

Myeloproliferativ neoplasi (MPN)

Nationellt vårdprogram

2025-06-10 Version 4.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning.....	8
 Kapitel 2	 10
Inledning.....	10
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	11
2.2.1 Förändringar som medför resursbesparing.....	11
2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	12
 Kapitel 3	 13
Mål med vårdprogrammet	13
 Kapitel 4	 14
Bakgrund och orsaker.....	14
4.1 Epidemiologi	14
4.2 Etiologi och överlevnad	15
4.2.1 Molekylärgenetik.....	15
4.2.2 JAK-2 CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential)	16
4.2.3 Ärftlighet och andra riskfaktorer.....	17
4.2.4 Överlevnad	17
 Kapitel 5	 18
Symtom och tidig utredning	18
5.1 Symtom och differentialdiagnoser	18
5.1.1 Polycytemia vera (PV).....	18
5.1.2 Essentiell trombocytemi (ET).....	19
5.1.3 Myelofibros (MF).....	19
5.1.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia (MPN-U)	19
5.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN.....	20
5.3 Symtom som bör föranleda remiss för utredning utanför SVF MPN.....	21
 Kapitel 6	 22
Diagnostik	22



6.1	Diagnos.....	22
6.1.1	Blodprov – rekommenderade analyser.....	22
6.1.2	Benmärg – rekommenderade analyser.....	23
6.2	Riskstratifiering.....	24
6.3	Diagnosbesked	24
Kapitel 7		26
Klassificering av MPN		26
7.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	26
7.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	26
7.3	Anamnestisk remissinformation.....	26
7.4	Klassificering av tumören	27
7.4.1	Polycytemia vera	27
7.4.2	Essentiell trombocytemi.....	28
7.4.3	Primär myelofibros.....	29
7.4.4	Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia.....	32
Kapitel 8		33
Multidisciplinär konferens		33
Kapitel 9		34
Behandling		34
9.1	Polycytemia vera (PV).....	34
9.1.1	Mål med behandling	34
9.1.2	Riskstratifiering och indikation för behandling.....	35
9.1.3	Flebotomi.....	35
9.1.4	Acetylsalicylsyra	36
9.1.5	Hydroxyurea	36
9.1.6	Interferon	37
9.1.7	Busulfan.....	37
9.1.8	Ruxolitinib	38
9.1.9	Skifte av behandling	38
9.1.10	Prevention vid hjärt-kärlsjukdom.....	38
9.2	Essentiell trombocytemi (ET).....	39
9.2.1	Mål med behandling	39
9.2.2	Riskstratifiering och indikation för behandling.....	40
9.2.3	Trombocytaggregationshämmande behandling.....	41
9.2.4	Cytoreduktion	41
9.2.5	Hydroxyurea	42
9.2.6	Interferon	42
9.2.7	Busulfan.....	43
9.2.8	Anagrelid	43
9.2.9	Prevention vid hjärt-kärlsjukdom.....	44

9.3	Prefibrotisk myelofibros (pre-MF)	44
9.4	Myelofibros (MF)	45
9.4.1	Mål med behandling	45
9.4.2	Prognostiska modeller för PMF och post-PV/post-ET MF	46
9.4.3	Övriga riskstratifieringssystem	50
9.4.4	Skattning av symtombörda	50
9.4.5	Behandling med JAK hämmare	50
9.4.6	Andra läkemedel vid myelofibros	52
9.4.7	Behandling av MF-associerad anemi	53
9.4.8	Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)	54
9.5	Oklassificerbar MPN (MPN-U)	55
Kapitel 10		57
Trombos och blödning vid MPN		57
10.1	Tromboembolism	57
10.1.1	Incidens och prevalens	57
10.1.2	Orsaker till ökad trombosrisk	57
10.1.3	JAK2 CHIP och trombosrisk	59
10.1.4	Venös tromboembolism	60
10.1.5	Levernära trombos	60
10.1.6	Sinustrombos	61
10.2	Blödning	62
10.2.1	Orsaker till ökad blödningsrisk	62
10.2.2	Åtgärder vid blödning	63
Kapitel 11		64
Speciella situationer		64
11.1	Elektiv kirurgi	64
11.2	Extramedullär blodbildning	64
11.3	Klåda	65
11.4	Graviditet	66
11.4.1	Allmänt om graviditet vid MPN	66
11.4.2	Cytoreduktion under graviditet	67
11.4.3	Övrig behandling	68
11.4.4	Övervakning under graviditet	68
11.4.5	Riskstratifiering	68
11.4.6	Behandling vid lågriskgraviditet	69
11.4.7	Behandling vid högriskgraviditet	69
11.4.8	Förlossningsanalogi	69
11.4.9	Amning	70
Kapitel 12		71
Leukemisk transformation (MPN Blastfas)		71



12.1	Behandling av MPN-BP	72
12.1.1	Hypometylerande behandling	72
12.1.2	Induktionsbehandling	73
12.1.3	Allogen stamcellstransplantation	73
12.1.4	Palliativ och understödjande behandling	75
Kapitel 13		76
Omvårdnad och rehabilitering		76
13.1	Kontaktsjuksköterska	76
13.2	Min vårdplan	76
13.3	Aktiva överlämningar	77
13.4	Cancerrehabilitering	77
13.5	Fatigue	77
13.6	Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter	78
13.6.1	Ångest och depression	78
Kapitel 14		79
Egenvård		79
14.1	Levnadsvanor	79
14.2	Nationella riktlinjer	79
14.3	Rökning	79
14.4	Komplementär och alternativ medicin	80
14.5	Fysisk aktivitet	80
14.6	Matvanor	80
14.6.1	Matvanor vid kardiovaskulära riskfaktorer	80
Kapitel 15		82
Palliativ vård och insatser		82
15.1	Palliativa behandlingar	82
15.2	Palliativa registret	83
15.3	Närståendepenning	83
Kapitel 16		85
Uppföljning		85
16.1	Mål med uppföljningen	85
16.2	Självrapportering av symtom	85

16.3	Förslag till uppföljningsintervall	86
16.3.1	MPN med nyinsatt cytoreduktiv behandling	86
16.3.2	Nydiagnostiserad PV med aktivt behov av flebotomi	86
16.3.3	Lågrisk PV	86
16.3.4	Lågrisk ET	87
16.3.5	PV och ET med cytoreduktiv behandling	87
16.3.6	Välkontrollerad PV utan regelbundet behov av flebotomi samt högrisk ET	87
16.3.7	MF	87
Kapitel 17		88
Nivåstrukturering		88
Kapitel 18		89
Uppföljning av cancervården		89
18.1	Nationellt kvalitetsregister för Myeloproliferativa neoplasier	89
18.2	Cancerregistret	90
Kapitel 19		91
Kvalitetsindikatorer och målnivåer		91
19.1	Kvalitetsindikatorer	91
Kapitel 20		92
Förslag på fördjupning		92
Kapitel 21		93
Vårdprogramgruppen		93
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	93
21.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	93
21.3	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	94
21.4	Jäv och andra bindningar	94
21.5	Vårdprogrammets förankring	95
Kapitel 22		97
Referenser		97
Bilaga 1		120
Kvalitetsdokument för patologi		120
Utskriftningsanvisningar och hantering av prover på laboratorium		120
Analys		120



Färgningar	120
Flödescytometrisk diagnostik.....	120
Information i remissens svarsdel.....	121
Blodutstryk:.....	121
Benmargssnitt:.....	121
Benmargsutstryk:.....	121
Resultat av immunfenotypning redovisas enligt särskilda rutiner	122
Vid utformning av svar bör man göra en sammanfattning av fynden och ange diagnos	122
SNOMED-koder för Hematopatologi	123
Kvalitetsarbete för patologin	126
Bilaga 2.....	127
Patientinformation vid MPN	127
Rökning	127
Fysisk aktivitet	127
Nutrition	128
Klåda	128
Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter.....	128
Självrapportering av symtom	129
Sociala aspekter	129
Närstående	129
Barn som närstående	130
Patientorganisationer.....	130
Råd och stöd vid cancer	130

KAPITEL 1

Sammanfattning

Myeloproliferativa neoplasier (MPN) är en grupp klonala blodsjukdomar som inkluderar polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET), myelofibros (MF) och oklassificerbar MPN (MPN-U). Dessa tillstånd karaktäriseras av en ökad proliferation av en eller flera myeloida cellinjer, vilket medför förhöjd risk för tromboemboliska händelser och i vissa fall leukemisk transformation.

I Sverige diagnosticeras årligen cirka 600 nya fall av MPN. Tillsammans utgör ET och PV cirka 75 % av fallen, medan MF och MPN-U är mindre vanliga. Medianåldern vid diagnos är över 65 år för samtliga MPN-diagnoser.

Diagnostiken baseras på blodprover, molekyllärgenetiska analyser och benmärgsbiopsi. Mutationer i *JAK2*, *CALR* och *MPL* är de vanligaste drivande genetiska förändringarna och fungerar som centrala biomarkörer. Vid frånvaro av dessa mutationer kan utvidgade genetiska analyser användas för att påvisa klonalitet. WHO:s kriterier och den internationella konsensusklassificeringen av myeloida neoplasier (ICC) från 2022 ligger till grund för de diagnostiska kriterierna.

Behandlingsstrategin anpassas efter sjukdomstyp och individuell riskprofil. Vid PV och ET är huvudmålet att förebygga tromboemboliska händelser. Standardbehandlingen för PV inkluderar flebotomi, lågdos acetylsalicylsyra (ASA) och, vid behov, cytoreduktiv behandling med hydroxyurea eller interferon. Behandling av ET styrs av trombocytantal och trombosrisk, där cytoreduktion övervägs vid högriskprofil. För MF fokuserar behandlingen på att lindra symtom, reducera splenomegali och fördröja sjukdomsprogression. JAK-hämmare kan användas i detta syfte. Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) är den enda potentiellt kurativa behandlingen och kan övervägas hos patienter med hög risk.

Riskstratifiering utgör en central del av handläggningen. För PV och ET beaktas framför allt ålder och tidigare tromboemboliska händelser. Vid MF används mer avancerade riskmodeller där även symtombörda och genetiska riskfaktorer ingår.



Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för utredning, riskstratifiering och behandling av MPN. Målet är att förbättra patienternas överlevnad och minska risken för komplikationer relaterade till sjukdomen.

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 cirka 600 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 2025-06-10. Beslut om implementering



tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Stockholm Gotland.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet:

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 överensstämja med det nya standardiserade vårdförloppet för MPN.

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

- Förstärkt och förtydligad rekommendation om användning av NGS myeloid panel vid utredning och reevaluering av MPN.
- Inklusion av MPL-mutation i rIPSET thrombosis score.
- Förstärkt rekommendation om riskstratifiering vid myelofibros.
- Vid myelofibros är JAK-hämmaren momelotinib godkänd för behandling av patienter med anemi, och ingår i läkemedelsförmånen för riskkategori intermediär-2 och hög.
- Ny underrubrik om JAK2 CHIP.
- Radioaktiv fosfor (P32) utgår som behandlingsalternativ då det inte längre är tillgängligt.

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

2.2.1 Förändringar som medför resursbesparing

Vårdprogrammet kan medföra en viss ökad kostnad för utförandet av NGS. Användandet av NGS kan dock i vissa fall innebära att diagnos kan avskrivas och därmed behovet av uppföljning. Patienter som över tid benämnts som

oklassificerbar MPN ges också möjlighet att klassificeras till specifik MPN entitet alternativt annan myeloid diagnos med då bättre möjligheter för anpassade behandlingsåtgärder.

2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. De guidelines som huvudsakligen legat som grund är NCCN och BSH guidelines. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.) (+)

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

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 neoplasi. 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 18 Uppföljning av cancervården](#) men även [Kapitel 19 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

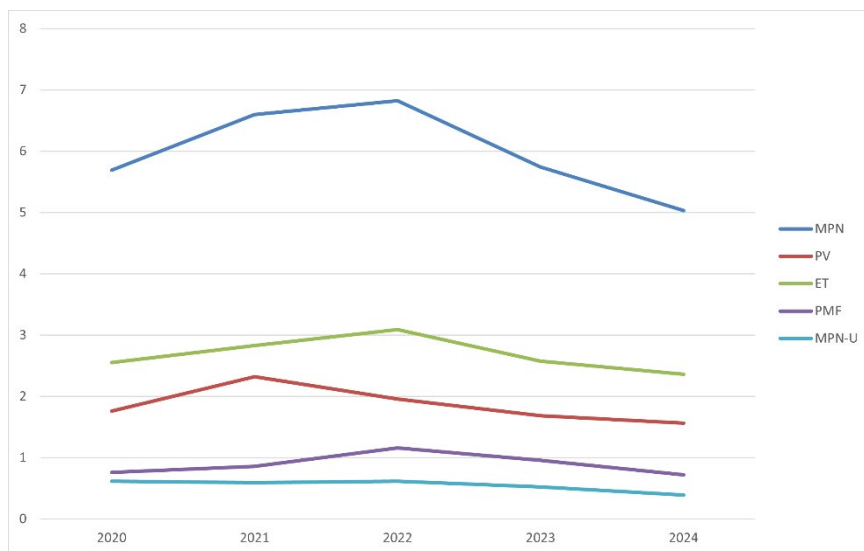
Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

I Sverige diagnostiseras varje år cirka 600 personer med en myeloproliferativ neoplasia [Sammanfattning av den interaktiva årsrapporten för 2023 - MPN-registret](#). Det motsvarar en incidens på cirka 6,0 fall per 100 000 personår. Incidensen för PV är 1,9, för ET cirka 2,7, för PMF 0,9 och för MPN-U 0,5, samtliga per 100 000 personår. Incidensen är stabil över tid, se figur 1.

PV är lika vanligt hos män som hos kvinnor. PMF något vanligare hos män, medan ET och MPN-U är något vanligare hos kvinnor. Ålder är en stark riskfaktor för att utveckla MPN. Medianåldern vid diagnos är 69 år vid ET, 70 vid PV och 72 vid PMF och MPN-U. [Cancercentrum.se - Nationellt kvalitetsregister för MPN](#)

Figur 1. Ålderstandardiserad incidens per 100 000 personår över tid, 2020-2024, totalt MPN och fördelat på subtyp.





Tabell 2. Incidens per 100 000 personår för MPN, per ålderskategori.

Ålder	Antal MPN-diagnoser 2020-2024	Ojusterad incidens-rat / 100 000 personår (95 % konfidensintervall)
<20	11	0,09 (0,05-0,16)
20-39	177	1,30 (1,12-1,51)
40-49	228	3,51 (3,08-4,00)
50-59	406	6,12 (5,55-6,75)
60-69	693	12,38 (11,49-13,34)
70-79	1233	24,33 (23,01-25,73)
≥ 80	722	24,99 (23,23-26,88)

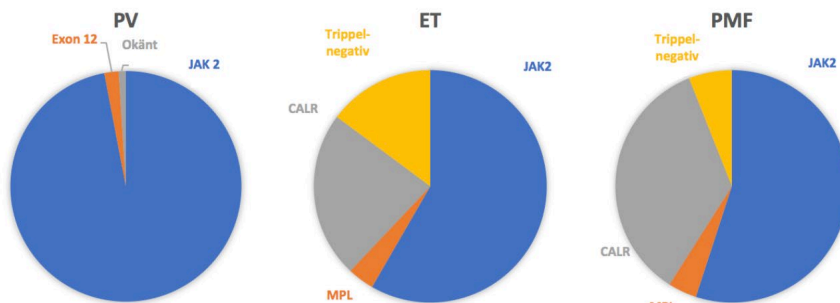
4.2 Etiologi och överlevnad

4.2.1 Molekylärgenetik

Idag finns kunskap om tre sjukdomsdrivande mutationer som samtliga är implementerade i diagnostik och har betydelse för prognos och trombosrisk. Mutationer i *JAK2* (*JAK2V617F* vanligast) upptäcktes först och förekommer hos cirka 94 % med PV, och hos 50–64 % med ET och PMF enligt registerdata ([interaktiv rapport MPN-registret](#), datauttag 2025-03). Mutationer i calreticulingenen (*CALR*) förekommer hos 20–35 % och *MPL* (*MPLW515L/K*) hos cirka 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 [3].

