Essentiel trombocytose

– Indeholdende sygdomsområde og procedure/behandlingsmodalitet

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
5. marts 2025 (DSKMS)
Administrativ godkendelse
14. marts 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 14. marts 2026

INDEKSERING
DSKMS, ET, essentiel trombocytose, behandling.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Screening og diagnostik 2
Behandling af ET 2
Rehabilitering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 6
Screening og diagnostik 6
Behandling af ET 8
Rehabilitering 16
4. Referencer 17
5. Metode 20
6. Monitorering 21
7. Bilag 21
8. Om denne kliniske retningslinje 22

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. **Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter bør henvises til hæmatologisk udredning (1) (C)**

2. **Ved begrundet mistanke om essentiel trombocytose (ET) skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (1) (C)**

3. **ET- diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition" (A)**

Behandling af ET

4. **Indtil endelig konfirmation af ET-diagnosen med påvisning af *JAK2*, *CALR* eller *MPL*-mutation og/eller morfologisk vurdering af knoglemarv, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med hydroxyurea eller anagrelid for at reducere det forhøjede trombocyttal (B)**

5. **Når diagnosen ET er bekræftet, skal der som udgangspunkt indledes behandling med acetylsalicylsyre (ASA) ved *JAK2*- eller *MPL*-positivitet – og fravær af ekstrem trombocytose. Spørgsmålet om cytoreduktiv behandling er individuel og afhænger af risikogruppe og symptombyrde. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved acetylsalicylsyre og cytoreduktion (A)**

6. **Ved meget høje trombocyttal (>1500) og særligt ved tegn til hæmoragisk diatese undlades ASA indtil trombocyttallet er bragt <1000 (-1200) grundet risiko for paradoks blødning ved erhvervet von willebrand faktor-mangel (D)**

7. **Valget af cytoreduktiv behandlingsmodalitet drøftes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)**

8. **I starten af behandling bør patienten kontrolleres hver 2. uge de første 8 uger med standard hæmatologiske kvantiteter, og afhængig af de enkelte cytoreduktive stoffer markører for nyre- og leverfunktion (B)**

9. **Behandlingen skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser kan overvejes ved hæmatologisk og molekylærbiologisk respons ved interferon (D)**

10. **Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til publicerede konsensus-retningslinjer for hæmatologisk respons fra 2009 (2). Begreberne molekylær- og histologisk remission indgår ikke den daglige responsvurdering, men i kliniske forsøg. Opdaterede rekommandationer omfatter ligeledes vurdering af livskvalitet i responskriterier, men disse er ej heller fuldt implementeret i klinikken (3) (D)**

11. **Man bør optimere og minimere øvrige risikofaktorer for trombotiske komplikationer forud for - og løbende under - behandlingen, herunder særligt kardiovaskulære (blodtryk, kolesterol etc.) (D)**

12. **Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved ET (D)**

Rehabilitering

13. **I lyset af, at ET kræver livslang behandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområder (D)**

14. **Vedvarende bivirkninger og mulige senfølger til cytoreduktiv behandling bør drøftes med jævne mellemrum med patienten (D)**

15. **Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)**

2. Introduktion

Essentiel trombocytose (ET) tilhører de philadelphiakromosom-negative, kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN) sammen med polycythemia vera (PV) og primær myelofibrose (PMF). Sygdommen defineres i henhold til WHO-kriterier (4).

ET er morfologisk defineret ved hyperplasi af megakaryocytter i knoglemarv og isoleret overproduktion af trombocytter (blodplader). Patienter med ET har - særligt ubehandlet - øget risiko for både arterielle og venøse tromboser, men kan også have abnorm blødningstendens, specielt ved ekstrem trombocytose (5). Ved diagnostisk udredning påvises *JAK2*V617F-mutation (*JAK2*) (6-8), mutation i exon 9 i Calreticulin-genet (*CALR*) (9, 10) eller mutation i *myeloproliferative leukemia virus oncogene* (11) (*MPL*)-genet hos 85%-90% af patienterne. ET-populationen er således i modsætning til PV-patienter molekylært en heterogen sygdomsgruppe hvor relativ stor vægt lægges på den morfologiske vurdering på diagnosetidspunktet- og hvor grundig udredning af sekundære årsager til trombocytose er vigtig [2].

Median alder ved diagnose er 68 år og incidensen er ca. 2-3/100.000 årligt – incidensen stiger med alderen – og ET er meget sjælden i barndommen (12). Som følge af den meget lange overlevelse er prævalensen væsentligt højere.

