>

Övriga prognostiska scores

Till de övriga publicerade scores som inte ännu har fått ingång i kliniskt beslutsfattande hör Genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis (GIPSS) som baseras enbart på genetiska parameter. Precisionen av prognosen har rapporterats vara jämförbar med MIPSS70-plus [246].

MPN Personalised Risk Calculator kombinerar kliniska och genetiska data och kan användas för samtliga MPN [247]. Modellen som baseras på parameter ger en individuell prognos för varje enskild patient.

Länk till MPN Personalised Risk Calculator: <https://cancer.sanger.ac.uk/mpn-multistage/>

BILAGA 3

Patientinformation vid MPN

Du som patient skall erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska på din behandlande klinik med syfte att förbättra kommunikationen mellan dig som patient och vårdenheten och stärka dina möjligheter till delaktighet i vården.

En individuell vårdplan, kallad Min Vårdplan skall tas fram för varje patient.

Ibland förekommer överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående skall alla överlämningar vara ”aktiva” vilket innebär att den som har ansvaret för dig som patient tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt har överlämnat har fortfarande ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med dig som patient.

Rökning

Om du som patient är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter och hänvisa till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Du kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

Fysisk aktivitet

Du som patient bör i samband med diagnos och behandling informeras om betydelsen av fysisk aktivitet. Det är viktigt att du är så fysiskt aktiv som dina egna förutsättningar tillåter, lite aktivitet är bättre än ingen aktivitet. Fysisk aktivitet bör spridas ut över flera av veckans dagar och bör innefatta både styrka och kondition.

Det har visat sig att är man fysiskt aktiv klarar man sin behandling bättre och får mindre besvär av biverkningar. Det som framför allt har studerats och som förbättras av fysisk aktivitet är fatigue, depression och hälsorelaterad livskvalitet. Fysisk aktivitet på recept (FaR) kan vara ett användbart hjälpmedel.

Nutrition

Ett gott näringstillstånd ökar förutsättningarna för att uppnå optimal behandlingseffekt och bidrar till att du som patient kan bibehålla en så god livskvalitet som möjligt. Om du har svårt att få i dig tillräcklig med näring så bör dietist kopplas in. Har du symtom i form av illamående och/eller tidig mättnadskänsla så behöver du äta lite men ofta. Om du inte har nutritionsproblem rekommenderas kost enligt de nordiska näringsrekommendationerna, d.v.s. de rekommendationer som gäller hela befolkningen www.livsmedelsverket.se



Klåda

Klåda, framför allt vattenutlöst, kan förekomma vid alla MPN diagnoser. Etablerad behandling saknas men svalare vatten vid dusch och att undvika alkohol, svettning och snabba temperatursvängningar kan lindra. Vid svåra besvär bör du ta upp symtomet med din kontaktsjuksköterska eller läkare för ytterligare rekommendationer eller förslag på behandling.

Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter

Det finns ingen enkel mall för vad psykosocialt stöd och behandling ska innehålla. Varje patient måste bedömas utifrån sina behov. Empatiskt bemötande, ömsesidig respekt och förtroende mellan sjukvårdspersonal, patient och närstående underlättar vård och behandling. Klar och tydlig information om sjukdom, behandling och konsekvenser samt öppenhet för frågor är viktigt, liksom att erbjuda god symtomlindring.

Bedömning av om du som patient har oro, ångest eller nedstämdhet bör göras fortlöpande. Patienter med symptom som ger misstanke om ångest och nedstämdhet bör genomgå en fördjupad bedömning då diagnostik av ångesttillstånd och depression hos kroniskt sjuka patienter kan vara komplicerad. Somatiska besvär som viktnedgång, trötthet och svaghetskänsla kan orsakas av MPN. Därför kan det vara motiverat att ställa frågor om ditt stämningsläge och förmåga till motivation vid kontroller på kliniken.

Självrapportering av symptom

Uppföljning av dina sjukdomsrelaterade symptom och din livskvalitet kan förbättras genom användandet av diagnosspecifika symptomvärderingsverktyg. För MPN finns ett validerat, enkelt och tillförlitligt symptomvärderingsverktyg kallat MPN-SAF TSS eller MPN-10. Detta verktyg har visat sig vara till nytta i uppföljning av MPN patienter både i klinisk rutin och inom ramen för kliniska studier. MPN-10 finns i svensk översättning och finns även tillgängligt i form av en elektronisk applikation (<https://www.mpn10app.com>). Symtomskattning med hjälp av MPN-10 rekommenderas i uppföljning av MPN patienter.

Symtomen och besvärerna är olika hos MPN patienter en del har mindre och en del fler och svårare. Därför är det extra viktigt att individanpassa och se vad som passar bäst för var och en.

Sociala aspekter

De sociala aspekterna kan omfatta din familjesituation som patient, ditt boende, din sysselsättning, dina nätverk och din ekonomi. Din MPN diagnos och dess behandling kan ibland påverka grundläggande funktioner och då begränsa olika aktiviteter där ibland arbete. Arbetsförmågan kan också påverkas av oro och stress relaterat till sjukdomen. I Socialstyrelsens beslutsstöd om sjukskrivning finns övergripande principer samt rekommendationer om bedömning av arbetsförmåga för olika diagnoser ([Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd](#)). Bedömningen skall alltid vara individuell och utgå från dina unika förutsättningar.

Närstående

En närstående är en person som du som patient själv anser dig ha en nära relation till. Det är viktigt att kartlägga ditt nätverk. Familj och vänner är ofta direkt delaktiga i din sjukdom och

behandling. För att stärka både patient och de närstående och förebygga framtida ohälsa bör de närstående med ditt medgivande erbjudas information och kunskap om sjukdom, sjukdomsförlopp och behandling.

Vilka insatser som är aktuella och var de kan tillgodoses måste bedömas individuellt. Det är också lämpligt att informera om patientföreningars stöd till både patienter och anhöriga. För att ge rätt råd och stöd bör patient och närstående vid behov informeras om möjligheten till att träffa kurator, som i sin tur kan ge information om andra vårdgivare för stöd.

Om närstående avstår från arbete för att vara ett stöd för dig som patient kan de få närståendepenning, efter anmälan till Försäkringskassan. För information om närståendepenning, se Försäkringskassans webbplats [Närståendepenning för anställda \(forsakringskassan.se\)](https://www.forsakringskassan.se/narstaendepenning)

Barn som närstående

Den fasta vårdkontakten ansvarar för att ta reda på om patienten har minderårigt barn. Ansvaret innefattar att säkerställa att barnet får adekvat stöd. Hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att särskilt uppmärksamma barn som anhöriga och tillse att de får information, råd och stöd. Om föräldern eller hälso- och sjukvården inte kan tillgodose barnets behov av råd och stöd ska barnet erbjudas hjälp att få kontakt med annan instans som kan vara stödgrupp, elevhälsa, socialtjänst eller någon ideell förening. Det är också viktigt att föräldern kan behöva hjälp i föräldrarollen. Patient- och stödorganisationer har också information och verksamhet som riktar sig till barn som anhöriga t.ex. www.naracancer.se, www.blodcancerforbundet.se och www.cancerfonden.se

Patientorganisationer

www.blodcancerforbundet.se

www.mpnvoice.org.uk

www.mpnresearchfoundation.org

Råd och stöd vid cancer

www.naracancer.se

www.cancerfonden.se



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se