De sjukdomsdrivande mutationerna i dessa tre gener leder till en konstant aktivering i receptorerna för erythropoetin, 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 [4].

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



4.2.2 JAK-2 CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential)

CHIP definieras som närvaro av klonal hematopoes sekundär till en leukemogenisk mutation hos patient utan tecken på hematologiska maligniteter, inklusive frånvaro av dysplasi och cytopeni [5]. Det är konstaterat att *JAK2V617F*-mutationen, som är den mest frekventa CH-relaterad genmutationen bland *JAK2* mutationer, förekommer i 0,1-0,2 % av befolkningen utan myeloida maligniteter [6-8]. Först nyligen har man dock börjat undersöka implikationerna av denna CHIP och dess eventuella roll i ökad trombosbenägenhet. Även om de flesta författare definierar CHIP som VAF > 2 %, har studierna på *JAK2* mutationer inkluderat lägre nivåer utifrån de olika metodernas detektionsgränser. CHIP *JAK2V617F* är associerad med hög risk för både venös och arteriell trombos, var god se [kapitel 10 Trombos och Blödning](#).

Mekanismen är inte helt klarlagd, men autoimmunt och inflammatoriskt svar, verkar vara en viktig aspekt [9]. Huruvida denna risk är kliniskt signifikant och i vilka situationer är en obesvarad fråga. Att CHIP förekommer i ökad frekvens bland äldre individer och att förekomst av *JAK2* CHIP har visats vara associerad till rökning och högre alkoholkonsumtion [10] understryker att det föreligger en kombinerad effekt av flera riskfaktorer för denna riskökning. Samtidigt kan ökad incidens av CVD och VTE indikera att dessa patienter kommer att diagnostiseras med MPN senare, då man har sett ökad prevalens av vaskulära händelser hos patienter med MPN före det att diagnos ställs [6].

För närvarande finns det inte tillräckligt med evidens för att rekommendera åtgärder såsom primär profylax hos patienter med *JAK2* CHIP, var god se [kapitel Trombos och Blödning](#).



4.2.3 Ärftlighet och andra riskfaktorer

Etiologin bakom MPN är till största delen okänd. Att ha en förstegradssläkting med MPN ökar risken [11, 12] och familjär ansamling av fall förekommer men är ovanligt [13].

Nedärvda mutationer kan öka risken att drabbas, men ytterligare somatiska mutationer måste förvärfvas för att sjukdomen ska utvecklas [12]. 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 [14].

Autoimmun sjukdom, till exempel Crohns sjukdom, [15] eller högt BMI [16] 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 [17], vilket är tydligare visat hos kvinnor [18, 19]. Vad gäller yrkesexponering, kemisk exponering och övriga levnadsvanor finns få samstämmiga resultat, men exponering för bensen verkar kunna öka risken för att utveckla MPN [20].

4.2.4 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 [21]. Överlevnaden påverkas av såväl kliniska faktorer, till exempel förekomst av hjärt-kärlhändelser, som genetiska faktorer [22]. Sedan *JAK2*-hämmarnas introduktion år 2014 har sannolikt överlevnaden förbättrats vid PMF [23].

KAPITEL 5

Symtom och tidig utredning

5.1 Symtom och differentialdiagnoser

5.1.1 Polycytemia vera (PV)

Förhöjda blodvärden upptäcks ofta oväntat i samband med provtagning för annan sjukdom. Trötthet, sömnsvårigheter, huvudvärk, ansiktsrodnad, svettningar och stickningar i händer och fötter är symtom som kan ses hos dessa patienter. Klåda är ett vanligt förekommande symtom, och ofta triggas klådan av dusch eller bad (akvagen klåda [\[24\]](#)). En trombos kan vara första manifestationen av sjukdomen och så många som 1/3 av patienterna har haft trombos vid diagnos eller inom ett år innan diagnos. Blödningskomplikationer förekommer hos cirka 5 % av patienterna innan eller vid diagnos.

Vid fysisk undersökning har de flesta patienter normala undersökningsfynd, men rodnad i ansikte och ögon kan förekomma, liksom mjältförstoring. Utöver förhöjt Hb och EVF ses ofta leukocytos och trombocytos. Låga ferritinvärden är vanligt hos PV-patienter, eftersom tillgängligt järn förbrukas i den ökade blodproduktionen [\[25\]](#).

Andra tillstånd förutom polycytemia vera kan ge upphov till förhöjt Hb/EVF. Pseudopolycytemi är den vanligaste orsaken till förhöjt Hb/EVF och beror på minskad plasmavolym, EPO är hos dessa individer vanligen normalt eller lätt förhöjt. Sekundär polycytemi (förhöjda blodvärden till följd av ökad EPO-insöndring) ses hos individer med hjärt- eller lungsjukdom, sömnapné eller obesitas. Behandling med testosteron och bruk av anabola steroider kan också orsaka förhöjda blodvärden. SGLT-2-hämmare vid typ II diabetes och hjärtsvikt kan på samma sätt som vätskedrivande läkemedel ge ett förhöjt EVF.



5.1.2 Essentiell trombocytemi (ET)

Många patienter med ET är asymtomatiska vid diagnos, och de förhöjda trombocytnivåerna är ett bifynd vid provtagning av annan orsak. Symtom vid ET är bland annat huvudvärk, yrsel, värk i händer och fötter (erytromelalgi), trötthet, klåda och svettningar. Även vid ET ses vaskulära komplikationer i form av trombosor och blödningar, både i anslutning till och innan diagnos.

I status ses vanligen normala fynd, men mjältförstoring och tecken på störd mikrocirkulation på händer och fötter kan förekomma. Vid provtagning ses förutom persisterande trombocytos ofta förhöjt LPK.

Reaktiv trombocytos är den vanligaste orsaken till förhöjda trombocyter och ses vid infektiösa och inflammatoriska tillstånd, trauma, malignitet samt järnbrist. Eftersom ET är en relativt ovanlig sjukdom bör den primära utredningen inriktas på att utesluta reaktiv trombocytos.

5.1.3 Myelofibros (MF)

Myelofibros kan vid diagnos presentera sig med mycket varierande symtom och innefatta allt från uttalade cytopenier till markant proliferation. Anemi och allmänsymtom som svettningar, viktnedgång och uttalad trötthet är vanligt förekommande. Buksmärter och tidig mättnadskänsla på grund av splenomegali ses hos en del patienter. Prefibrotisk myelofibros har symtom som är snarlika de man ser vid ET. Som vid övriga MPN har patienter med MF en ökad risk för trombosor och blödningar.

Utöver anemi så har många MF-patienter vid diagnos både leukocytos och trombocytos. LD-stegring och vänsterförskjuten differentialräkning är fynd som stärker indikationen för utredning av MF.

5.1.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasi (MPN-U)

Symtomen vid MPN-U kan vara högst varierande, utöver symtom som vid andra MPN som klåda, trötthet och viktnedgång ses även hepatosplenomegali och atypiska trombosor (särskilt levernära trombosor). Diskret anemi, leukocytos och trombocytos är vanliga laboratoriefynd hos patienter med MPN-U [\[26\]](#).

Differentialdiagnostiskt kan det vara svårt att skilja MPN-U från andra MPN och även myelodysplastiskt syndrom (MDS).

5.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN

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

- Trombocyter (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 \(cancercentrum.se\)](https://www.kunskapsbanken.cancercentrum.se)



5.3 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 6

Diagnostik

6.1 Diagnos

Rekommendationer

- För MPN diagnos krävs blodstatus med differentialräkning, molekylärgenetisk analys på perifert blod samt benmärgsbiopsi.
- Vid välgrundad misstanke om PV bör analys avseende *JAK2* mutation genomföras.
- Vid välgrundad misstanke om ET eller MF bör analys av *JAK2V617F*, *CALR* och *MPLW515* sekventiellt, eller som paket genomföras.
- Vid gränsdragningssvårigheter mot andra myeloida maligniteter, vid svårklassificerbar sjukdom/MPN-U bör utvidgade genetiska analyser utföras (BCR/ABL, NGS-panel, kromosomodling beroende på klinisk kontext)
- NGS-panel kan vid särskilda tillstånd tex vid trippelnegativ ET användas för att bekräfta klonalitet.

6.1.1 Blodprov – rekommenderade analyser

6.1.1.1 Blodstatus med differentialräkning

Hb/EVF, LPK och TPK ger information om myeloproliferativ blodbild och om förändringar är isolerade eller multilinjära, se [5.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp MPN](#). Differentialräkning görs för att detektera omogna celler vilket kan ses vid mer avancerade MPN former samt vid andra hematologiska maligniteter.

6.1.1.2 Molekylärgenetik

Molekylärgenetiska analyser för *JAK2*, *CALR* och *MPL* analyseras i blod med riktad PCR alternativt NGS-panel. Riktade PCR analyser har i allmänhet en högre detektions känslighet jämfört med NGS. Då de drivande mutationerna vid MPN vanligen är exklusiva är det gängse att analysera förekomst av mutationer sekventiellt medan man vid NGS ofta analyserar mutationerna i ett paket.



- *Misstanke om PV: JAK2V617F, JAK2 exon 12*
Vid PV kan mutation i *JAK2V617F* påvisas hos 95–98 % av fallen. I fall negativa för *JAK2V617F*-mutation är majoriteten positiva för mutation i *JAK2* exon 12 [27, 28]. 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 erytropoetin eller lågt 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 molekyलगenetisk analys för dessa mutationer antingen utföras sekventiellt i prevalensordning eller utföras som ett paket.

Vid frånvaro av mutation i *JAK2*, *CALR* och *MPLW515*, och benmärgsbild förenlig med MPN kan molekyलगenetisk analys med myeloid NGS panel på perifert blod vara till diagnostisk hjälp för att befästa klonalitet.

6.1.1.3 Erytropoetin (EPO) i serum

S-EPO rekommenderas i utredningen av erythrocytos (se 6.2). Ett sub normalt S-EPO utgör ett minor-kriterium i WHO klassifikationen för PV. Vid misstanke om PV och negativ *JAK2V617F*-mutation stärker ett sub normalt S-EPO indikationen för vidare utredning avseende mutation i *JAK2* exon 12. Nivån på S-EPO kan även underlätta vid gränsdragningssvårigheter mellan *JAK2* positiv PV och ET. Emellertid bör man även ta hänsyn till att minst 15 % av patienterna med *JAK2*-muterad PV har ett EPO-värde i det normala intervallet [29].

6.1.2 Benmärg – rekommenderade analyser

6.1.2.1 Morfologi

Benmärgsbiopsi utgör basen i MPN diagnostiken och rekommenderas i samtliga fall även om PV diagnos formellt kan ställas utan benmärgsbiopsi. Förutom diagnostisk information ger benmärgsbiopsi även prognostisk information kring grad av fibros samt blastandel.

Benmärgsaspirat kompletterar benmärgsbiopsi och används främst för att bedöma eventuell dysplasi. Vid så kallad dry-tap eller vid okomplicerade fall av MPN kan aspiration utelämnas. I dessa situationer rekommenderas i stället att imprint-preparat tas från benmärgsbiopsi.

6.1.2.2 Övrig genetisk utredning

Genetisk analys på benmärg rekommenderas vid MF där allogen stamcellstransplantation övervägs, vid accelerad/blastfas MPN med aktiv behandlingsintention och vid dysplasier eller gränsdragningssvårigheter gentemot andra myeloida maligniteter. Vid dessa fall rekommenderas även full NGS-panel. NGS är också värdefull när det är svårt att ställa en specifik MPN-diagnos, såsom MPN-U eller vid svårigheter att fastslå en ET-diagnos vid trombocytos och trippelnegativitet. Vid differentialdiagnostiska överväganden avseende KML rekommenderas cytogenetisk undersökning och analys av BCR/ABL. Se även i övrigt avsnitt [6.2 Riskstratifiering](#) [30, 31] och [9.4.8 Allogen stamcellstransplantation \(allo-SCT\)](#).

6.2 Riskstratifiering

Vid PV och ET anger riskstratifieringen framför allt risken för hjärt-kärlhändelse, medan den vid MF anger förväntad överlevnad. Riskstratifieringen är vägledande för behandling och uppföljning.

Ålder, tidigare hjärt-kärlhändelse, och drivande mutation utgör de huvudsakliga riskfaktorerna vid PV och ET. Benmärgshämmande behandling rekommenderas vid högrisksjukdom och bör övervägas vid lågrisksjukdom med ökad risk för hjärt-kärlhändelse, se kapitel 10.

Vid MF baseras riskstratifieringen på allmänsymtom, blodvärden, ålder, cirkulerande blastandel och molekylärgenetiska fynd [32].

I utvalda fall där allogen stamcellstransplantation kan bli aktuellt ingår utvidgad molekylärgenetisk diagnostik av högriskmutationer, såsom ASXL1, EZH2, SRSF2 och IDH1/2 och U21F1Q157.

6.3 Diagnosbesked

Diagnosbesked, information och uppföljning vid PV, ET eller MF kan ställa särskilda krav som skiljer sig från andra maligna sjukdomar. Dessa tillstånd är kroniska och uppvisar 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 informationen fokusera på risken för hjärt-kärlsjukdom och hur denna risk kan minskas genom adekvat uppföljning och behandling.



Övriga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bör diskuteras, och patienten bör informeras om levnadsvanor som kan innebära en ytterligare förhöjd risk. Vid behov bör patienten erbjudas stöd för att förändra sina levnadsvanor med rökstopp eller viktnedgång.

Vid MF bör informationen även innefatta risken för leukemisk transformation. I de fall det är aktuellt bör möjligheten till allogen stamcellstransplantation nämnas som en framtida behandlingsstrategi.

Det rekommenderas att en närstående erbjuds möjlighet att närvara vid diagnosbeskedet, då det kan underlätta förståelse, informationsinhämtning och fortsatt stöd.

Diagnosspecifik patientinformation, inklusive broschyrer och kortfilmer, finns tillgänglig via Blodcancerförbundets webbplats <https://www.blodcancerforbundet.se/om-blodcancer/diagnosbroschyrer-om-behandlingar>.

KAPITEL 7

Klassificering av MPN

7.1 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 (fibrosgrad och blastfrekvens).

7.2 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 [33].

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

7.3 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.).

7.4 Klassificering av tumören

7.4.1 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 bär på 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 trilineär 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 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.

7.4.1.1 Post-PV myelofibros

Under senare stadier av PV minskar erytropoesen 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 (tårddroppsceller 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.

7.4.2 Essentiell trombocytemi

Essentiell trombocytemi (ET) är en kronisk myeloproliferativ neoplas 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 erytopoes; 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.

7.4.2.1 Post-ET myelofibros

I sällsynta fall kan så kallad post-ET myelofibros utvecklas. Mutationsstatus har rapporterats påverka tid till transformation, till myelofibros och transformationsfrekvensen [34, 35].

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. Leukoerytroblastos.

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, nattsvetteningar, oförklarad feber >37,5 °C.

7.4.3 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, leukoerytroblastos (omogna röda och vita blodkroppar i perifert blod), dakrocytos (tårddroppsceller 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.

7.4.3.1 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, hårcellsleukemi eller annan lymfoid neoplasi, 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.