Mange tilfælde af ET bliver opdaget tilfældigt ved blodprøvetagning for andre tilstande og patienterne er således asymptomatiske. Symptomer på ET kan spænde fra diffuse gener som træthed, hovedpine, svimmelhed, synsforstyrrelser og åndenød til mere konkrete klager som de såkaldte mikro-cirkulatoriske gener med røde, varme og smertefulde hænder og fødder, nogle gange med digital iskæmi (kaldet erythromelalgi). Livskvalitet på diagnosetidspunktet hos patienter med ET er evalueret i talrige studier, og træthed er rapporteret som et af de mest almindelige symptomer hos disse patienter (13).

Et frygtet symptom på ET – som retteligt må betegnes en komplikation - er tromboembolisk sygdom, og sjældnere blødningstendens. En anselig andel af ET-patienter har således - eller har haft - trombohæmoragisk sygdom på diagnosetidspunktet - hyppigst patienter med *JAK2*-mutation (14). ET er forbundet med lang overlevelse, der i senere opgørelser dog er reduceret i forhold til baggrundsbefolkningen (15). Progression til post-ET myelofibrose og sekundær leukæmi er sjældne, men alvorlige komplikationer, der i retrospektive opgørelser er estimeret til 0.8-4.9% efter 10 år og 4-11% efter 15 år for post-ET MF og 0.7-3% efter 10 år og 2.1-5.3% efter 15 år for post-ET AML (15, 16).

Denne retningslinje omfatter ikke udredning eller behandling af sekundær trombocytose – ej heller behandling af ET i transformationsfase, såkaldt accelereret fase. Patienter med ET skal om muligt tilbydes at deltage i tilgængelige videnskabelige forsøg.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Formålet med denne behandlingsvejledning er at angive anbefalinger om udredning af ET samt ikke – medicinsk som medicinsk trombocytfunktionshæmmende - og cytoreduktiv behandling af ET.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje omhandler behandling af voksne patienter (>18 år) med ET.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Retningslinjen vil til daglig oftest anvendes af sygehuslæger med ansvaret for behandling af MPN-patienter.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter bør henvises til hæmatologisk udredning (1) (C)**

2. **Ved begrundet mistanke om essentiel trombocytose (ET) skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, evt. knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (1) (C)**

3. **ET- diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition" (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med uforklarlig og vedvarende (>3 måneder) trombocytose over 450x109/L bør vurderes for mulig erhvervet myeloproliferativ neoplasi. Sekundære årsager til trombocytose er mange og omfatter bl.a. jernmangel (også uden egentlig jernmangelanæmi), diverse systemiske inflammatoriske lidelser, kronisk infektion og som paraneoplastisk fænomen ved solide tumores.

Knoglemarvsbiopsi er nødvendig for ET-diagnosen – ikke kun i de 10-15% af tilfælde hvor der ikke kan påvises en såkaldt driver-mutation i form af *JAK2, CALR* eller *MPL*-mutation. Det skyldes dels, at knoglemarvsmorfologien er et "major-kriterium" for diagnosen og andre kroniske myeloide sygdomme skal afvises, dels da fibrosegraden og atypien af megakaryocytterne har prognostisk betydning ved skelnen mellem præfibrotisk myelofibrose, ET og overt myelofibrose. Betydningen af denne sondring ligger hovedsageligt i forskellig prognose med hensyn til progression til overt MF og transformation til sekundær AML hvilket har særlig betydning for yngre patienter med mulig indflydelse på valget af behandlingsmodalitet (16).

Major criteria

1. Platelet count > 450 x 10^9/L.

2. Bone marrow biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers.

3. Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL+* CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm

4. Presence of *JAK2*V617F, *CALR* or *MPL* mutation.

Minor criterion

Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis.

Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 of major criteria and the minor criterion.

Mutation-bestemmelse af *JAK2*V617F bør udføres hos alle mistænkte ET-patienter og vil være positiv i 50-60% af tilfældene. Siden mutationer i *CALR*-genet blev beskrevet i 2013 hos omkring 25 % af ET - og i næsten udelukkende *JAK2*-negative tilfælde (9, 10) – bør *CALR*-screening udføres i *JAK2*-negative patienter og *MPL*-screening hos de meget få patienter negative for begge (MPL fundet i ca. 4 % af ET-tilfældene) (11). Alternativt er brugen af *"Next-generation-sequencing",* der sparer tid, men ikke sikkert er indført som rutineundersøgelse på landets afdelinger.

Der synes også at være en fænotypisk forskel på patienterne hvor *CALR*-positive ET-patienter er yngre og oftere udviser højere pladetal, lavere leukocyttal, lavere tromboseforekomst og større risiko for blødning – især ved behandling med ASA (14, 17). De *JAK2*-positive patienter udviser større trombosetendens og progression til PV – især ved højere allelbyrder af *JAK2*-mutationen og *MPL*-muterede patienter er mere tilbøjelige til at udvise fibrotisk progression til overt MF (18).

