Polycytæmia vera

– Indeholdende sygdomsområde og procedure/behandlingsmodalitet

Version 1.1

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

REVISION
Planlagt: 20. marts 2026

INDEKSERING
DSKMS, PV, polycytæmi vera, 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) 4
Screening og diagnostik 4
Behandling af PV 4
Rehabilitering 5
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
Screening og diagnostik 7
Behandling af PV 9
Rehabilitering 17
4. Referencer 18
5. Metode 21
6. Monitorering 22
7. Bilag 22
8. Om denne kliniske retningslinje 23

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 polycytæmia vera (PV) skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, evt. knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (1) (C)**

3. **PV- diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition"(2) (A)**

Behandling af PV

4. **Indtil endelig konfirmation af PV-diagnosen med påvisning af *JAK2* exon12- eller 14 mutation, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med venesectio (åreladning) og hydroxyurea for at reducere det forhøjede hæmatokrit, leukocyt- og/eller trombocyttal (B)**

5. **Når diagnosen PV er bekræftet, skal der som udgangspunkt indledes behandling med acetylsalicylsyre og åreladning. 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 hæmatokritværdier (>0,50) årelades patienten på ugentlig basis til hæmatokrit <0,45 (D)**

7. **Det anbefales at målet for åreladning er hæmatokrit <0,45 (A)**

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

9. **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)**

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

11. **Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til publicerede konsensus-retningslinjer for hæmatologisk respons fra 2009 (3). 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 (4) (D)**

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

13. **Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved PV (D)**

Rehabilitering

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

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

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

2. Introduktion

Polycytæmia vera (PV) tilhører de philadelphiakromosom-negative, kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN). Sygdommen defineres i henhold til WHO-kriterier (2).

Ved PV ses generel hyperplastisk hæmatopoiese medførende forhøjet hæmatokrit og ofte også trombocytose og leukocytose (granulocytose). Næsten 100 % af patienterne bærer *JAK2*-mutation. Patienter med PV har - særligt ubehandlet - øget risiko for både arterielle og venøse tromboser i alle gebeter, men kan også have abnorm blødningstendens, specielt ved ekstrem trombocytose, dette dog mere hyppigt hos patienter med essentiel trombocytose.

Median alder ved diagnose er 69 år og incidensen er ca. 3/100.000 årligt – incidensen stiger med alderen – og PV er ekstrem sjælden i barndommen (5). Som følge af den meget lange overlevelse er prævalensen væsentligt større.

MPN er forbundet med lang overlevelse, men, for PVs vedkommende, en vis overdødelighed. Overdødeligheden tilskrives især de trombotiske komplikationer, men en mindre del af patienterne oplever desuden transformation af sygdommene til myelofibrose, myelodysplastisk syndrom (MDS) og/eller akut myeloid leukæmi (AML), som er alvorlige sygdomme med høj dødelighed (6, 7).

Denne retningslinje omfatter ikke udredning eller behandling af sekundær erytrocytose – ej heller behandling af PV i transformationsfase, såkaldt accelereret fase. Patienter med PV 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 medicinsk trombocytfunktionshæmmende - og cytoreduktiv behandling af PV, herunder åreladning.

Patientgruppe

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

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 polycytæmia vera (PV) skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, evt. knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (1) (C)**

3. **PV- diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition"(2) (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Mænd og kvinder med hæmatokrit (Hct) > 0,49 hhv. > 0,48 i mere end to måneder bør udredes for PV. Den primære udredning af PV vil blive gennemgået her. For udredning af erytrocytose *per se* kan endvidere anbefales McMullin (Br J Haematol. 2019 Jan;184(2):176-191). PV-diagnosen bør stilles ved hjælp af de nyligt reviderede WHO-kriterier (2022, se nedenfor):

Major criteria
1. Hemoglobin > 165 g/L in men (10.2 mmol/L), >160 g/L (9.9 mmol/L) in women, or hematocrit > 0.49 in men and > 0.48 in women, 2. Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage proliferation (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size) 3. Presence of *JAK2*V617F or *JAK2* exon 12 mutation
Minor criterion
Subnormal S-erythropoetin level
Diagnosis requires either the presence of all 3 major criteria or the first 2 major and the minor criterion**
** Criterion number 2 (bone marrow biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis: hemoglobin levels > 185 g/L (11.5 mmol/L) in men (hematocrit >0.55) or > 165 g/L (10,2 mmol/L) in women (hematocrit >0.49) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a bone marrow biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV MF).