7.4.3.2 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, härcellsleukemi eller annan lymfoid neoplasi, 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.

7.4.4 Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia

Diagnosen oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia (MPN-U) bör endast användas när samtliga förutsättningar för adekvat diagnostik är uppfyllda, det vill säga när all morfologisk, laboratoriemässig, molekylär och klinisk information föreligger. Den morfologiska bedömningen förutsätter en representativ benmärgsbiopsi. MPN-U är en uteslutningsdiagnos och bör reserveras för fall där fynden starkt talar för MPN, men där subklassificering enligt gällande kriterier inte är möjlig trots tillräckligt diagnostiskt underlag.

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

- Tidiga faser 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, såsom levernära trombos, kan hamna i denna grupp.
- Avancerade eller progredierande former av MPN med uttalad benmärgsfibros eller osteoskleros, där sekundära förändringar försvårar klassificering av den underliggande specifika entiteten.
- Kombinerade tillstånd där en MPN föreligger samtidigt med en annan neoplastisk eller inflammatorisk sjukdom i benmärgen, vilket 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 neoplasia, metastas eller toxisk (kronisk) myelopati.

4. Effekter sekundära till behandling, annan sjukdom eller naturlig progression av andra myeloiska neoplasier är uteslutna.



KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens

Slutgiltig diagnos av MPN, inklusive korrekt klassificering av entiteterna och riskstratifiering, innebär en sammanvägning av sjukhistoria (hjärt-kärlsjukdom och riskfaktorer), benmärgsmorfologi, molekylärgenetiska 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 9

Behandling

9.1 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 100 % respektive 50 % ökning LPK (vid utgångsvärde <10 resp >10), LPK >15 [36] 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 (++)

9.1.1 Mål med behandling

Behandling av PV syftar till att minska PV-relaterade symtom och minska risken för hjärt-kärlhändelser. Vid behandling av yngre patienter är även minskning av risken för transformation och förlängd överlevnad viktiga mål. 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 [37] och utgör en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlhändelser [38].



Vid cytoreduktiv behandling eftersträvas normalisering av LPK och TPK [39]. 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.

9.1.2 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 [40].

Utöver riskgrupp är leukocytos [41] samt de traditionella riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom, riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlhändelser vid PV.

Nyare risk-scores för överlevnad, vilka även inkluderar molekylära markörer (MIPPS-PV-score) har presenterats men används för nuvarande ej i klinisk praxis [42].

Alla PV-patienter bör behandlas med flebotomi och lågdos acetylsalicylsyra (ASA). Generellt bör cytoreduktiv behandling ges vid högrisksjukdom. Vid lågrisksjukdom rekommenderas behandling vid nedsatt tolerans för flebotomi som medför svårigheter att bibehålla EVF-mål (6 eller fler venesektio per år), PV-relaterade symtom inklusive symtomatisk mjälteförstoring, proliferativ sjukdomsbild med progressiv leukocytos (100 % ökning vid utgångsvärde <10 eller minst 50 % ökning vid utgångsvärde > 10), ihållande leukocytos med LPK > 15 och/eller TPK > 1 500 [36].

9.1.3 Flebotomi

I en randomiserad klinisk prövning [43] 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 $>0,55$ respektive >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.

9.1.4 Acetylsalicylsyra

Acetylsalicylsyra (ASA) är ett effektivt läkemedel mot mikrovaskulära symtom. Vidare har lågdos ASA i en randomiserad studie [36] 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 [44]. För patienter med samtidig indikation för antikoagulantibehandling rekommenderas i normalfallet enbart antikoagulantibehandling [45, 46] (++). För patienter med intolerans för ASA rekommenderas klopido­grel (+).

9.1.5 Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) är ett cyto­reduktivt läkemedel som kan förebygga hjärt-kärlhändelser vid PV [22, 47-49] och har dokumenterade långtidsdata [50]. HU är ett milt 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 [51]. Vidare har en svensk registerstudie inte kunnat påvisa ökad leukemirisk efter HU behandling [52].

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.



9.1.6 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 [53-55]. IFN-alfa kan effektivt minska PV-relaterade symtom [56] och förefaller skydda mot hjärt-kärlhändelser vid utvärdering i en studie som kombinerat effektmått [57]. Generellt är interferon den rekommenderade förstalinjebehandlingen för patienter under 60 år [2].

Ett nytt pegylerat IFN-alfa-preparat, ropeginterferon alfa-2b, har visat jämförbara resultat med hydroxyurea i en randomiserad fas 3-studie [58]. 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.

9.1.7 Busulfan

Busulfan givet intermittent i lågdos under cirka 4–6 veckor är en effektiv cytoreduktiv andra linjens behandling vid PV [59], 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.

9.1.8 Ruxolitinib

Ruxolitinib har i en randomiserad studie visat hematologisk, symtomlindrande och mjältminskande effekt hos patienter refraktära mot hydroxyurea [60]. 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 [61]. Nyare data visar förutom bättre komplett hematologisk respons och EFS även bättre molekylär respons av Ruxolitinib jämfört med BAT och ett samband mellan molekylär respons och EFS, PFS och OS [62].

Ruxolitinib saknar dock subvention vid PV och kan därför inte rekommenderas som första linjens behandling, men kan övervägas i speciella situationer såsom vid intolerans mot rekommenderade läkemedel eller svår klåda (se [Kapitel 11 Speciella situationer](#)).

9.1.9 Skifte av behandling

Vid otillräcklig effekt (resistens) mot primärbehandlingen eller vid intolerans är en byte av terapi indicerat. När det gäller hydroxyurea rekommenderas ett byte av terapi om otillräckligt svar föreligger vid en lägsta dos av 1,5 – 2 g/dag under minst 4 månader [63].

Ett byte av den cytoreduktiva behandlingen vid otillräcklig effekt bör övervägas vid:

- Ökning av leukocyntalet (minst 100 % ökning av leukocyntalet vid utgångsvärde <10 och minst 50 % ökning vid utgångsvärde >10).
- Ihållande leukocytos (>15, bekräftat efter 3 månader).
- TPK >1 000.
- Mikrocirkulationsstörningar under längre tid än 3 månader.
- Otillräcklig kontroll av hematokrit under underhållsfasen med venesection för att hålla hematokrit under 45 % (6 eller fler venesection per år).
- Symtomatisk eller progressiv splenomegali med ökning av mjältstorlek med 5 cm på 1 år.
- Allvarliga eller påfrestande symtom (till exempel ihållande klåda).
- Uppkomst av trombosor eller blödningar.

9.1.10 Prevention vid hjärt-kärlsjukdom

Hos patienter med PV bör riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom diabetes, hypertoni och hyperlipidemi vara välbehandlade samt följas upp regelbundet [64]. Rökstopp bör rekommenderas. Övriga levnadsvanor såsom hälsosam kost



och regelbunden fysisk aktivitet är också viktigt för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom, förbättra livskvaliteten och lindra symtom.

9.2 Essentiell trombocytemi (ET)

Rekommendationer

- Alla patienter bör riskkategoriseras enligt r-IPSET thrombosis för värdering av trombosrisk, *JAK2* och *MPL* har en högre trombosrisk än *CALR*.
- Lågdos ASA 75 mg 1-2 gånger per 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 r-IPSET thrombosis, 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. (++)

9.2.1 Mål med behandling

Ett viktigt mål 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 [65-68].

Det finns idag inga säkra bevis på hur behandling påverkar risken för transformation till myelofibros eller akut leukemi, men en förhoppning om att interferon har en sjukdomsmodifierande effekt. Risken för transformation är liten vid WHO-definierad ET. Ett, delvis framtida, mål är ett att förhindra eller fördröja progress, men där vi ännu saknar fullständig evidens.

Ett viktigt mål med uppföljningen är att identifiera patienter med progress till myelofibros eller transformation med blastökning. Vid sjunkande perifera värden, tillkomst av leukoerytroblastos, konstitutionella symtom, växande mjälte eller annat som föranleder en misstanke om progress bör förnyad

benmärgsundersökning inklusive NGS och cytogenetik göras. Fullständig genetik är särskilt viktigt hos patienter i transplantabel ålder.

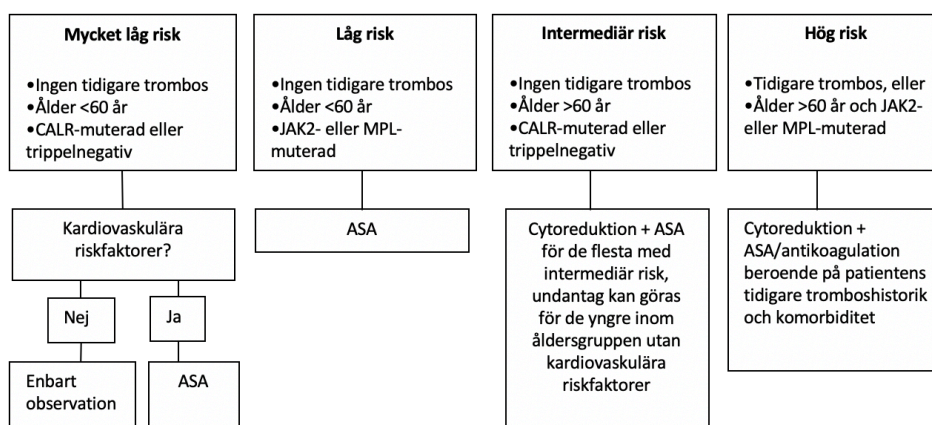
9.2.2 Riskstratifiering och indikation för behandling

Risken för trombos bedöms utifrån r-I IPSET thrombosis, International Prognostic Score for ET, där tidigare trombos, ålder över 60 år, *JAK2*-mutation utgör riskfaktorer för trombos vilket delar in patienterna i 4 riskkategorier: mycket låg, låg, intermediär och hög risk [69-72].

I figur 3 visas riskstratifiering anpassad från r-IPSET thrombosis och föreslagen behandling utifrån trombosrisk. *MPL* ingår inte i originalpublikationen för r-IPSET thrombosis, men går med en högre trombosrisk än vad som visats hos *CALR*-muterade, och bör således inte betraktas som väldigt låg risk eller intermediär risk. Att avstå från ASA har bara visats vara gynnsamt hos *CALR*-muterade [73-76].

Trippelnegativa patienter har som grupp en lägre risk för såväl trombos som fibrotisk transformation, men är en heterogen grupp, som inkluderar individer med och utan klonalt driven hematopoies, och hos en del av dessa patienter föreligger en osäkerhet kring hurvida dessa patienter har en myeloproliferativ neoplasia. Viss försiktighet rekommenderas därför med vad gäller val av cytoreduktiva läkemedel till dessa patienter [77].

Figur 3. Riskstratifiering från r-IPSET thrombosis och föreslagen behandling utifrån trombosrisk.



Även tidigare MPN-relaterad blödning eller ökad blödningsrisk på grund av extrem trombocytos (>cirka 1 500) utgör indikation för cytoreduktiv behandling. Proliferativ sjukdom eller mikrocirkulatoriska symtom som



huvudvärk eller erytromelalgi med otillräckligt svar på ASA kan också utgöra indikation för cytoreduktiv behandling [78].

Flera risk-stratifieringsmodeller finns för överlevnad vid ET; IPSET och Triple A, inkluderandes kliniska och lab-variabler, samt MIPPS-ET som även inkluderar molekyllära variabler. Gemensamt för dessa är att ålder väger tungt, och att behandling inte styrs efter dem, och de anses därför inte nödvändiga att använda kliniskt [42].

9.2.3 Trombocyttaggregationshämmande behandling

ASA i lågdos (75 mg 1-2 gånger per 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 [79-81]. 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 [81, 82].

Två-dosförfarande av låg-dos ASA jämfört med en-dosförfarande har hos ET-patienter i en randomiserad studie visats ge en signifikant och påtaglig sänkning av tromboxan A₂. Man såg också en signifikant minskning av mikrovaskulärt symtom, en icke-signifikant ökad trombosrisk (få events i båda grupperna) och icke-signifikant ökad blödningsrisk [83]. Två-dos förfarande kan därav övervägas för patienter med en högre trombotisk/kardiovaskulär risk samt vid mikrovaskulära symtom som inte svarar på en-dos förfarande.

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 [66, 84].

För ASA-intoleranta patienter rekommenderas klopido-rel (+).

9.2.4 Cytoreduktion

Om cytoreduktion är indicerat rekommenderas läkemedel enligt nedan i första hand. I randomiserade studier har hydroxyurea och pegylerat interferon visats vara likvärdigt avseende trombosrisk och komplett hematologiskt svar, histopatologiska svar är vanligare hos hydroxyureabehandlade, medan molekyllära svar var vanligare i interferongrupperna [85, 86].

Behandlingen bör styras mot ett normaliserat blodstatus (TPK <400 och normaliserat LPK), men bör balanseras mot tolerans. 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 [87]. Ruxolitinib har ingen plats i behandlingen av ET [88].

- 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.

9.2.5 Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) är det cytoreduktiva läkemedel som har störst evidens vid behandling av ET [89] då HU har visats kunna minska risken för hjärt-kärlhändelser [90].

HU är ett mildt cytostatikum, som har visats vara en säker och tolerabel behandling och en stor svensk registerstudie har inte påvisat ökad leukemiförekomst vid HU behandling [52]. 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.

9.2.6 Interferon

Det finns en lång behandlingstradition och positiv erfarenhet av IFN-alfa vid ET [91, 92]. IFN-alfa har inte visat någon ökad risk för leukemogenicitet eller teratogenicitet och ger en hög andel kliniska och molekylära remissioner [93]. 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 [94] vid PV och ET visar ingen skillnad i skydd mot tromboemboliska händelser eller sjukdomsprogress mellan HU och IFN-alfa. Median uppföljningstid i denna studie var dock kort, 81 veckor.



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 IFN och att övriga biverkningar är milda. Behandlingsavbrott bör övervägas vid tillkomst av depressiva besvär.

9.2.7 Busulfan

Busulfan är ett alkyliserande cytostatikum, med god cytoreduktiv effekt och som ofta tolereras väl av äldre patienter. Det har inte helt gått att utesluta att Busulfan är associerat med en högre transformations-frekvens till akut leukemi, men sannolikt inte. Busulfan används därför företrädesvis till biologiskt äldre patienter (>cirka 75 år). Toleransen är ofta god, och det rekommenderas därför i andra hand till äldre med intolerans eller resistens mot hydroxyurea [52, 95].

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 varje till varannan månad efter avslutad behandling.

9.2.8 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 [89, 96]. Risken för blödning är ökad vid samtidig användning av ASA. Något fler fall av progress till myelofibros har noterats [89, 97].

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

9.2.9 Prevention vid hjärt-kärlsjukdom

Hos patienter med ET bör riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom diabetes, hypertoni och hyperlipidemi vara välbehandlade samt följas upp regelbundet [64]. Rökstopp bör rekommenderas. Övriga levnadsvanor såsom hälsosamma matvanor och regelbunden fysisk aktivitet är också viktigt för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom, förbättra livskvaliteten och lindra symtom.

9.3 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 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 [84]. Vidare ses en ökad risk att transformera till MF och akut myelotisk leukemi (AML) jämfört med ET [98]. Långtidsprognosen vid pre-MF är trots detta i de allra flesta fall god.

Eftersom prospektiva behandlingsstudier saknas, baseras rekommendationerna på retrospektiva fallserier [99]. För asymtomatiska patienter rekommenderas observation. För symtomatiska patienter samt för patienter med kraftig myeloproliferativ sjukdomsbild rekommenderas cytoareduktiv behandling med pegylerat interferon eller hydroxyurea. IPSET score [69] kan användas för att prediktera trombotiska händelser vid pre-PMF [100] där ingående parametrar är ålder >60 år, kardiovaskulära riskfaktorer, tidigare trombos och *JAK2* mutation. Frånsett att patienter med pre-PMF tidigare inkluderats i behandlingsstudier 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.