Patienter uden driver-mutation (såkaldt "triple negative") kræver særlige overvejelser med hensyn til muligheden for en sekundær – eller sjældnere - arvelig trombocytose.

Vi anbefaler følgende udredningsprogram:

- Objektiv undersøgelse inkl. vurdering af splenomegali
- Evaluering af øvrige kardiovaskulære risikofaktorer
- Rødt- og hvidt blodbillede inkl. differentialtælling
- Fuld jern- B12 og folinsyrestatus
- ALAT, bilirubin, kreatinin, urat, laktat dehydrogenase (LDH)
- S-EPO
- *JAK2*V617F mutationsundersøgelse på enten blod eller marv (NGS er et alternativ)
- *CALR*, *MPL*, *BCR::ABL* mutationsundersøgelse hos *JAK2*-negative patienter på enten blod eller mav (NGS er et alternativ)

- Knoglemarvsbiopsi til morfologisk vurdering, herunder bestemmelse af jernindhold, megakaryocyt-atypi og fibrosegrad. Kromosomundersøgelse ikke obligat.
- Ultralyd af abdomen mhp. organomegali
- Røngten af thorax mhp. hjertelungeforhold

Patientværdier og – præferencer

ET hører til kroniske leukæmier og det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i udredning af deres sygdom. Dette baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

Rationale

Ovenstående anbefalinger er udviklet i samarbejdet mellem forskellige aktører i sundhedssektoren og har vist sig praktisk og organisatorisk gennemførlige.

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for permanent efteruddannelse af personale (læger, sygeplejersker, molekylærbiologer og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og udviklingen af mere præcise molekylærbiologisk biologiske analyser til yderligere karakterisering af sygdommen.

Behandling af ET

4. **Indtil endelig konfirmation af ET-diagnosen med påvisning af *JAK2*, *CALR* eller *MPL*-mutation og/eller morfologisk vurdering af knoglemarv, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med hydroxyurea eller anagrelid for at reducere det forhøjede trombocyttal (B)**

5. **Når diagnosen ET er bekræftet, skal der som udgangspunkt indledes behandling med acetylsalicylsyre (ASA) ved *JAK2*- eller *MPL*-positivitet – og fravær af ekstrem trombocytose. Spørgsmålet om cytoreduktiv behandling er individuel og afhænger af risikogruppe og symptombyrde. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved acetylsalicylsyre, åreladning og cytoreduktion (A)**

6. **Ved meget høje trombocyttal (>1500) og særligt ved tegn til hæmoragisk diatese undlades ASA indtil trombyttallet er bragt <1000 (-1200) grundet risiko for paradoks blødning ved erhvervet von willebrand faktor-mangel (D)**

7. **Valget af cytoreduktiv behandlingsmodalitet drøftes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)**

8. **I starten af behandling bør patienten kontrolleres hver 2. uge de første 8 uger med standard hæmatologiske kvantiteter, og afhængig af de enkelte cytoreduktive stoffer markører for nyre- og leverfunktion (B)**

9. **Behandlingen skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser kan overvejes ved hæmatologisk og molekylærbiologisk respons ved interferon (D)**

10. **Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til publicerede konsensus-retningslinjer for hæmatologisk respons fra 2009 (2). Begreberne molekylær- og histologisk remission indgår ikke den daglige responsvurdering, men i kliniske forsøg. Opdaterede rekommandationer omfatter ligeledes vurdering af livskvalitet i responskriterier, men disse er ej heller fuldt implementeret i klinikken (3) (D)**

11. **Man bør optimere og minimere øvrige risikofaktorer for trombotiske komplikationer forud for - og løbende under - behandlingen, herunder særligt kardiovaskulære (blodtryk, kolesterol etc.) (D)**

12. **Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved ET (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingen foregår ambulant på hæmatologiske afdelinger. Historisk har behandlingen fokuseret på at reducere risikoen for at udvikle trombotiske komplikationer ved at behandle patienterne med trombocytfunktionshæmmende midler såsom ASA (persantin eller clopidogrel ved intolerans). Cytoreduktiv behandling, der kan normalisere eller nær-normalisere blodbilledet, tilbydes i dag flere patienter end tidligere, dels som tromboseprofylakse, dels med henblik på at mindske sygdomsspecifikke symptomer som beskrevet ovenfor (15).