Vid MF-liknande klinik med splenomegali och/eller anemi kan riskvärdering enligt IPSET ge vägledning. Vid symptomgivande splenomegali eller konstitutionella symtom kan ruxolitinib provas så som vid MF. I den ovanliga situationen med pre-PMF med högrisk kriterier enligt IPSET är medianöverlevnaden under 5 år jämförbar med överlevnaden vid högrisk MF



och i denna grupp bör allogen stamcellstranplantation övervägas som behandlingsval^[101] men i övriga fall är långtidsprognosen god och generellt bör allo-SCT enbart övervägas vid tecken till MF eller vid leukemisk transformation.

9.4 Myelofibros (MF)

Rekommendationer för prognosticering

- Riskstratifiering bör utföras på samtliga patienter med myelofibros.
- Validerade riskstratifieringsmodeller för prognostisering:
 - DIPSS: Vid diagnos och uppföljning (PMF)
 - MIPSS-70, MIPSS-70+ v2.0: För patienter ≤70 år (PMF)
 - MYSEC-PM: För post-PV och post-ET MF
- Dynamisk riskstratifiering rekommenderas vid förändring av sjukdomsbild eller behandlingssvar.

Rekommendationer för behandling

- Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer.

Lågrisk myelofibros:

- Asymtomatisk patient: Observation utan aktiv behandling.
- Symtomatisk patient
 - Ruxolitinib: Vid symtomgivande splenomegali och/eller konstitutionella symtom (++)
 - Pegylrat IFN-alfa: Vid proliferativ sjukdom och låg fibrosgrad (+).
 - Hydroxyurea: Vid proliferativ sjukdom för cytoreduktion.
 - Allogen SCT: Bör övervägas för intermediärrisk-1 med högriskkriterier (++)

Högrisk myelofibros:

- Allogen SCT: Rekommenderas om ålder och samsjuklighet tillåter. (+++)
- JAK-hämmare: Vid symtomgivande splenomegali och / eller konstitutionella symtom (++++).

9.4.1 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.

Patienter med diagnosticerad myelofibros bör i ett tidigt skede diskuteras med regional eller nationell expertis, och frågan om allogen stamcellstransplantation bör då lyftas.

Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer baserade på riskstratifiering och symtom.

9.4.2 Prognostiska modeller för PMF och post-PV/post-ET MF

Sjukdomsförloppet vid PMF och post-PV/post-ET myelofibros varierar betydligt mellan patienter. Därför rekommenderas att samtliga patienter med MF genomgår en riskstratifiering. Risknivån, i kombination med symtombild (eg. splenomegali och konstitutionella symtom) samt samsjuklighet, ligger till grund för prognos och stöd för behandlingsbeslut, inklusive ställningstagande till allo-SCT. Inga modeller kan dock för närvarande förutsäga vilka patienter som gynnas av specifika terapier. Regelbunden omvärdering av prognostiska faktorer rekommenderas, framför allt vid kliniska förändringar eller misstanke om sjukdomsprogression.

9.4.2.1 DIPSS

Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) är en central modell för riskstratifiering vid myelofibros och möjliggör en dynamisk bedömning av risknivå under hela sjukdomsförloppet [107]. DIPSS baseras på fem kliniska faktorer: ålder >65 år, hemoglobinnivå <100 g/L, leukocytvärde $\geq 25 \times 10^9/L$, cirkulerande blaster $\geq 1\%$ samt förekomst av konstitutionella symtom (feber, viktnedgång >10 % senaste 6 månaderna, nattliga svettningar, feber >37,5°C utan klar orsak). Hemoglobinnivå <100 g/L ges en högre viktning (2 poäng) jämfört med övriga faktorer (1 poäng vardera). Tabell 3.

En ytterligare vidareutveckling av DIPSS är DIPSS-plus, där tre tilläggfaktorer inkluderas: ogynnsam karyotyp, trombocytopeni (trombocytvärde <100 $\times 10^9/L$) och behov av erytrocyttransfusioner [102].

DIPSS delar in patienter i fyra riskkategorier: lågrisk, intermediärrisk-1, intermediärrisk-2 och högrisk. Medianöverlevnaden är betydligt kortare för patienter i högriskgruppen (18 månader för DIPSS) jämfört med lågriskgruppen (ej uppnådd medianöverlevnad för DIPSS). Tabell 4.

**Tabell 3. Prognostiska scoringsystemet DIPSS.**

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

Tabell 4. Riskscore och medianöverlevnad i månader.

Risikgrupp	DIPSS Antal riskpoäng	Median- överlevnad (år från diagnos
Lågrisk	0	Ej uppnådd
Intermediärrisk-1	1–2	14.2
Intermediärrisk-2	3–4	4
Högrisk	≥ 4	1.5

Länk till DIPSS: https://qxmd.com/calculate/calculator_187/dipss-prognosis-in-myelofibrosis. Riskscore och medelöverlevnad i månader.

9.4.2.2 MIPSS-70 och MIPSS-70+ Version 2.0

För patienter ≤ 70 år har mer avancerade riskmodeller utvecklats, MIPSS-70 (Mutation-Enhanced IPSS) och MIPSS-70+ v2.0. Dessa modeller inkluderar molekyllära och cytogenetiska faktorer och är särskilt användbara för att identifiera patienter som kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation. MIPSS-70 kombinerar kliniska faktorer, molekyllära faktorer inklusive inklusive mutationer i ”high molecular risk” (HMR) gener. MIPSS-70+ v2.0 är en vidareutvecklad version där cytogenetiska faktorer och nya viktningsjusteringar för vissa kliniska variabler har lagts till. MIPSS-70 delar in patienter i tre riskkategorier (låg, intermediär och hög), medan MIPSS-70+ v2.0 har fem riskgrupper (very low, low, intermediate, high och very high). Även här är skillnaderna i överlevnad mellan grupperna stora.

High Molecular Risk (HMR) mutationer definieras som mutationer i gener som är förknippade med sämre prognos och ökad risk för leukemisk transformation

och omfattar ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 och IDH2. Förekomsten av fler än en HMR-mutation är kopplad till en särskilt dålig prognos. Utöver dessa har mutationer i TP53, U2AF1, RUNX1, CBL, NRAS och KRAS visat sig påverka prognosen negativt. Cytogenetiska förändringar förekommer hos ungefär 40 % av MF patienterna. Förekomst av inv(3), -5/5q-, -7/7q- +8, 11q23 och 12p-, i(17q) samt komplex karyotyp (definierat som > 2 avvikelser i karyotypen) är kopplade till sämre överlevnad och högre risk för leukemisk transformation. *CALR*-mutationer är förknippade med en bättre prognos jämfört med *JAK2*- och *MPL*-mutationer, men detta fördelaktiga utfall är framför allt begränsat till typ 1 och typ 1-liknande mutationer.

Mutation-enhanced IPSS (MIPSS)	
Prognostisk variabel	Poäng
Hemoglobin <100 g/L	1
Leukocyter >25 x 10 ⁹ /L	2
Trombocyter <100 x 10 ⁹ /L	2
Cirkulerande blaster ≥2 %	1
Fibrosgrad ≥2 i benmärg	1
Konstitutionella symtom	1
<i>CALR</i> typ 1-omuterad genotyp	1
HMR mutationer: ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2	1
≥2 HMR mutationer	2

Riskgrupp	Poäng	Medianöverlevnad
Low	0–1	Ej uppnådd
Intermediate	2–4	6.3
High	≥5	3.1

Mutation and karyotype enhanced IPSS (MIPSS-70+ v2.0)	
Prognostisk variabel	Poäng
Svår anemi (Hemoglobin <80 g/L för kvinnor och <90 g/L för män)	2
Medelsvår anemi (Hemoglobin 80 - 99 g/L för kvinnor och 90-109 g/L för män)	1
Cirkulerande blaster ≥2 %	1
Konstitutionella symtom	2



Frånvaro av <i>CALR</i> typ 1 mutation	2
HMR mutationer: <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>U2AF1 Q157</i> or <i>IDH1/2</i>	2
≥2 HMR mutationer	3
Ofördelaktig karyotyp	3
Very-high-risk (VHR) karyotyp	4

Riskgrupp	Poäng	Medianöverlevnad (år)
Very low	0	Ej uppnådd
Low	1–2	16.4
Intermediate	3–4	7.7
High	5–8	4.1
Very high	≥9	1.8

Ett onlineverktyg för MIPSS-70 och MIPSS-70+ Version 2.0 finns på <http://www.mipss70score.it/>.

9.4.2.3 MYSEC-PM: Prognostisk modell för sekundär myelofibros.

För patienter med post-PV och post-ET myelofibros används MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to PV/ET Prognostic Model) för riskstratifiering. Modellen väger in kliniska och molekylära faktorer och identifierar fyra riskgrupper med signifikanta skillnader i överlevnad [103].

Myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM)	
Prognostisk variabel	Poäng
Ålder vid diagnos	0.15 x ålder
Hemoglobin <110 g/L	2
Cirkulerande blaster	2
Frånvaro av <i>CALR</i> typ 1 mutation	2
Trombocyter <150x10 ⁹ /L	1
Konstitutionella symtom	1

Riskgrupp	Poäng	Medianöverlevnad (år)
Low	<11	Ej uppnådd
Intermediate-1	11-13	9.3
Intermediate -2	14-16	4.4
High	>16	2.0

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

Länk till samtliga ovanstående riskmodeller finns att tillgå:

<https://pmfscorescalculator.com/>

9.4.3 Övriga riskstratifieringssystem

Andra prognostiska verktyg för MF inkluderar RR6-modellen och Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS). RR6-modellen förutsäger överlevnad vid behandling med ruxolitinib efter sex månader, baserat på förändringar i mjältstorlek, dosintensitet och transfusionsbehov [104]. MTSS är ett verktyg för att förutsäga överlevnad efter allo-HSCT och kombinerar faktorer såsom patientens ålder, hematologiska parametrar, molekyllära faktorer, fysisk status och grad av HLA-matchning [105].

9.4.4 Skattning av symtombörda

Ett flertal validerade verktyg har utvecklats för att objektivt mäta symtombördan vid MPN. De mest etablerade verktygen inkluderar MF Symptom Assessment Form (MF-SAF), MPN Symptom Assessment Form (MPN-SAF) och MPN-SAF Total Symptom Score (MPN-SAF TSS, även kallad MPN-10) [106, 107].

9.4.5 Behandling med JAK hämmare

9.4.5.1 Ruxolitinib

Ruxolitinib är en *JAK1/JAK2*-hämmare som verkar genom att hämma JAK/STAT-signaleringsvägen. Den är godkänd för behandling av primär eller sekundär myelofibros (post-PV MF och post-ET MF) och rekommenderas för patienter med intermediär-2 och högrisk MF. Ruxolitinib kan också övervägas vid symtomatisk splenomegali och/eller konstitutionella symtom hos patienter med intermediär-1 MF men saknar läkemedelssubvention för denna indikation.

Kliniska studier (COMFORT-1 och COMFORT-II) visar en signifikant minskning av mjältvolym och förbättring av symtom [108-110]. Långtidsdata indikerar förlängd överlevnad för patienter som behandlas med ruxolitinib [111], dock har evidensstyrkan ifrågasatts [2].

JUMP-studien som även inkluderat patienter med intermediärrisk-1 visar att denna riskgrupp har en jämförbar säkerhetsprofil och likvärdig effekt av ruxolitinib jämfört med hela studiepopulationen [110].



Startdosen av Ruxolitinib baseras på trombocytantal enligt FASS. Vid uttalad anemi bör en lägre initialdos övervägas. Dosen titreras sedan utifrån behandlingens effekt och tolerans. Behandlingseffekten på konstitutionella symtom kan ofta noteras inom dagar medan effekten på mjältstorleken kan dröja varför definitiv utvärdering av behandlingseffekten rekommenderas först efter 6 månader. Snabb utsättning av ruxolitinib bör undvikas då det kan leda till utsättningssymtom.

Hematologisk toxicitet i form av anemi och trombocytopeni är vanligt förekommande i tidigt skede av behandlingen, men kan i vissa fall förbättras över tid. Dosökning bör därför genomföras långsamt, med intervall om (2–)4 veckors. Det bör dock understrykas att för flertalet patienter kvarstår de initiala cytopenierna utan nämnvärd förbättring.

Ruxolitinib är associerad med en ökad risk för opportunistiska infektioner och virusreaktiveringar. Screening för hepatit B och C, samt HIV och i utvalda fall tuberkulos rekommenderas före behandlingsstart. Hos patienter med hög risk för herpes zoster-reaktivering kan antiviral profylax övervägas.

En ökad risk att utveckla hudcancer under behandling med ruxolitinib har rapporterats och då särskilt hudcancer av icke-melanomtyp. Den exakta mekanismen bakom denna risk är inte fullt klarlagd, men immunmodulerande effekter av JAK-hämning tros spela en roll [112-114]. Regelbunden bedömning av huden bör övervägas hos utvalda högriskpatienter, såsom de med en tidigare historia av hudcancer eller aktinisk keratos.

9.4.5.2 Fedratinib

Fedratinib är en selektiv *JAK2* hämmare godkänd för behandling av primär eller sekundär myelofibros vid intermediär-2 och hög risk.

I JAKARTA-studien visade fedratinib signifikant reduktion av mjältvolymen och förbättring av symtom hos patienter med MF [115, 116]. JAKARTA-2 visade även effektivitet hos patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib [117]. Läkemedelssubvention för denna indikation saknas dock.

Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas de första behandlingsveckorna att hantera vanligt förekommande gastrointestinala biverkningar som illamående och diarré. Tiaminnivån bör kontrolleras före behandlingsstart och regelbundet övervakas för ställningstagande till tiamintillskott för att förebygga Wernickes encefalopati. Vid misstanke om

brist, eller när regelbunden övervakning av nivåerna inte är möjlig, rekommenderas rutinmässig substitution med tiamin.

Försiktighet bör iakttas vid övergång från ruxolitinib till fedratinib för att undvika en utsättningsreaktion. Övergång mellan dessa läkemedel bör diskuteras med regionalt MPN-ansvarig hematolog.

Momelotinib

Momelotinib är en selektiv hämmare av *JAK1/2* och *ACVR1*, godkänd för behandling av primär eller sekundär myelofibros hos patienter som har måttlig till svår anemi. Läkemedlet ingår i läkemedelsförmånen för patienter med intermediär-2 eller högrisk myelofibros. Godkännandet baserades på resultat från fas III-studierna MOMENTUM [118], SIMPLIFY-1 [119] och SIMPLIFY-2 [120]. Genom att hämma ACVR1 minskar momelotinib uttrycket av hepcidin, vilket underlättar för erytropoesen och ger fördelar vid anemi.

Den rekommenderade startdosen är 200 mg dagligen, oberoende av trombocytvärdet. Momelotinib har i kliniska studier visats vara effektivt för att minska splenomegali och symtom relaterade till myelofibros, och kan övervägas för behandling av patienter med intermediär-II och högrisk myelofibros vid anemi.

9.4.6 Andra läkemedel vid myelofibros

9.4.6.1 Hydroxyurea

Hydroxyurea är en antimetabolit som verkar genom att hämma DNA-syntes. Läkemedlet är användbart i situationer där det primära målet med behandlingen är att kontrollera proliferativa blodvärden, ofta i de tidigare stadierna av sjukdomen. Vissa patienter med splenomegali och symptomgivans sjukdom kan dra nytta av behandlingen, men ihållande behandlingssvar är sällsynt. Behandlingen anpassas individuellt (0,5g/2d – 2g/d) baserat på patients blodvärden och tolerans. Läkemedelsinducerad anemi kan begränsa cytoareduktiv aktiv dos och regelbunden monitorering av blodvärden är nödvändig. HU kan kombineras med interferon-alfa och även ruxolitinib [121].