Normalisering af blodbilledet (hæmatologisk remission) kan ikke sidestilles med helbredelse, idet langt de fleste patienter i uændret grad vil kunne få påvist deres specifikke molekylære forandringer. Specielt cytoreduktion med interferon kan i et mindre antal tilfælde dog reducere antallet af klonale celler. Den prognostiske værdi heraf er usikker, men intuitivt tillægges en sådan reduktion værdi med hensyn til at formindske transformationspotentialet.

Når diagnosen er stillet, foretages risikostratificering i relation til risikoen for trombose og blødning:

Høj risiko

Patienter anses for højrisiko, hvis de opfylder mindst et af følgende kriterier:

- > 60 år
- Tidligere trombose
- blodpladetal > 1500 x 109/L (19).

Disse patienter bør behandles med cytoreduktion.

Lav risiko

Patienter med lav-risiko sygdom udgøres af:

- Patienter < 60 år
- ingen tidligere trombose
- blodplader < 1500 x 109/L

Disse patienter anses for lav-risiko patienter (20). Disse patienter bør ikke nødvendigvis modtage cytoreduktiv behandling, men overvejes i visse situationer (se nedenfor).

Nyere prognostisk scoringsmodel inkluderende variabler som leukocyttal, *JAK2*-mutationsstatus og kardiovaskulære risikofaktorer - ud over ovenstående traditionelle risikofaktorer - er den såkaldte *International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia* – IPSET (21, 22). Denne er senere valideret i retrospektiv opgørelse, men ikke i prospektive undersøgelser og bruges ikke i klinikken (23), men der er bred enighed om at tilstedeværelsen af kardiovaskulære risikofaktorer øger risikoen for trombose og, at disse skal søges at minimeres løbende i behandlingsforløbet (24).

Sammenligning af tromboserisiko ved hhv. *JAK2*- og *CALR*-positivt ET viser, at *CALR*-positive patienter har en lavere risiko for trombose end *JAK2*-positive (25), men dette ændrer ikke på den generelle risikostratificering eller behandling i forhold til cytoreduktion med undtagelse af ASA hvor en lavrisiko-patient uden øvrige kardiovaskulære risikofaktorer som udgangspunkt ikke tilbydes ASA (17).

Mål for behandling af ET

1. Undgå første – eller fornyet – trombohæmoragisk komplikation
2. Oprethold/genskab god livskvalitet og reducér konstitutionelle/mikrocirkulatoriske symptomer
3. Håndtér risikosituationer (f.eks. graviditet, operation)
4. Minimer risikoen for post-ET myelofibrose og sekundær akut myeloid leukæmi

Punkterne 1-3 er behandlingsmål hvor korrekt varetagelse af patienten med ET er forbundet med gode resultater, hvor punkt 4 ikke sikkert ændres ved brugen af cytoreduktion med mulig undtagelse af interferon. Se nedenfor for uddybning af dette.

Opsummerede anbefalinger

- Minimering af andre kardiovaskulære risikofaktorer (blodtryk, kolesterol etc)
- Acetylsalicylsyre 75 mg/dag, medmindre det er kontraindiceret eller ved lav-risiko *CALR*-positiv sygdom
- Cytoreduktion bør gives til højrisikopatienter. Målet med terapien bør være normalisering af perifere blodtal.
- Cytoreduktion kan også overvejes hos lavrisikopatienter:
    - med symptomatisk eller progressiv splenomegali – genovervej diagnosen i disse tilfælde

    - med andre tegn på sygdomsprogression f.eks. vægttab, nattesved – genovervej diagnosen i disse tilfælde
    - med progressiv leukocytose og/eller trombocytose – genovervej diagnosen i disse tilfælde
    - med flere risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme som rygning, diabetes og hyperkolesterolæmi
    - med en personlig motivation for behandling af symptomatisk ET baseret på individuel, afbalanceret information om bivirkninger og prognose
- Knoglemarvstransplantation tilbydes ikke ET-patienter, der har ikke udviklet post-ET myelofibrose.

Detaljer om enkelte behandlingsformer

Acetylsalicylsyre

ASA er ikke undersøgt ved ET i prospektivt randomiseret studier. I en retrospektiv opgørelse reduceredes hyppigheden af venøs trombose hos patienter med *JAK2*-positiv sygdom og frekvensen af arteriel trombose hos patienter med associerede kardiovaskulære risikofaktorer. Hos de resterende lavrisikopatienter var behandlingen ikke effektiv som primær profylakse af trombose (26).

Behandling med ASA anbefales til alle højrisikopatienter og til lavrisiko-patienter med *JAK2*-positivitet, perifere vaskulære symptomer eller tilstedeværelsen af kardiovaskulære risikofaktorer. Der synes ingen positiv effekt på tromboserisiko – men derimod flere blødninger – ved ASA-behandling af lav-risiko *CALR*-positiv ET (27). Standarddosis er 75 mg dagligt. ASA bør ikke gives til patienter med trombocyttal > 1500 x109/L (eller >1000 og blødningssymptomer) pga. øget risiko for blødning forårsaget af erhvervet von Willebrand faktor-mangel, i stedet påbegyndes cytoreduktiv behandling med hydroxyurea eller anagrelid (28). Måling af von Willebrand faktor-og aktivitet udføres på visse centre, men anbefales på nuværende tidspunkt ikke som rutineundersøgelse ved høje trombocyttal.

Cytoreduktion

Valg af cytoreduktion ved ET

- < 60 år:
    - 1. linje interferon-α
    - 2. linje Anagrid eller hydroxyurea
    - 3. linje hydroxyurea eller anagrelid
- >60 år:
    - 1. linje hydroxyurea eller interferon-α
    - 2. linje interferon-α eller hydroxyurea
    - 3. linje Anagrelid
- > 75 (-80) år eller med en kort forventet overlevelse:
    - 1. linje hydroxyurea
    - 2. linje intermitterende busulfan

Hydroxyurea

Hydroxyurea er velundersøgt indenfor ET og anbefales som 1. linie-behandling hos størstedelen af ET-patientern (29-32).

Der er bekymringer om muligt leukæmogent potentiale ved langtidsbehandling. Den egentlige risiko for transformation til sekundær AML ved langvarig brug af hydroxyurea bliver nok aldrig ordentlig belyst da studier til dette af flere årsager ikke kan designes. Stoffet er dog et kemoterapeutikum og anbefales ikke under graviditet, og pauseres mindst 3 måneder før planlagt befrugtning både hos mænd og kvinder.

Hydroxyurea er et veltolereret stof. Nogle patienter vil opleve bivirkninger som bl.a mave-tarmforstyrrelser, hudpigmentering og øget risiko for hudkræft, mukokutane-og bensår. Sidstnævnte kan ses hos op til 10% af patienterne, og heler ikke før hydroxyurea seponeres. Internationale anbefalinger for hydroxyurea-resistens og intolerance er tilgængelige (33).

Daglig dosis for at opnå hæmatologisk remission er individuel, men ofte mellem 500 mg. daglig til 1.500 mg. daglig. Ved opstart foreslås blodprøvekontrol hver 2. uge i 8 uger, herefter kan spatieres op til hver. 3. måned hvis der er indtrådt stabil hæmatologisk remission (C).

Anbefaling:

Den mulige øgede risiko for leukæmitransformation ved langvarig behandling i nogle studier (se ovenfor), gør at stoffet anbefales anvendt med forsigtighed hos patienter under 60 år.

Grad A-anbefaling, evidensniveau IB.

Interferon-α

Interferon har vist sig sikker og effektiv ved ET og ved såvel *JAK2*- som *CALR*-positiv sygdom på såvel hæmatologisk som molekylært niveau (34-36). Effekten ved *MPL*-positiv ET er ikke velundersøgt.

Interferon er generelt associeret med flere bivirkninger end hydroxyurea, særligt hos ældre patienter. Dog er de moderne former i pegyleret form og forbundet med væsentligt mildere bivirkningsprofil end de tidligere upegylerede former.

Klassiske bivirkninger er f.eks. influenzalignende symptomer, forhøjelse af levertransaminaser, hyper- og hypothyroidisme og psykiatriske lidelser. Interferon bør derfor anvendes med stor forsigtighed og gerne i samarbejde med psykiatere til patienter med allerede eksisterende psykiatriske tilstande, især depressive tilstande. Det er muligt at bruge HADS score til de patienter, hvor der er tvivl om de psykisk er egnede til interferon-behandling. Ved ukontrolleret autoimmun sygdom er stoffet kontraindiceret. Behandlingen bør stoppes, hvis patienter udvikler psykiatriske lidelser.

Ved opstart kan ordineres 45 mikrogram Pegasys ugentligt, som kan injiceres ved aftenstide, gerne forudgået af indtag af 1 g paracetamol ca. 30 minutter før for at imødekomme evt. bivirkninger. Blodprøvekontrol hver 2. uge i de første 8 uger inklusive levertal. Dosis kan øges til 90 mikrogram/uge hvis behandlingen tåles godt. Doseringsregimer med f.eks. 135 mikrogram hver – eller hver anden - uge kan også forsøges – generelt er det

som for hydroxyurea individuelt hvilken dosis, der er nødvendig. TSH kan måles hver 3.-6. måned. Ved stabil hæmatologisk remission kan blodprøver spatieres til hver 3. måned (C).