9.4.6.2 Interferon-alfa

Interferon-alfa (IFN-alfa) är en immunmodulerande behandling med dokumenterad effekt vid tidig myelofibros, särskilt hos patienter proliferativ blodbild och låg fibrosgrad [54, 122-127]. Kliniska studier visar att IFN-alfa



utöver att uppnå hematologisk kontroll även kan minska graden av benmärgsfibros, särskilt hos patienter med låg initial fibrosgrad [126, 127]. Behandlingsnyttan är emellertid begränsad hos patienter med mer avancerad fibros, där biverkningar ofta blir betydande.

I Sverige används primärt pegylerat interferon-alfa (peginterferon alfa-2a), som har en lång tradition som cytoreduktiv behandling vid myeloproliferativa sjukdomar, inklusive tidig myelofibros. Det är också det enda rekommenderade alternativet för gravida patienter, även om läkemedlet saknar en specifik indikation i FASS.

Peginterferon alfa-2a administreras subkutant, vanligen som en veckodos om 45 - 90 µg eller varannan vecka med en dos om 135 µg. Behandlingen bör påbörjas med låg dos och titreras baserat på klinisk respons och tolerans. Regelbunden monitorering av lever- och tyroideafunktionen är nödvändig. Efter att ett stabilt behandlingssvar har uppnåtts kan dosen ofta reduceras över tid för att minimera biverkningar.

Vanliga biverkningarna inkluderar influensaliknande symtom. Psykiatriska biverkningar, såsom depression, samt autoimmuna tillstånd kan uppstå och bör föranleda en omvärdering av fortsatt behandling. Hos patienter med anamnes på autoimmun sjukdom eller psykiatriska tillstånd bör särskild försiktighet iakttas vid insättning av behandlingen.

9.4.6.3 Trombocyttaggregationshämmare

Vid bakomliggande riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom eller etablerad hjärt-kärlsjukdom bör ASA ges iakttagande den ökade blödningsrisken som kan råda vid myelofibros. Dubbelterapi med ASA och antikoagulantia bör endast ges vid specifika behandlingsskäl för annan diagnos.

9.4.7 Behandling av MF-associerad anemi

Behandling av anemi vid MF rekommenderas vid hemoglobinnivåer <100 g/l, eller <110 g/l vid symtom [2]. Innan behandling påbörjas bör bakomliggande orsaker till anemi uteslutas, inklusive blödning, järn-, vitamin B12- och folatbrist samt hemolys.

Erytropeosstimulerande läkemedel (ESA), såsom rekombinant humant EPO och darbepoietin alfa, kan förbättra anemi hos patienter med MF. Faktorer som har visat sig vara associerade med en bättre behandlingsrespons är låga serum-EPO nivåer (<125 mU/L), mindre mjältstorlek och lågt behov av

erytrocyttransfusioner [128]. Rekommenderad startdosering för rekombinant humant EPO är 30 000 I.E. per vecka och för darbepoietin alfa 150–300 µg/vecka. ESA kan även kombineras med ruxolitinib [129].

Vid myelofibrosorsakad anemi kan kortikosteroider vara ett behandlingsalternativ men svaret är ofta kort [130].

Erytrocyttransfusioner är indicerade för att snabbt häva symtomgivande anemi eller vid terapisivikt på annan anemibehandling. Ett kroniskt transfusionsbehov är förknippat med dålig prognos och lägre livskvalitet [131].

Det finns för närvarande inga övertygande data som stödjer användning av keleringsbehandling vid MF [132]. Därför rekommenderas kelering endast för patienter som är kandidater för allo-SCT [133, 134].

9.4.7.1 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, 135–138]. 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 [139].

9.4.8 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 % [140, 141]. Från en svensk-norsk sammanställning av 139 patienter transplanterade 2009 - 2019 fann man en förbättrad överlevnad hos gruppen som blev transplanterade 2015-2019 (n=84) jämfört med 2009-2014 (n=55). Man fann en 3-årsöverlevnad på 81 % jämfört med 66 %.

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 [142].

Patienter med primär myelofibros och intermediär-2 eller högrisk enligt DIPSS eller högrisk enligt MIPSS70 eller MIPSS70 plus bör transplanteras förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter. På samma sätt bör även patienter med



sekundär myelofibros med intermediär2 eller högrisk enligt MYSEC-PM transplanteras [140, 141].

Man kan även använda DIPSS som en del av ett beslutsunderlag. Vid lägre riskscore får ett än mer individuellt ställningstagande göras där man kan väga in andra faktorer (10.4.10).

För att prediktera utfall av allo-SCT vid myelofibros kan Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) användas. Emellertid bygger data från retrospektiva jämförande studier som inte är validerade prospektivt [105, 143]. Patienter med intermediärrisk-1 PMF (DIPSS) eller intermediärrisk MIPPS 70 eller 70plus är potentiella kandidater för allogen stamcellstransplantation, förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter (MTSS låg risk), om följande föreligger:

- Refraktär, transfusionsberoende anemi
- > 2 % blaster i perifert blod
- Högriskcytogenetik enligt DIPSS-plus
- Trippelnegativ MF, det vill säga frånvaro av mutation i *JAK2*V617F, *CALR* och *MPL*
- ASXL1-mutation
- TP53

Beslutsprocessen bör diskuteras med den MPN-transplantationsansvariga i regionen.

Behandling med JAK-inhibitor rekommenderas inför transplantation hos patienter med konstitutionella symtom och/eller symtomatisk splenomegali [144]. Hos patienter med minskad mjältstorlekt vid behandling ses en minskad risk för återfall samt förbättrad överlevnad.

9.5 Oklassificerbar MPN (MPN-U)

Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasia (MPN-U) är en ovanlig subtyp av MPN som omfattar fall där de diagnostiska kriterierna för en specifik MPN-subtyp inte uppfylls eller som uppvisar egenskaper som överlappar med två eller flera subtyper [145, 146]. De flesta fall är positiva för *JAK2* V617F, *CALR* eller andra myeloida drivande mutationer.

Trombos, inklusive tromboser på atypiska lokaler såsom levernära tromboser, är en vanlig manifestation vid MPN-U och utgör inte sällan det första tecknet på sjukdomen före diagnos.

Historiskt har MPN-U utgjort cirka 10 % av de patienter som rapporterats i det nationella MPN-registret. Vid treårsuppföljning har cirka 45 % av dessa patienter omklassificerats till en specifik MPN-subtyp ([interaktiv rapport MPN](#)). För ett flertal av de inrapporterade patienterna saknas också tillräckligt diagnostiskt underlag, särskilt i form av benmärgsbiospi vilket är en nyckelkomponent i WHO:s kriterier för MPN-diagnostik. Avsaknaden av benmärgsbiospi gör att dessa fall inte uppfyller WHO-kriterierna för MPN-U.. Registervalidering har också visat att flera fall, som initialt klassificerats som MPN-U, uppfyller kriterier för myelodysplastisk/myeloproliferativ neoplasia (MDS/MPN).

Eftersom MPN-U är en ovanlig och heterogen subtyp föreslås följande diagnostiska förhållningssätt i syfte att förbättra klassificeringen:

- Överväg MDK alternativt kontakt med regional MPN-representant.
- NGS (myeloid panel rekommenderas vid negativ MPN-genetik (*JAK2*, *CALR* och *MPL*) eller vid förekomst av i benmärg dysplastiska drag i erytropoes och granulopoes, eller vid monocytos.
- Ett dynamiskt förhållningssätt vid uppföljning där diagnosen bör omvärderas vid förändringar i den kliniska bilden.

Det finns idag inga vedertagna riktlinjer för behandling av MPN-U och behandlingen bör därför individualiseras och särskilt beakta trombosrisk, proliferativ blodbild och konstitutionella symtom [147]. Vid misstanke om sjukdomsprogression bör ställning tas till förnyad diagnostisk utvärdering innefattande benmärgsbiospi, molekyllärgenetik och bedömning av mjältstorlek.



KAPITEL 10

Trombos och blödning vid MPN

10.1 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. (++)

10.1.1 Incidens och prevalens

Trombotiska händelser utgör de huvudsakliga orsakerna till mortalitet och morbiditet hos patienter med MPN [148]. Incidensen av arteriella och venösa trombosor är flera gånger högre hos MPN-patienter jämfört med normalbefolkningen och varierar mellan olika studier [149] (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 [150].

10.1.2 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 [151], 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 [152]. Det är också visat att typ av drivande mutation har betydelse, incidensen av trombos har i en studie visat sig vara cirka dubbelt så stor vid ET och PV med *JAK2* mutation jämfört med ET med *CALR* mutation. Det är också visat att *JAK2* VAF är associerat med risk för trombos efter diagnos [153]. 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. 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 [83].

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. I ARES studien randomiserades 242 patienter till lågdos ASA (100 mg) en gång dagligen vs. 2 gånger dagligen och följdes i 20 månader. Man kunde inte visa någon signifikant skillnad avseende blödning, men däremot var trombosfrekvensen lägre (0.8 vs 2.5 %) och även förekomsten av mikrovaskulära symtom, i den grupp som behandlades med ASA två gånger dagligen. Då studien är liten och har en kort uppföljningstid behövs fler studier för att rekommendera detta som allmän strategi, men kan övervägas i enskilda fall.

Även leukocyter från MPN patienter har visat sig vara preaktiverade [154-156] och leukocyter har visat sig vara en oberoende riskfaktor för trombos [157]. I en prospektiv PV-kohort fanns det en signifikant association mellan $LPK > 11 \times 10^9/L$ (HR, 2.35; 95 % CI, 1.598 - 3.465; $p < 0.0001$) och tromboembolism. Även när EVF hade korrigerats till $< 0,45$ fortsatt $LPK > 12 \times 10^9/L$ (HR, 1.95;



95 % CI, 1.066 - 3.554; $P = 0.0300$) vara signifikant associerad med trombos [158].

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 [159]. För yngre patienter kan övergång till cytoreduktion med interferon övervägas i lugnt skede.

10.1.3 JAK2 CHIP och trombosrisk

JAK2-mutationen vid klonal hematopoes av oklar potential (CHIP), särskilt *JAK2* V617F CHIP, är associerad med ökad risk för både venös och arteriell trombos.

I en stor observationsstudie från UK Biobank, var *JAK2* CHIP associerad med venös tromboembolism (VTE) (OR 6.58 (95 % CI 2.65-16.29). Denna association kvarstod även efter exkludering av individer med misstänkt eller verifierad MPN. Risken var dessutom högre än den som ses vid heterozygot faktor V Leiden (FVL) och protrombinmutationen PTG20201A [160].

En dansk studie från 2019 fann att prevalensen av *JAK2*-mutationer i en kohort om 19 958 individer var 3 % (613 individer varav 14 hade MPN). Risken för VTE var förhöjd hos individer oavsett förekomst av MPN [10].

I en annan studie screenades 54 000 patienter för *JAK2* och 120 hade VAF >2 %. Av dessa hade 29/120 ingen MPN diagnos, 51/120 hade MPN diagnos och 42/120 antogs ha MPN utifrån perifera blodvärden. Incidensen av VTE var 14,8 % för *JAK2* CHIP och 21 % för *JAK2* MPN, utan signifikant skillnad mellan grupperna. [161].

Vidare var *JAK2*-mutationer associerade med en 12-faldigt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (CVD) jämfört med individer utan mutation, samt högre risk än andra mutationer [162, 163]. I en stor analys av över 78 000 individer från flera prospektiva kohorter och studier kunde en tydlig association mellan *JAK2* CHIP och stroke, särskilt ischemisk stroke, påvisas [164]. I en annan studie var incidensen av CVD - inklusive akut koronart syndrom (AKS) och ischemisk stroke, jämförbar mellan individer med *JAK2* CHIP utan MPN och de med MPN (11 % vs. 12 %, $p = 0.92$, resp. 7.4 % vs. 5.8 %, $p = 0.78$) [161].

Sammanfattningsvis talar samlad evidens för att förekomst av *JAK2* mutationer, även i frånvaro av MPN eller annan myeloid malignitet, medför en ökad risk för både arteriella och venösa tromboemboliska händelser. Det saknas dock i dagsläget tillräckligt underlag för att generellt rekommendera primärprofylax eller andra specifika preventiva åtgärder hos individer med *JAK2* CHIP.

10.1.4 Venös tromboembolism

Lågmolekylärt heparin (LMH) och direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) har visat sig vara såväl effektiva som säkra vid cancer-associerad trombos i prospektiva studier och detta avspeglas i de rådande riktlinjerna [165-167]. Även om prospektiva studier på patienter med MPN saknas, så stödjer kliniska och retrospektiva data DOAKs effektivitet och säkerhet [168].

Oftast har antikoagulantibehandling hos patienter med MPN som drabbas av VTE inletts med LMH. Ökade data från studier på cancer-associerad trombos har dock visat att detta inte är nödvändigt vid alla fall och okomplicerade ambulatoriska patienter kan börja med DOAK direkt enligt doseringsanvisningarna. För patienter som börjar med LMH rekommenderas övergång till behandling med DOAK efter det akuta skedet. Warfarin kan övervägas vid svår njursvikt och är enda valet vid samtidig förekomst av mekanisk hjärklaff eller antifosfolipidsyndrom [169].

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 [46, 170] och då särskilt vid levernära trombos och sinustrombos [171]. Mot denna bakgrund bör behandling med antikoagulantia fortgå tills vidare om inte en klart utlösande och behandlingsbar bakomliggande orsak till hjärt-kärlhändelsen kan identifieras eller om den kumulativa blödningsrisken inte är högre än behandlingens nytta på sikt.

10.1.5 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 [172]. MPN-patienter med levernära trombos bär nästan alltid på *JAK2*V617F-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 [173]. Fall av



levernära trombos bör handläggas multidisciplinärt med gastroenterolog, kirurg och interventionell radiolog.

Även om tidigare riktlinjer rekommenderade att inleda antikoagulation med LMH [174], har retrospektiva data visat att DOAK har fördelar jämfört med LMH och AVK vid icke-cirrotisk levertrombos och kan därmed användas under hela behandlingstiden [175-177]. 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 [171].

Hos patienter med levernära trombos utan myeloproliferativ blodbild har hydroxyurea inte visat en sekundärpreventiv effekt [178] och värdet av cytoreduktiv behandling i denna situation är därför osäkert [179]. Resultaten från MPD-RC 111 studien [180] 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.

Återfallsrisken är hög [181], vilket motiverar tillsvidarebehandling med antikoagulantia i de flesta fall [171].

10.1.6 Sinustrombos

Sinustrombos är överrepresenterat hos MPN-patienter och förekommer företrädesvis hos *JAK2V617F*-positiva patienter, inte sällan med andra påvisbara trombofilifaktorer [182]. Dessa patienter bör behandlas med antikoagulantia. Studier på sinustrombos hos patienter med MPN saknas, men både prospektiva studier [183] och retrospektiva data har visat att DOAK är jämförbara med VKA gällande effektivitet och säkerhet [184]. Återfallsrisken är mycket hög vilket motiverar tillsvidarebehandling med antikoagulantia [182].

10.2 Blödning

Rekommendationer

- Vid blödning bör behandling med antikoagulantia och anagrelid sättas ut eller justeras.
- Vid samtidig trombocytos bör cytoreduktiv behandling inledas eller intensifieras. (++)
- För att minska blödningsrisken bör man vid elektiva operativa ingrepp inleda cytoreduktion 4 veckor innan för att uppnå trombocytantal $<400 \times 10^9$ och EVF <0.45

10.2.1 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 [185], behandling med antikoagulantia, trombocythämmare, anagrelid och esofagusvaricer till följd av levernära trombos [186]. Blödning förefaller något vanligare vid PMF, pre-PMF och ET än vid PV [187].