Anbefaling: Interferon kan anvendes til yngre patienter og til ældre patienter, hvor langtidsbrug af hydroxyurea er ikke egnet og til patienter, der ikke tåler hydroxyurea.

Grad B-anbefaling, evidensniveau III.

Anagrelid

Anagrelid (Xagrid®) er specifikt hæmmende på megakaryocyt-niveau og er undersøgt i to randomiserede studier mellem anagrelid og hydroxyurea (37, 38). Hydroxyurea reducerede risikoen for arteriel trombose, større blødninger og fibrotisk progression bedre end anagrelid, der synedes at reducere venøs trombose bedre (38). I den anden undersøgelse var der ingen signifikant forskel mellem grupperne med hensyn til risiko for arteriel eller venøs trombose, ej heller alvorlig blødning.

Startdosis 0,5 mg to gange dagligt. Den gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis er 1,5-2,5 mg dagligt fordelt på 2-4 doser dagligt for at reducere bivirkninger. En hurtig øgning i starten af behandlingen kan ikke anbefales da bivirkninger kan forværres (39). Almindelige bivirkninger omfatter hjertebanken og hovedpine. Anagrelid skal bruges med forsigtighed hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens eller arytmi. Kombination med ASA bør anvendes med forsigtighed og undgås hos patienter med tidligere blødningsproblemer (C).

Anbefaling: Anagrelid kan bruges som 2. linie til interferon hos patienter <60 år, og som alternativ til hydroxyurea eller interferon hos ældre patienter med resistens eller bivirkninger for disse lægemidler. Anagrelid bør ikke benyttes under graviditet.

Grad B-anbefaling, evidensniveau IB

Busulfan

Busulfan er ikke registreret til behandling af ET, men kan i lave doser anvendes, hvor andre behandlinger ikke har vist sig gennemførlige (EMA - European Medicines Agency. Produktresume for Busilvex. EMA - European Medicines Agency).

Busulfan er et alkylerende middel og kan øge risikoen for leukæmitransformation (40). Sekventiel behandling med hydroxyurea og busulfan har været forbundet med en øget risiko for akut leukæmi og bør undgås, hvis det er muligt. Selve behandlingen er stort set bivirkningsfri i de nævnte doser:

Opstart med 2 mg daglig og blodprøvekontrol hver 2. uge indtil trombocyttallet kommer i normalområdet hvor behandlingen seponeres. Herefter løbende monitorering med blodprøver hver 1.-2. måned. Remissioner varer måneder til år (C).

Anbefaling: Busulfan bør reserveres til patienter 75 år eller ældre, eller til patienter ikke tåler hydroxyurea, interferon eller anagrelid.

Grad B-anbefaling, evidensniveau IIA.

Kombinationsbehandling (hydroxyurea+anagrelid, hydroxyurea+interferon-α, interferon-α+ anagrelid) kan være alternativ 2. liniebehandling ved dosisbegrænsende bivirkninger ved monoterapi.

Evaluering af respons og opfølgning

Målet med behandlingen bør være at normalisere perifere blodtal. Behandlingsskift overvejes hos patienter med resistens eller intolerance over for igangværende behandling. Patienter, der udelukkende modtager ASA bør kontrolleres med blodtællinger f.eks. hver 3. måned. Der er ingen indikation for at gentagne knoglemarvsundersøgelser til rutinemæssig opfølgning af ET-patienter, men er afgørende for vurdering af transformation til myelofibrose eller akut leukæmi. Overvågning af molekylært respons, herunder sekventiel vurdering af *JAK2*-allelbyrden er i øjeblikket ikke anbefalet til rutinemæssig klinisk brug. Måling af kvantitativ *JAK2* PCR hver 6. måned under interferonbehandling kan dog bruges til at overvåge et molekylært respons.

Særlige patientkategorier – graviditet

Der findes ingen prospektive, randomiserede data vedrørende håndtering af ET under graviditet (41).

I ET er den levende fødselsrate omkring 60 % på grund af en samlet forekomst af abort i første trimester på 31-36 % (ca. det dobbelte af det forventede) og en øget risiko for intrauterin død og dødfødsel (8 %). Der er også en øget risiko for abruptio placentae, præeklampsi og intrauterin væksthæmning (42).

For at undgå teratogene effekter bør Hydroxyurea og anagrelid gradvist seponeres 3-6 måneder før planlagt befrugtning, også hos kommende fædre, og kan om nødvendigt erstattes med interferon (38). Gravide ET-patienter bør følges på hæmatologiske centre med erfaring i håndtering af sådanne graviditeter og i tæt samarbejde med erfarne fødselslæger og anæstesiologer.

Højrisiko graviditeter defineres som (43);

- Tidligere venøs eller arteriel trombose hos mor
- Tidligere blødning tilskrevet ET
- Tidligere eller nuværende graviditetskomplikationer, der kan være forårsaget af ET, dvs. uforklarede spontane aborter i første trimester (≥3), IUGR, intrauterin død eller dødfødsel, alvorlig præeklampsi, betydelig ante- eller postpartum blødning eller abruptio placentae.
- Trombocyttal stigende til > (1000)-1500 x 10^9/L

Vi anbefaler, at alle ET-patienter får ASA 75 mg dagligt under hele graviditeten. Efter fødslen erstattes ASA med en profylaktisk dosis af LMWH, som gives indtil seks uger efter fødslen for at sænke risikoen for venøs trombose (44).

Behandlingsanbefalinger for lav- og højrisikograviditeter er som følger (44).

Høj-risiko graviditet:

- Ved tidligere trombose eller svære graviditetskomplikationer: Ud over cytoreduktion med interferon, LMWH gennem hele graviditeten plus ASA (stop ASA ved blødningskomplikationer) og seks til otte uger efter fødslen.

- Doser af LMWH, der er blevet rapporteret under graviditet, er dalteparin 5000 E, enoxaparin 40 mg eller tinzaparin 4500 E dagligt x 1.
- Overvej interferon, hvis blodplader >1000 - 1500 x 109/L.
- Ved tidligere blødninger: undgå ASA og overvej interferon til at sænke blodpladerne, og brug LMWH som profylakse.

Lavrisikograviditet (ingen af risikofaktorerne nævnt ovenfor):

- ASA under graviditet og profylaktisk dosis LMWH fra fødslen til seks til otte uger efter fødslen.
- Ved tidligere blødninger: undgå ASA og overvej interferon til at sænke trombocyttallet, og brug LMWH som profylakse.

Cytoreduktiv behandling anbefales således til patienter med

1. tidligere trombotiske eller hæmoragiske komplikationer,
2. alvorlige komplikationer i tidligere graviditet på trods af ASA og/eller LMWH
3. stigende trombocyttal > 1000-1500 x 10^9/L (45).

Patientværdier og – præferencer

De fleste patienter foretrækker behandling. Der foreligger ikke evidens, som undersøger patient værdier- og præferencer på området.

Rationale

Behandling med cytoreduktion har forbedret prognosen for ET-patienter da risiko for komplikationer i form af trombose minimeres. Specielt cytoreduktion med interferon kan i et mindre antal tilfælde også reducere antallet af klonale celler (molekylær remission). Den prognostiske værdi heraf er usikker, men intuitivt tillægges en sådan reduktion værdi med hensyn til at formindske transformationspotentialet. Selv om det er den eneste potentielt kurative behandling, anvendes allogen knoglemarvstransplantatio ikke pga. risikoen for komplikationer med væsentlig morbiditet og mortalitet.

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for vedværende efteruddannelse af nyt personale (læger, sygeplejerske og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og videre udvikling af behandlingen. Patienterne skal opfordres til at deltage i protokoller.

Rehabilitering

13. **I lyset af, at ET kræver livslang behandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområder (D)**

14. **Vedvarende bivirkninger og mulige senfølger til cytoreduktiv behandling bør drøftes med jævne mellemrum med patienten (D)**

15. **Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes meget sparsom evidens på området, men et dansk studie har beskrevet, hvordan ET-patienter og deres pårørende kan drage fordel af kombineret psykosocial støtte, patientuddannelse, støtte fra ligesindede og rehabiliteringsinterventioner baseret på en individuel behovsvurdering (46).

Sociale indsatser i rehabilitering

I starten af behandlingen er det derfor altid anbefalelsesværdig at optage en god social anamnese og skabe en forståelse for patientens hverdagsudfordringer. På den måde vil lægen være i stand til at skabe et godt samarbejde, så patienten er villig til at tage sin medicin (compliance eller adhærence til behandling). Det er altid en god idé, at lægen i samråd med patienten jævnligt diskuterer bivirkninger og ved meget generende bivirkninger overvejer skift af behandling. Efter den indledende fase af behandlingen kan afdelingens socialrådgiver rådgive den erhvervsaktive patient vedrørende mulighederne for fortsat tilknytning til arbejdsmarkedet.

Patientværdier og – præferencer

Det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i at få yderligere hjælp udover medicinsk indsats. Dette baseres på de kliniske erfaringer.