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 [36] 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 blödningsrisk 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 blödningssymtom som vid von Willebrands sjukdom. Förekomst av förvärvad von Willebrands (VWF) sjukdom (definierat som förvärvad brist avseende mängd eller funktion) har i fyra olika studier visat sig förvånansvärt hör (12 - 49 %). I de flesta fall leder cytoreduktion till normalisering av VWF aktivitet, men vid akuta blödningar kan behandling med tranexamsyra, desmopressin eller von Willebrandskoncentrat behöva ges. Rutinmässig provtagning avseende VWF nivåer (VWF:Gp1b och VWF:Ag) rekommenderas ej då det endast i undantagsfall analyseras akut och endast utförs på specialiserat koagulationslaboratorium (Karolinska sjukhuset,



Sahlgrenska och Malmö). Vid akuta svåra blödningar kan koagulationsjour vid något av dessa center kontaktas.

Även funktionella defekter hos trombocyterna själva som nedsatt granulafunktion och nedsatt uttryck av ytreceptorer har dokumenterats på trombocyter från MPN patienter [188].

Den vanligaste orsaken till blödning hos MPN patienter är sannolikt en kombination av förvärvad trombocytdysfunktion och insatt antikoagulantibehandling. Patienter som drabbas av venös tromboembolism medförande indikation för antikoagulantia 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 blödningsrisk.

10.2.2 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 hemostasen [189]. I svåra fall kan man överväga trombocytttransfusion trots trombocytemi [190] samt trombaferes för att överkomma funktionell von Willebrands sjukdom [191].

KAPITEL 11

Speciella situationer

11.1 Elektiv kirurgi

Rekommendationer

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

MPN-patienter löper en ökad risk för både trombos och blödning i samband med kirurgiska ingrepp [192]. 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. Evidens för timing för cytoreduktion saknas, ett förslag är att introducera hydroxyurea cirka 4 veckor före planerad kirurgi med mål att ha normaliserat blodstatus cirka 2 veckor före planerad kirurgi, och fortsätta minst en vecka efteråt [193].

11.2 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 [194].

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



11.3 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. (++)
- Benmärghämmande 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 benmärghämmande 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 [195]. En sammanställning av studier vid PV visar förekomst av klåda hos 5–70 % av patienterna [196]. Hos upp mot 15 % av patienterna beskrivs symtomet som outhärdligt och leder i många fall till påverkan på det sociala livet [196], [24]. Vid PV och ET kan klådan föregå MPN-diagnosen med flera år, medan MF-patienter oftare utvecklar symtomet under sjukdomens förlopp [195].

Klådan är ofta vattenutlöst men kan även induceras av svettning, snabb temperaturvariation, alkoholintag eller uppträda utan uppenbar trigger [196]. Symtomen utöver klåda beskrivs vanligen som stickande, kliande eller brännande känsla, utan några synliga förändringar på huden och involverar oftast stora delar av kroppen. Vattenutlöst klåda startar inom några minuter efter kontakt med vatten och har ofta en duration på 15-45 minuter. Varmare vatten tenderar att ge mer besvär vid PV och MF, medan vattentemperaturen vid ET verkar spela mindre roll [195].

Huruvida klåda indikerar svårighetsgrad vid MPN är svårvärderat. De fåtal studier som undersökt korrelationen mellan klåda, blodparametrar och tromboser är motsägelsefulla. En studie på PV-patienter visar att klåda korrelerade med minskad risk för arteriella tromboser, medan en annan visar ökad trombosrisk hos ET-patienter med klåda [197, 198].

Rekommendationer kring behandling av klåda bygger på små studier och fallrapporter. ASA och venesection har sällan effekt. Cytoareduktiva läkemedel har ofta en lindrande effekt, men i frånvaro av annan behandlingsindikation bör risk och nytta noggrant övervägas. Bäst effekt mot pruritus finns beskrivet för ruxolitinib, därefter interferon, och sist hydroxyurea [196, 199].

Antihistaminer prövas ofta, och kan ge viss men sällan tillräcklig lindring. Systemiska steroider rekommenderas inte pga tveksam effekt och långvarigt behandlingsbehov [24, 200].

Behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI, ffa paroxetin har visats ha god effekt [24, 200]. Omalizumab har i en mindre fallserie visats ha god effekt på MPN-relaterad klåda [201]. Fototerapi med ultraviolett B (UVB), eller psoralen med ultraviolett A (PUVA), har visat god effekt i mindre studier och fallrapporter [202, 203]. 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, och att risken för hudtumörer redan är ökad för patienter med MPN [204, 205].

11.4 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 cytoareduktiv 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.

11.4.1 Allmänt om graviditet vid MPN

15–20 % av patienterna med ET och PV är i fertil ålder [40, 206]. 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 mer 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 [207-211]. Den enda prospektiva studien av graviditet vid MPN visar betydligt bättre utfall [212].

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 [213, 214].

De råd som ges här är baserade på expert opinions och stöds av retrospektiva data [208, 211, 215, 216]. Det är således viktigt att beslut sker i samförstånd med patienten och göra en individuell bedömning av risker, behandling, uppföljning och planering.

11.4.2 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 [217, 218].

11.4.3 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 [\[209\]](#). 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) [\[186, 219\]](#). 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 [\[215\]](#).

11.4.4 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 [\[206\]](#). 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.

11.4.5 Riskstratifiering

En högre risk är associerad med graviditeten om ett eller flera av följande kriterier föreligger [\[134, 211\]](#). 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.

11.4.6 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 [[192](#), [216](#), [220](#)].

LMH i profylaxdos bör ges från förlossning och 6 veckor framåt [[221](#)]. ASA kan underlätta formation av placentacirkulation, därav är tidig start önskvärd [[134](#)].

Försiktighet med ASA rekommenderas hos i övrigt friska kvinnor utan MPN pga potentiella effekter på ductus arteriosus och risken för intracerebrala blödningar [[149](#)]. I de flesta internationella guidelines rekommenderas dock att ASA ges under hela graviditeten [[186](#)].

11.4.7 Behandling vid högriskgraviditet

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

Interferon bör ges genom hela graviditeten. Interferon startas med fördel inför planerad graviditet, målet är ett normaliserat blodstatus. Även LMH bör övervägas, särskilt till kvinnor med tidigare venös tromboembolism. Ett doseringsförslag är 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 trombosor eller andra påtagliga riskfaktorer för trombos [[206](#), [211](#), [222](#)].

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

11.4.8 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.

11.4.9 Amning

Små mängder interferon, även pegylerade former, passerar över i bröstmjölken men det perorala upptaget i en omogen tarm är tveksamt [[223](#), [224](#)]. Det finns i nuläget inte tillräckligt med säkerhetsdata vad gäller interferon-behandling under amning, men det finns inga data som talar för att det ska avrådas ifrån. Amning kan också ha positiva effekter, 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, fördelar och nackdelar bör övervägas [[225](#)].



KAPITEL 12

Leukemisk transformation (MPN Blastfas)

Rekommendationer

- Misstanke om transformation bekräftas med benmärgsprov, vid aktiv behandlingsintention rekommenderas även kromosomanalys och myeloid NGS-panel.
- För patienter som bedöms aktuella för allogen stamcellstransplantation bör utredning och sjukdomsmodifierande behandling planeras i samråd med transplantationsenhet.
- Vid hög ålder eller samsjuklighet bör övergång i palliativ vård övervägas tidigt.

Transformation till AML kallas i nya klassifikationer MPN blast-fas (MPN-BP) [226] och detta definieras av fynd av ≥ 20 % blaster i perifert blod eller benmärg. En övergångsfas kallad accelerad fas (MPN-AP) är även definierad innefattande en blastandel mellan 10 och 19 %.

Risken för transformation inom 10 år från diagnos rapporteras vara 2,3–7 % för PV, 5,8 % för pre-PMF och 10–20 % för MF [95, 227-231]. Risken för transformation är lägst för ET, <1 % på 10 år [231].

Transformation är associerad med högre ålder samt additiva cytogenetiska avvikelser och mutationer [227, 232-236] utöver de drivande mutationerna.

Behandling med P³² eller alkyliserande cytostatika ökar risken för transformation, liksom behandling med mer än ett cytoreduktivt läkemedel. Hydroxyureas (HU) leukemi-inducerande potential har diskuterats, men har inte kunnat bekräftas i registerstudier. Däremot har sekventiell användning av HU och busulfan visats innebära en hög risk för transformation [50-52, 227, 237, 238].

BP har betydligt sämre prognos än *de novo* AML [239] och median överlevnaden är de flesta material endast 3-5 månader [240].

12.1 Behandling av MPN-BP

Rekommendationer

- Patienter som inte kan genomgå allo-SCT:
 - Azacitidin monoterapi (++).
 - Azacitidin i kombination med ruxolitinib (++).
 - Azacitidin i kombination med venotoklax (++).
- För patienter där allo-SCT övervägs:
 - Utredning i samråd med transplantationsenhet.
 - Sjukdomsmodifierande behandling inför allo-SCT bör väljas med hänsyn till riskprofil och sjukdomens kliniska bild.

Generellt är MPN-BP förknippad med mycket dålig prognos [241] [242] och det är inte möjligt att uppnå långtidsöverlevnad med enbart cytostatika eller understödjande behandling. Bland selekterade patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) kan cirka en tredjedel bli långtidsöverlevare. För patienter med övergång i MPN-BP utan signifikant ko-morbiditet i transplantabel ålder är det därför viktigt att redan initialt överväga och utreda patienten för eventuell allo-SCT. I fall där allo-SCT inte bedöms vara aktuellt bör vården tidigt ha en palliativ inriktning med tanke på sjukdomens dåliga prognos.

12.1.1 Hypometylerande behandling

Hypometylerande behandling (HMA) med azacitidin (AZA) i monoterapi övervägs i första hand till patienter utan kurativ intention.

Behandlingsprincipen kommer från erfarenheter från behandling av högrisk-MDS och i Sverige ges behandlingen vanligen såsom AZA 100 mg/m² sc i 5 på varandra följande dagar. Behandlingen är väl tolererad även högre upp i åldrarna även om behandlingsintervallet ofta behöver ökas till 5-6 veckor vid MPN-BP. Kontrollerade studier saknas, i enarmade studier har en svarsfrekvens på upp till 38 % rapporterats med en medianöverlevnad på 8 månader, vilket är högre än vad som vanligen ses vid enbart understödjande behandling [243] men även betydligt lägre svarsfrekvens har rapporterats [242]. Post ET MPN-BP svarar generellt bättre på AZA jämfört med post-PV MPN-BP, och svar på behandlingen med återgång till kronisk MPN-fas förekommer



[244]. Det är sannolikt av värde att påbörja HMA behandling så tidigt som möjligt redan om patienten diagnosticeras i MPN-AP.

Fram för allt för patienter som transformerar från tidigare myelofibros har högre svarsfrekvens och längre överlevnad rapporterats med HMA i kombination med ruxolitinib. Denna kombination är särskilt lämplig vid samtidiga konstitutionella symtom eller splenomegali och doseringen av ruxolitinib vid kombinationsbehandling har vanligen varit 10 mg x 2 [245].

Flera icke kontrollerade studier har undersökt kombinationsbehandling med HMA och venetoklax. Studierna är generellt små och heterogena men det förefaller som att en högre svarsfrekvens kan uppnås med kombinationsbehandling jämfört med HMA i monoterapi. I det största publicerade materialet har en svarsfrekvens på 53 % uppnåtts med en medianöverlevnad på 7 månader [246]. Genomgående har långdragna cytopenier och hög incidens av neutropen feber rapporterats vid denna kombinationsbehandling vid MPN-BP. Det rekommenderas att som första behandling ge behandling som vid de novo AML med AZA 100 mg/m² sc i 5 dagar i kombination med venetoklax med upptrappning till 400 mg dagligen i 14 - 21 dagar. Följande cykler justeras utifrån behandlingssvar och toxicitet.

12.1.2 Induktionsbehandling

Konventionell induktionsbehandling med intravenösa cytostatika kombinationer såsom vid AML har begränsad effektivitet vid MPN-BP, har betydande toxicitet, är svåra att administrera polikliniskt och är illa tolererade hos äldre patienter. Rapporterad remissionsfrekvens efter induktionsbehandling ligger på 13–59 %. Tyvärr är remissionsdurationen generellt kort om man inte har möjlighet att gå vidare till allo-SCT och rapporterad medianöverlevnaden är enbart 3,9–7 månader [230, 242, 247, 248].

Då HMA baserad behandling kan ge likartad överlevnad på kort och medellång sikt med mindre toxicitet kan induktionsbehandling därför inte allmänt rekommenderas vid MPN-BP.

12.1.3 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) är den enda behandling som kan ge långtidsöverlevnad vid MPN-BP. I praktiken är det dock bara en mindre andel patienter som kan genomföra allo-SCT vilket innebär att publicerade uppföljningar efter allo-SCT utgörs av hårt selekterade patienter [230, 249]. Den största publicerade fallserien är från EBMT och här ingår över 600

patienter med en medianålder på 60 år som genomgått allo-SCT. Överlevnad efter 3 år är 36 % och efter 5 år 32 % [250], tyvärr ses ingen förbättring av resultaten för den senare tidsperioden i studien. Resultaten är i linje med data som är rapporterade från Sverige [251]. Behandlingsresultaten efter allo-SCT är således fortfarande relativt svaga och det är utifrån detta viktigt att selektera patienter i utredning inför allo-SCT för att kunna erbjuda en rimlig chans till sjukdomsfri långtidsöverlevnad i relation till den procedurrelaterade morbiditeten i anslutning till allo-SCT. I publicerade material har en mängd faktorer vilka är associerade med ett sämre utfall efter allo-SCT identifierats [240]. Återkommande faktorer som talar för sämre utfall efter allo-SCT är [240, 252].

- Komplex karyotyp
- Förekomst av TP53 mutation
- Bristande sjukdomskontroll efter förbehandling
- Samsjuklighet
- Ålder (>70 år)

Betydelsen av sjukdomsmodifierande behandling inför allo-SCT har inte studerats i kontrollerad form. Patienter som har ett tydligt behandlingssvar efter förbehandling, vilket inte nödvändigtvis innebär strikt remission enligt ELN riktlinjer utan även återgång till kronisk fas av MPN, har bättre prognos efter transplantation än patienter utan behandlingssvar. Däremot förefaller inte kvarvarande sjukdomsdrivande mutationer efter förbehandling korrelera till resultat efter allo-SCT [253].

I praktiken rekommenderas oftast sjukdomsmodifierande behandling i någon form inför och under utredning för allo-SCT. Även om jämförande studier saknas talar litteraturen för att ett liknande behandlingssvar kan uppnås med induktionsbehandling respektive AZA kombinerat med venetoklax. Här har HMA baserad behandling fördelar i form av lägre toxicitet, mindre behov av slutenvård och möjlighet att fortsätta med behandling även i en palliativ situation för den inte obetydliga andel patienter som kan förväntas utredas för allo-SCT men i slutänden inte kan bli aktuella. För yngre patienter med högproliferativ sjukdom kan sannolikt induktionsbehandling ha en plats. Då MPN-BP i högre andel än i *de novo* AML har en *IDH* mutation kan *IDH*-hämmande behandling på sikt bli ett sätt att uppnå bättre responsgrad inför allo-SCT [254, 255].