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kroniske myeloide sygdomme. 2016.
2. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood. 2009;113(20):4829-33.
3. 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.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
5. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers (Basel). 2020;12(7).
6. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005;365(9464):1054-61.
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779-90.
8. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387-97.
9. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379-90.
10. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391-405.
11. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7):e270.
12. Bak M, Ibfelt EH, Stauffer Larsen T, Ronnov-Jessen D, Pallisgaard N, Madelung A, et al. The Danish National Chronic Myeloid Neoplasia Registry. Clin Epidemiol. 2016;8:567-72.
13. Mesa R, Palmer J, Eckert R, Huberty J. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2021;35(7):375-90.
14. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014;123(10):1544-51.
15. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(12):1599-613.
16. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. Blood Cancer J. 2015;5(11):e366.
17. 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.
18. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
19. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2015;90(2):162-73.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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. Am J Hematol. 2016;91(4):390-4.
24. Lekovic D, Gotic M, Milic N, Miljic P, Mitrovic M, Cokic V, et al. The importance of cardiovascular risk factors for thrombosis prediction in patients with essential thrombocythemia. Med Oncol. 2014;31(10):231.
25. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood. 2014;123(10):1552-5.
26. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-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.
27. McGraw KL, Nguyen J, Komrokji RS, Sallman D, Al Ali NH, Padron E, et al. Immunohistochemical pattern of p53 is a measure of TP53 mutation burden and adverse clinical outcome in myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Haematologica. 2016;101(8):e320-3.
28. 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.
29. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Vannucchi AM, Barosi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. Blood. 2010;116(7):1051-5.
30. 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. N Engl J Med. 1995;332(17):1132-6.
31. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol. 2000;110(3):577-83.
32. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood. 1998;91(2):616-22.
33. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010;148(6):961-3.
34. Cassinat B, Verger E, Kiladjian JJ. Interferon alfa therapy in CALR-mutated essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2014;371(2):188-9.
35. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon-alpha vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood. 2022;139(19):2931-41.

36. Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Dosquet C, Giraudier S, Schlageter MH, et al. Clinical and molecular response to interferon-alpha therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. Blood. 2015;126(24):2585-91.
37. 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.
38. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2005;353(1):33-45.
39. Rey J, Viallard JF, Keddad K, Smith J, Wilde P, Kiladjian JJ, et al. Characterization of different regimens for initiating anagrelide in patients with essential thrombocythemia who are intolerant or refractory to their current cytoreductive therapy: results from the multicenter FOX study of 177 patients in France. Eur J Haematol. 2014;92(2):127-36.
40. Bjorkholm M, Hultcrantz M, Derolf AR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol. 2014;27(2):141-53.
41. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Rev. 2008;22(5):235-45.
42. 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. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-70.
43. Barbui T, Finazzi G. Special issues in myeloproliferative neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2011;6(1):28-35.
44. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(2):261-75, vii.
45. Griesshammer M, Struve S, Harrison CM. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. Semin Thromb Hemost. 2006;32(4 Pt 2):422-9.
46. Rossau HK, Kjerholt M, Brochmann N, Tang LH, Dieperink KB. Daily living and rehabilitation needs in patients and caregivers affected by myeloproliferative neoplasms (MPN): A qualitative study. J Clin Nurs. 2022;31(7-8):909-21.

5. Metode

Denne retningslinje er udarbejdet af overlæge Christen Lykkegaard Andersen på vegne af DSKMS´ (Dansk selskab for kroniske myeloide sygdomme) bestyrelse, som af en del af HæmDMCG.

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ved dels ad hoc søgninger og dels ved systematiske søgninger foretaget af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer december 2021 (ved rekvirering af søgeprotokol samt søgestrategier kontakt da venligst Sekretariatet).

Litteraturgennemgang

Litteraturen er initialt gennemgået af Christen Lykkegaard Andersen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af forfatteren og efterfølgende sendt til vurdering i DSKMS´ bestyrelse. Udkastet er accepteret af DSKMS´ bestyrelse.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG'ere eller patientgrupper.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje har været til vurdering i DSKMS´ bestyrelse. Forslagene til rettelse er implementeret, og derefter har DSKMS´ bestyrelse godkendt retningslinjen.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ikke, at anbefalingerne vil udløse en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

- Christen Lykkegaard Andersen, Overlæge, speciale hæmatologi, Rigshospitalet.

Interessekonflikter: Henvises til lægemiddelstyrelsen hjemmeside.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Essentiel trombocytose monitoreres gennem Dansk Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier. Der er muligt at følge flere standarder og indikatorer gennem Årsrapporter.

Plan for audit og feedback

Den kliniske retningslinje vil blive løbende vurderet i praksis, og der forventes feedback gennem DSKMS-gruppen.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.