12.1.4 Palliativ och understödjande behandling

För en majoritet av patienter som utvecklar MPN-BP kan kurativ syftande behandling inte erbjudas. Förutom blodtransfusioner och annan understödjande behandling kan HMA behandling enligt ovan vara en väl tolererad palliativ behandling. Utöver detta kan hydroxyurea eller tioguanin prövas vid proliferativ sjukdom. Dessa behandlingar kan även kombineras med ruxolitinib vid samtidiga konstitutionella symtom eller splenomegali som vid HMA behandling. Vid aggressiv sjukdomsbild kan subcutant cytarabin i lågdos ha en plats.

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

13.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Varje patient bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska eller annan vårdkontakt med motsvarande funktion. Detta bör dokumenteras i patientens journal.

Syftet med kontaktsjuksköterskas funktion är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SoU 2009:11).

En nationell uppdragsbeskrivning finns för uppdraget. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/kontaktsjukskoeterska).

13.2 Min vårdplan

Alla personer som får en cancerdiagnos har rätt till en individuell vårdplan. Genom att arbeta med Min vårdplan kan vårdpersonalen se till att patienten får kvalitetssäkrad information och möjlighet till stöd genom hela vårdprocessen. De nationellt framtagna texterna innehåller information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård. Läs mer på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/min-vardplan).

Min vårdplan i cancervården är en icke diagnosspecifik Min vårdplan som kan användas för alla patienter med cancer. Den behöver dock anpassas individuellt och kompletteras med patientinformation gällande den specifika diagnosen, dess behandling och rehabilitering. Min vårdplan i cancervården finns digitalt via 1177.se. För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på cancercentrum.se.

Arbetet för att upprätta Min Vårdplan MPN pågår.



13.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående bör 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. Vid MPN gäller det vid flytt till annan region eller till primärvård vid övergång för palliativ vård.

13.4 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera 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.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om patienten behöver insatser på särskild eller avancerad nivå ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal. Patienten bör erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

13.5 Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid MPN. Vårdteamet bör uppmärksamma fatigue som ett symtom, och alltid undersöka om det finns en behandlingsbar orsak. Faktorer som övervikt och regelbunden användning av alkohol och tobak kan associeras med ökad fatigue [256]. Kvantifiering med till exempel

VAS/NRS eller bedömningsinstrumentet FSS, Fatigue Severity Scale, kan användas [257]. För mental fatigue kan MFS, [Mental Fatigue Scale](#) användas.

Fysisk aktivitet och träning är den intervention som är bäst vetenskapligt underbyggd [258], se avsnitt [14.5 Fysisk aktivitet](#).

13.6 Existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter

Det finns ingen enkel mall för vad psykosocialt stöd och behandling ska innehålla. Insatser måste bedömas utifrån individens specifika 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.

13.6.1 Ängest och depression

Ängest och depressionsdiagnostik hos kroniskt sjuka patienter kan vara komplicerat. Somatiska besvär som viktnedgång, 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 [256].

Det är viktigt att uppmärksamma och behandla depression då tillståndet sänker livskvalitet och förmåga till fysisk aktivitet. Bristande följsamhet i behandlingen är tre gånger vanligare vid depression [259]. Patienter med svårare depressionstillstånd bör remitteras till psykiatriker för bedömning och behandling.



KAPITEL 14

Egenvård

14.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna kan utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och [information om levnadsvanor i 1177 för vårdpersonal](#).

14.2 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer: [Ohälsosamma levnadsvanor](#) 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 2](#).

14.3 Rökning

Om patienten är rökare bör en kontaktsjuksköterska eller annan motsvarande vårdkontakt informera om rökningens negativa effekter och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [\[260-266\]](#). 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 [267].

14.4 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. För mer information, se cancercentrum.se.

14.5 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 är växande och antalet publikationer ökar [256, 268].

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.

14.6 Matvanor

Det finns hittills inga evidens för att kosten skulle kunna påverka risken av att utveckla MPN eller påverka prognos vid MPN. En amerikansk prospektiv studie, NUTRIENT Trial (NUTRitional Intervention among my Eloproliferative Neoplasms Trial) [269] har undersökt om medelhavskost kan ha en inverkan på symtombördan vid MPN [270].

14.6.1 Matvanor vid kardiovaskulära riskfaktorer

Patienter med MPN löper högre risk att drabbas av en trombotisk händelse, se avsnitt 10.1.1 Incidens och prevalens. Mat med högt kolesterolvärde ökar risken för kardiovaskulära komplikationer.



Hälsosamma matvanor minskar risken för hjärt- och kärlsjukdomar enligt forskning (www.hjart-lungfonden.se). För att minska risken för kardiovaskulära komplikationer bör varierade matvanor tillämpas. Det innebär en ökad mängd grönsaker, frukt och fullkorn, val av nyttiga matfetter, fisk- och skaldjur, minska intaget av rött kött och chark samt socker och salt (livsmedelverket.se)

KAPITEL 15

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 skraddarsys utifrån de nya förutsättningarna i nära samarbete mellan hematolog och patientens övriga patientansvariga läkare (PAL).

15.1 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 ofta väl tolererat [32, 196, 271].



Busulfantabletter kan även lösas upp i vatten för de patienter som har svårigheter att svälja tabletter. Det går även att ges i sond.

Vid stor symtombörda på grund av kraftigt förstörd mjälte eller konstitutionella symptom kan ruxolitinib vara att föredra då det kan ha snabb effekt [32]. 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 symptomgivande mjältförstoring 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 [138]. Effekten av behandlingen kan förväntas sitta i under några månader upp till ett år [138]. 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 [272].

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 symptomlindring och livskvalitet.

15.2 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.

15.3 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 16

Uppföljning

16.1 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. Hos yngre patienter måste man även värdera om sjukdomen har utvecklats så att en transplantationsindikation föreligger. 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.

16.2 Självrapportering av symtom

Både uppföljning av sjukdomsrelaterade symtom och patientens livskvalitet kan förbättras genom användandet av diagnosspecifika symtomvärderingsverktyg [273]. 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 [274]. MPN-10 finns i svensk översättning (MPN10.se). Symtomskattning med hjälp av MPN-10 är ett värdefullt verktyg vid uppföljning av MPN-patienter.

16.3 Förslag till uppföljningsintervall

Uppföljningen av MPN-patienter behöver individualiseras [275]. 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 [276] 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 [95, 277]. 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 [39].

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.

16.3.1 MPN med nyinsatt cytoreduktiv behandling

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

16.3.2 Nydiagnostiserad PV med aktivt behov av flebotomi

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

16.3.3 Lågrisk PV

Kontroll av blodstatus varje till varannan månad med tanke på flebotomibehov. Återbesök till läkare årligen och i samband med besök



kontroll av blodtryck mjältstorlek och eventuellt MPN-10. Ställningstagande till cytoreduktiv behandling baserat på flebotomifrekvens, symtom och grad av leukocytos. Se [Kapitel 9 Behandling](#).

16.3.4 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.

16.3.5 PV och ET med cytoreduktiv behandling

Kontroll blodstatus, elstatus, leverstatus varannan till var tredje månad. Om interferonbehandling kontroll thyroideastatus årligen. Läkargesök årligen och i samband med besök kontroll blodtryck, mjältstorlek och eventuellt MPN-10. Bedömning av pats cytoreduktiva behandling med avseende på effekt och eventuella biverkningar. Se [Kapitel 9 Behandling](#).

16.3.6 Välskontrollerad 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 tyreoideastatus. Återbesök till läkare årligen och i samband med besök kontroll av blodtryck, mjältstorlek och eventuellt MPN-10.

16.3.7 MF

Beroende på symtombörda, prognos och behandlingsintensitet, provtagning och läkargesök var 3–12:e månad. Se [Kapitel 9 Behandling](#).

KAPITEL 17

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 erytrocyter 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 18

Uppföljning av cancervården

18.1 Nationellt kvalitetsregister för Myeloproliferativa neoplasier

Det Nationella kvalitetsregistret för Myeloproliferativa neoplasier (MPN-registret) startades 2008 och var till en början ett delregister i Blodcancerregistret men är sedan 2024 ett fristående register som omfattar diagnoserna Polycytemia vera, Essentiell trombocytemi, Myelofibros, Prefibrotisk myelofibros, MPN-U, Kronisk eosinofil leukemi samt Kronisk neutrofil leukemi. Efter starten 2008 har en uppföljningsregistrering vart 3:e år införts från och med fall diagnosticerade under 2010. Rapporteringen sker elektroniskt till RCC:s INCA-databas alternativt via pappersformulär. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Data från registret presenteras i form av en interaktiv web-baserad rapport som uppdateras två gånger årligen (statistik.incanet.se/mpn/) samt i form av en årlig PDF-rapport som sammanfattar utvecklingen för registret ([Sammanfattning av den interaktiva årsrapporten](#)). MPN-registret har genomgått en större validering av diagnoserna Polycytemia Vera, Essentiell trombocytemi och Myelofibros och en valideringsrapport publicerades 2023 ([Valideringsrapport MPN-registret](#)). MPN-registrets uppbyggnad medger att cancerregistrering av MPN kompletteras med fördjupade data rörande diagnostik och behandling av MPN.

Huvudsakliga syften med MPN-registret är att;

- kartlägga hur MPN diagnoser ställs i Sverige.
- utvärdera följsamhet till Nationella vårdprogrammet för MPN.
- utgöra nationell databas till kliniska och epidemiologiska studier av MPN.
- beskriva komplikationer och överlevnad hos MPN patienter över tid.

18.2 Cancerregistret

Cancerregistret är sedan 1958 inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret som även omfattar förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancerregistret.på.cancercentrum.se).

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i det Nationella kvalitetsregistret för MPN, och såvida nya MPN fall rapporteras till kvalitetsregistret krävs inte separat canceranmälan till RCC.



KAPITEL 19

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

19.1 Kvalitetsindikatorer

I MPN-registret har särskilt viktiga kvalitetsindikatorer och målnivåer för MPN-vården tagits fram. Dessa indikatorer utgår från viktiga medicinska åtgärder vid utredning, behandling och uppföljning av MPN och har tagits fram tillsammans med Vårdprogramsggruppen för MPN. Dessa indikatorer följs kontinuerligt och måluppfyllelse över landets regioner rapporteras fortlöpande i både den interaktiva och tryckta rapporten från MPN-registret.

Kvalitetsindikatorer och målnivåer för MPN är:

- Andel fall registrerade inom 12 månader: >90 %.
- Andel fall där benmärgsbiopsi är diagnosgrundande >90 %.
- Andel PV patienter som erhåller antitrombotisk behandling >90 %.
- Andel högrisk PV patienter behandlade med cytoreduktion >90 %.
- Andel högrisk ET patienter behandlade med cytoreduktion >90 %.
- Andel PV patienter med EVF <0,45 tre år efter diagnos >80 %.
- Andel högrisk ET med TPK <400 x10⁹/L tre år efter diagnos >80 %.

KAPITEL 20

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, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Volyme 140, Number 11: Blood; 2022 [2025-01-31]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/11/1200/1921032/bloodbld2022015850c.pdf>.

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.

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 21

Vårdprogramgruppen

21.1 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.

21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Marie Lindgren, ordförande, regional representant, RCC Sydöst
specialist i internmedicin och hematologi, överläkare,
Medicinkliniken Länssjukhuset i Kalmar

Anna Ravn Landtblom, regional representant, RCC Stockholm Gotland
specialist i hematologi, ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Anneli Enblom Larsson, regional representant, RCC Norr
specialist i internmedicin och hematologi, överläkare kompetenscentrum för
internmedicin och geriatrik, Sunderby sjukhus, Luleå

Erik Ahlstrand, regional representant, RCC Uppsala Örebro
med. dr, överläkare, Medicinkliniken Universitetssjukhuset i Örebro,

Peter Johansson, regional representant, RCC Väst
docent, överläkare Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Stefan Scheduling, regional representant, RCC Syd
professor, överläkare, Hematologi/Onkologi/Strålningsfysik,
Skånes Universitetssjukhus Lund

Mats Ehinger, patolog, RCC Syd
docent, överläkare, Skånes Universitetssjukhus Lund, RCC Syd

Eva Zetterberg

specialistläkare i internmedicin, hematologi och koagulationssjukdomar,
överläkare VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes
Universitetssjukhus

Roza Chairati

docent/adj. lektor, specialistläkare i internmedicin, hematologi och
koagulationssjukdomar, bitr. överläkare, ME Hematologi, Tema Cancer,
Karolinska Universitetssjukhuset

Mats Engström

specialistläkare internmedicin och hematologi, överläkare, Internmedicin Caphio
S:t Görans sjukhus

Amanda Marin, representant för omvårdnad, RCC Sydöst
kontaktsjuksköterska Medicinkliniken Länssjukhuset i Kalmar

Ann Carlsson, representant för omvårdnad, RCC Sydöst
kontaktsjuksköterska Medicinkliniken Länssjukhuset i Kalmar

Christina Sved Abrahamsson, patient- och närståendeföreträdare

Lise-lott Eriksson, patient- och närståendeföreträdare

21.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Björn Andréasson

Anne-Christine Holm

Maria Liljeholm

21.4 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.



21.5 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 läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Region Dalarna
- Region Gävleborg
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Västra Götalandsregionen
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Norra sjukvårdsregionen
- NAC – Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel
- NAG för Cancergenomik och molekylär patologi
- Nationella primärvårdsrådet
- PNR RCC Väst
- RCC Väst
- RCC Prevention
- RPO Barn och ungdomars hälsa Stockholm Gotland
- Samordningsråd geriatrik VGR
- Svensk förening för Hematologi
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Sveriges arbetsterapeuter
- Svenska BMT-gruppen
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV

- Vårdprogramgrupp Cancerrehabilitering
- MAS MAR nätverket Göteborgsregionen

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.



KAPITEL 22

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. 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.
4. 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.
5. Marnell CS, Bick A, Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;161:98-105.
6. Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H, Hersby D, Bak M, Tetu J, et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):344-7.
7. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *British journal of haematology*. 2013;160(1):70-9.
8. Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Kofoed KF, Birgens HS. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica*. 2014;99(9):1448-55.
9. Fulvio G, Baldini C, Mosca M, di Paolo A, Bocci G, Palumbo GA, et al. Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative chronic neoplasms: is clonal hematopoiesis the main determinant of autoimmune and cardio-vascular manifestations? *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1254868.
10. Cordua S, Kjaer L, Skov V, Pallisgaard N, Hasselbalch HC, Ellervik C. Prevalence and phenotypes of JAK2 V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood*. 2019;134(5):469-79.
11. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm 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.
12. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680-92.
 13. Lim J, Ross DM, Brown AL, Scott HS, Hahn CN. Germline genetic variants that predispose to myeloproliferative neoplasms and hereditary myeloproliferative phenotypes. *Leukemia research*. 2024;146:107566.
 14. 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.
 15. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Bjorkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010;95(7):1216-20.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan 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.

24. 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.
25. Randrianarisoa RMF, Ramanandafy H, Mania A, Monjanel H, Trouillier S. Prevalence and diagnostic performance of iron deficiency in polycythemia. *Hematology*. 2023;28(1):2204621.
26. McLornan DP, Hargreaves R, Hernández-Boluda JC, Harrison CN. How I manage myeloproliferative neoplasm-unclassifiable: Practical approaches for 2022 and beyond. *British journal of haematology*. 2022;197(4):407-16.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2015;171(3):306-21.
31. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(9):915-25.
32. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018;93(12):1551-60.
33. 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.
34. 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.
35. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, Di Buduo CA, Milanesi C, Cavalloni C, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2016;30(2):431-8.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani 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.
42. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *British journal of haematology*. 2020;189(2):291-302.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3907-13.
51. 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.
52. 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.
53. Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. Pharmaceutical properties. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2008;4(3):173-82.
54. 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.
55. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri 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.
56. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990-8.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Vannucchi AM, Kiladjian 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.

61. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2019;98(5):1071-82.
62. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(19):3534-44.
63. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, Harrison C, Koschmieder S, Gisslinger H, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *The Lancet Haematology*. 2022;9(4):e301-e11.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Hoyheim B, Nakamura Y, White R. A BamHI-polymorphism is detected by a genomic p53-clone (pBHP53). *Nucleic Acids Res*. 1989;17(21):8898.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Yang E, Wang M, Wang Z, Li Y, Wang X, Ming J, et al. Comparison of the effects between MPL and JAK2V617F on thrombosis and peripheral

- blood cell counts in patients with essential thrombocythemia: a meta-analysis. *Annals of hematology*. 2021;100(11):2699-706.
74. Furuya C, Hashimoto Y, Morishita S, Inano T, Ochiai T, Shirane S, et al. MPL gene mutation is a possible risk factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia in Japan. *Hematology*. 2023;28(1):2229131.
 75. Abu-Zeinah G, Erdos K, Lee N, Lebbe A, Bouhali I, Khalid M, et al. Are thrombosis, progression, and survival in ET predictable? *Blood cancer journal*. 2024;14(1):103.
 76. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31.
 77. Tharakan S, Mascarenhas J, Tremblay D. Understanding triple negative myeloproliferative neoplasms: pathogenesis, clinical features, and management. *Leukemia & lymphoma*. 2024;65(2):158-67.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Rocca B, Tosetto A, Petrucci G, Rossi E, Betti S, Soldati D, et al. Long-term pharmacodynamic and clinical effects of twice- versus once-daily low-dose aspirin in essential thrombocythemia: The ARES trial. *American journal of hematology*. 2024;99(8):1462-74.
 84. 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.
 85. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs

- hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931-41.
86. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K, Werner L, Duke W, Laurore C, et al. Genomic profiling of a randomized trial of interferon- α vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood advances*. 2022;6(7):2107-19.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.

97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Rumi E, Rosti V, Delaini F, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129(24):3227-36.
102. 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.
103. 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.
104. Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood advances*. 2022;6(6):1855-64.
105. 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.
106. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian 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.
107. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118(2):401-8.

108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops 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.
112. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with myeloproliferative neoplasms treated with JAK inhibitors: A pooled analysis of clinical trial data *Blood*. 2019;134:2598-602.
113. Elliott MA, Tefferi A. Skin cancer in myelofibrosis and other myeloproliferative neoplasms: Role of ruxolitinib and disease biology. *Am J Hematol* 2017;92(1):1-8 2017.
114. Patel AB, Sabovich J, Burkart J, al. e. Dermatological complications of ruxolitinib and recommendations for monitoring. *Dermatol Pract Concept* 2022;12:e2022247. 2022.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2023;401(10373):269-80.
119. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(34):3844-50.
120. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2018;5(2):e73-e81.
 121. Pugliese N, Giordano C, Nappi D, Luciano L, Cerchione C, Annunziata M, et al. Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis. *Cancer medicine*. 2019;8(6):2802-9.
 122. 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.
 123. 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.
 124. 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.
 125. 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.
 126. 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.
 127. Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood*. 2011;117(24):6669-72.
 128. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Alvarez-Larrán A, Fox ML, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):407-14.
 129. 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.
 130. 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.

131. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *Hemasphere*. 2017;1(1):e1.
132. 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.
133. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-42.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Elliott MA, Tefferi A. Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review. *Blood Rev*. 1999;13(3):163-70.
140. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, Ditschkowski M, Gagemann N, Griesshammer M, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *The Lancet Haematology*. 2024;11(1):e62-e74.
141. Kröger N, Wolschke C, Gagemann N. How I treat transplant-eligible patients with myelofibrosis. *Blood*. 2023;142(20):1683-96.
142. 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.
143. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, Hu ZH, Ali H, Arcasoy MO, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood advances*. 2020;4(9):1965-73.
144. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, Wolschke C, Beelen D, Passweg J, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia*. 2021;35(12):3551-60.

145. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
146. Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Volume 140, Number 11: Blood; 2022 [2025-01-31]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/11/1200/1921032/bloodbld2022015850c.pdf>.
147. McLornan DP, Hargreaves R, Hernández-Boluda JC, Harrison CN. How I manage myeloproliferative neoplasm-unclassifiable: Practical approaches for 2022 and beyond. 2022;197(4):407-16.
148. 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.
149. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2019;45(6):604-11.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Brown R, Jasiakiewicz J, Greer V, Hindley A, McDowell K, Devlin E, et al. Association between JAK2(V617F) variable allele frequency and risk of thrombotic events in patients with myeloproliferative neoplasms. *Ir J Med Sci*. 2024.
154. 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.
155. 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.
156. Goette NP, Lev PR, Heller PG, Kornblihtt LI, Korin L, Molinas FC, et al. Monocyte IL-2Ralpha expression is associated with thrombosis and

- the JAK2V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. *Cytokine*. 2010;51(1):67-72.
157. 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.
 158. Gerds AT, Mesa R, Burke JM, Grunwald MR, Stein BL, Squier P, et al. Association between elevated white blood cell counts and thrombotic events in polycythemia vera: analysis from REVEAL. *Blood*. 2024;143(16):1646-55.
 159. 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.
 160. Zon RL, Sekar A, Clapham K, Oren O, Niroula A, Bick AG, et al. JAK2-mutant clonal hematopoiesis is associated with venous thromboembolism. *Blood*. 2024;144(20):2149-54.
 161. Grevet J, Leiva O, Hobbs G, How J. P1029: JAK2-CHIP IS ASSOCIATED WITH SIMILAR RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AS JAK2-MPN. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e8334975-n/a.
 162. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *The New England journal of medicine*. 2014;371(26):2488-98.
 163. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):111-21.
 164. Bhattacharya R, Zekavat SM, Haessler J, Fornage M, Raffield L, Uddin MM, et al. Clonal Hematopoiesis Is Associated With Higher Risk of Stroke. *Stroke*. 2022;53(3):788-97.
 165. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. *Blood advances*. 2021;5(7):1953.
 166. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(16):3063-71.
 167. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology*. 2024;205(1):71-87.
 168. Lee JY, Lee JH, Park W, Seo J, Kang M, Jung EH, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Managing Myeloproliferative Neoplasms Patients. *Cancer Res Treat*. 2024.
 169. 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.
170. 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.
 171. 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.
 172. 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.
 173. 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.
 174. 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.
 175. Li A, Zhang MC, Li P, Eshaghpour A, Li K, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of splanchnic vein thrombosis - A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2023;229:209-18.
 176. 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.
 177. 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.
 178. 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.
 179. 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.
 180. 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.
 181. 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.

182. 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.
183. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1457-65.
184. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke*. 2022;53(3):728-38.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythemia. *British journal of haematology*. 2005;128(3):275-90.
189. Spivak JL. The optimal management of polycythaemia vera. *British journal of haematology*. 2002;116(2):243-54.
190. Terasako K, Sasai S. Platelet transfusion for surgery in the presence of polycythemia vera. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998;42(2):270-1.
191. 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.
192. Barbui T, Finazzi G. Special issues in myeloproliferative neoplasms. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(1):28-35.
193. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2023;98(9):1465-87.
194. Tefferi A, Mesa RA, Nagarney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000;95(7):2226-33.
195. 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.

196. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *European journal of clinical investigation*. 2010;40(9):828-34.
197. 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.
198. 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.
199. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):88-99.
200. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood*. 2002;99(7):2627.
201. Ravn Landtblom A, Ungerstedt J, Hedlund A, Tobjasson M, Deneberg S, Jädersten M. Omalizumab alleviates pruritus in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2023;108(7):1968-71.
202. 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.
203. 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.
204. Bray P, Agrotis A, Bobik A. Transforming growth factor-beta and receptor tyrosine kinase-activating growth factors negatively regulate collagen genes in smooth muscle of hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31(4):986-94.
205. Brabrand M, Frederiksen H. Risks of Solid and Lymphoid Malignancies in Patients with Myeloproliferative Neoplasms: Clinical Implications. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10).
206. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(2):261-75, vii.
207. 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.
208. Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *American journal of hematology*. 2021;96(3):354-66.
209. 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.

210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *British journal of haematology*. 2020;189(4):625-34.
216. 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.
217. 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).
218. 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.
219. Bain BJ. *Blood cells [Elektronisk resurs] a practical guide*. Chichester, West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2014.
220. Gangat N, Singh A, Ilyas R, Loscocco GG, Elliott M, Begna K, et al. Aspirin therapy is associated with a lower risk of pregnancy loss in both JAK2- and CALR-mutated essential thrombocythemia-A Mayo Clinic study of 200 pregnancies. *American journal of hematology*. 2024;99(10):1862-9.
221. 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.
222. Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Blood*. 2024;143(9):777-85.
223. Interferon Alfa. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
224. Peginterferon Alfa. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.

225. Ware RE, Marahatta A, Ware JL, McElhinney K, Dong M, Vinks AA. Hydroxyurea Exposure in Lactation: a Pharmacokinetics Study (HELPS). *J Pediatr*. 2020.
226. 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.
227. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *The New England journal of medicine*. 2017;376(22):2168-81.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.

239. 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.
240. Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood cancer journal*. 2023;13(1):108.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. Shahin OA, Chifotides HT, Bose P, Masarova L, Verstovsek S. Accelerated Phase of Myeloproliferative Neoplasms. *Acta haematologica*. 2021;144(5):484-99.
246. Gangat N, Ilyas R, McCullough K, Begna KH, Al-Kali A, Patnaik MM, et al. Predictors of response to venetoclax plus hypomethylating agent therapy and survival in blastphase myeloproliferative neoplasm. *Haematologica*. 2023;108(5):1423-8.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. Ortí G, Gras L, Zinger N, Finazzi MC, Sockel K, Robin M, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant in patients diagnosed with blast phase of myeloproliferative neoplasms: A retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the

- European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American journal of hematology*. 2023;98(4):628-38.
251. 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.
 252. Mahdi D, Spiers J, Rampotas A, Polverelli N, McLornan DP. Updates on accelerated and blast phase myeloproliferative neoplasms: Are we making progress? *British journal of haematology*. 2023;203(2):169-81.
 253. Davidson MB, Kennedy JA, Capo-Chichi JM, Shi Y, Xu W, Cheung V, et al. Outcomes of intensive and nonintensive blast-reduction strategies in accelerated and blast-phase MPN. *Blood advances*. 2024;8(5):1281-94.
 254. Patel AA, Cahill K, Charnot-Katsikas A, Liu H, Gurbuxani S, Thirman M, et al. Clinical outcomes of IDH2-mutated advanced-phase Ph-negative myeloproliferative neoplasms treated with enasidenib. *British journal of haematology*. 2020;190(1):e48-e51.
 255. Chifotides HT, Masarova L, Alfayez M, Daver N, Alvarado Y, Jabbour E, et al. Outcome of patients with IDH1/2-mutated post-myeloproliferative neoplasm AML in the era of IDH inhibitors. *Blood advances*. 2020;4(21):5336-42.
 256. 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.
 257. CPUP. Fatigue Severity Scale: CPUP. Uppföljningsprogram för cerebrala pares [cited 2020 27 August]. Available from: <http://cpup.se/>.
 258. 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.
 259. 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.
 260. 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.
 261. 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.
 262. 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.

263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. Mendez Luque LF, Avelar-Barragan J, Nguyen H, Nguyen J, Soyfer EM, Liu J, et al. The NUTRIENT Trial (NUTRitional Intervention among myEloproliferative Neoplasms): Feasibility Phase. *medRxiv*. 2023.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian 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.



275. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian 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.
276. 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.
277. 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.

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 benmärgsprov. 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. Megakaryocyt-morfologi (andel i förhållande till cellhalt, distribution, cytologiskt utseende) beskrivs.
6. Fördelning av granulopoes och erytropoes kommenteras v.b.
7. Resultat av eventuellt gjort järnfärgning redovisas som positiv eller negativ.
8. Resultat av eventuellt gjort 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 mærgfrämmande 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.



SNOMED-koder för Hematopatologi

2022-01-14 WHO 2017

TOPOGRAFIKODER

Blod	0X
Benmärg	06
Mjälte	07
Lymfkörtel	08
Skelett	10
Thymus	98
Tonsill	61
Bröst	04

DIAGNOSKODER

M-KOD/D-KOD

MYELOPROLIFERATIVA NEOPLASIER

Kronisk myeloisk leukemi, <i>BCR-ABL 1</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
Myeloproliferativ neoplasi, oklassificerbar (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
Extracutant mastocytom	97401
Mastocytos UNS	97401

MYELOISK/LYMFATISK NEOPLASI MED EOSINOFILI OCH GEN-REARRANGEMANG

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

MYELOYDYSPLASTISK/MYELOPROLIFERATIVA NEOPLASIER

Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)	99453
Atypisk kronisk myeloisk leukemi (aKML), <i>BCR-ABL 1-neg</i>	98763
Juvenil myelomonocytleukemi (JMML)	99463
MDS/MPN med ringsideroblaster och trombocytyos (MDS/MPN-RS-T)	99823
Myelodysplastisk/myeloproliferativ neoplasi, oklassificerbar (MDS/MPN-U)	99753

MYELOYDYSPLASTISKT 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, oklassificerbar (MDS-U)	99893
Pediatriskt MDS	99853

MYELOISKA NEOPLASIER MED GERMLINE 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 återkommande genetiska avvikelser

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
AML med BCR-ABL1 (provisorisk entitet)	99123
AML med NPM1-mutation	98773
AML med bialleliska CEBPA-mutationer	98783
AML med RUNX1-mutation (provisorisk entitet)	98793
AML med myelodysplasirelaterade förändringar	98953
Terapielaterade 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 myelopoes (TAM)	98981
– AML associerad med Down syndrom	98983
Blastisk plasmacytoid dendritisk cellneoplasi	97273
Akuta leukemier med oklar linjetillhörighet	
– Akut odifferentierad leukemi (AUL)	98013
– Akut leukemi med blandad fenotyp med t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	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 (benmärg)	
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
Epstein-Barr virus	E32210
Fagocyterande makrofager	65910
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 mognadsrubbnig	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
Pure red cell anemi (erytroblastopeni)	D40400
Remission	F02112
Sekundär polycytemi	77700
Sickle cell anemi	D41450
Sfärocytos	78330
Thalassemi UNS	D41600
Trombocytopeni UNS	59100
Trombocytos	77600
Trombotiskt trombocytopen purpura	D45480
Tuberkulos	D01880

Kvalitetsarbete för patologin

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



BILAGA 2

Patientinformation vid MPN

Du som patient skall erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska eller annan vårdkontakt med motsvarande funktion 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. Arbetet för att upprätta Min Vårdplan MPN pågår.

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 aktiva 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 matvanor 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 specifika 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 symtom som ger misstanke om ångest och nedstämdhet bör genomgå en fördjupad bedömning då diagnostik av ångestillstånd och depression hos kroniskt sjuka patienter kan vara komplicerad. Somatiska besvär som vikttnedgång, 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 symtom

Uppföljning av dina sjukdomsrelaterade symtom och din livskvalitet kan förbättras genom användandet av diagnosspecifika symtomvärderingsverktyg. För MPN finns ett validerat, enkelt och tillförlitligt symtomvärderingsverktyg 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 ([MPN10.se](https://www.mpn10.se)). Symtomskattning med hjälp av MPN-10 rekommenderas i uppföljning av MPN patienter.

Symtomen och besvären 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, och www.cancerfonden.se

Patientorganisationer

www.blodcancerforbundet.se

<https://blodcancerforum.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