PV-diagnosen kan ikke længere stilles uden en knoglemarvsbiopsi (2) bortset fra patienter defineret med **. En knoglemarvsbiopsi anbefales altid hos yngre patienter, da graden af fibrose tilføjer prognostisk information (8) *JAK2*V617F-mutationen er til stede i mindst 95 % af PV-patienter (9) i senere opgørelser op til 98 % (10). *JAK2*V617F-mutationen findes sjældent hos normale individer (og i givet fald med meget lave niveauer < 1 %), og sjældent ved non-MPN med undtagelse af MDS/MPN RS-T (11). Hvis der er mistanke om PV, og patienten er negativ for *JAK2*V617F-mutationen, undersøges yderligere for *JAK2* exon-12 mutationer jf hovedkriterium 3. Patienter med *JAK2* exon-12 mutation er ofte karakteriseret ved isoleret erytrocytose (12). Next-generation sequencing (NGS) vinder mere indpas i den daglige klinik og har den fordel at hele *JAK2*-genet sekventeres samtidigt med et udvalg af andre gener, der kan være involverede i ondartet myeloid sygdom. Brugen af NGS er således ikke nødvendig for at stille diagnosen PV, men kan have prognostisk betydning og anbefales hos yngre patienter (7).

Såkaldt "maskeret PV" (13, 14) mistænkes hos patienten med Hct/Hb under den diagnostiske tærskel hvis denne præsenterer en ”PV-fænotype” f.eks. en arteriel eller venøs trombose, især med atypisk lokalisation (f.eks. splanknisk venetrombose, Budd-Chiari syndrom, sinustrombose), aquagen pruritus, erythromelalgi eller andre symptomer på akral iskæmi eller ved splenomegali. Patienter
med maskeret PV udviser mandlig overvægt og hyppigere anamnese med arteriel trombose og trombocytose sammenlignet med klassisk PV (14).

Patienter med PV har typisk serum-erythropoietin (S-EPO), der er subnormalt eller i det nedre referenceinterval.

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)
- *JAK2* exon 12 mutationsundersøgelse hos *JAK2*V617F-negative patienter på enten blod eller mav (NGS er et alternativ)
- Knoglemarvsbiopsi til morfologisk vurdering, herunder bestemmelse af jernindhold og fibrosegrad. Kromosomundersøgelse kan overvejes.
- Ultralyd af abdomen mhp. organomegali
- Røngten af thorax mhp. hjertelungeforhold, herunder kardiomegali

Patientværdier og – præferencer

PV hører til kroniske neoplasier 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 PV

4. **Indtil endelig konfirmation af PV-diagnosen med påvisning af *JAK2* exon12- eller 14 mutation, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med venesectio (åreladning) og hydroxyurea for at reducere det forhøjede hæmatokrit, leukocyt- og/eller trombocyttal (B)**

5. **Når diagnosen PV er bekræftet, skal der som udgangspunkt indledes behandling med acetylsalicylsyre og åreladning. 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 hæmatokritværider (>0,50) årelades patienten på ugentlig basis til hæmatokrit <0,45 (D)**

7. **Det anbefales at målet for åreladning er hæmatokrit <0,45 (A)**

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

9. **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)**

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

11. **Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til publicerede konsensus-retningslinjer for hæmatologisk respons fra 2009 (3). 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 (4) (D)

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

13. Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved PV (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 sænke hæmatokrit til 45 % eller derunder og ved at behandle patienterne med trombocytfunktionshæmmende midler såsom lavdosis acetylsalicylsyre (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, og dels med henblik på at reducere behovet for venesektion (åreladning), således at man kan undgå jerndepletering. 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 ifa. *JAK2*-mutationen. Specielt cytoreduktion med interferon kan i et mindre antal tilfælde dog reducere antallet af klonale celler (molekylær remission). Den prognostiske værdi heraf er fortsat 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 og ikke overlevelse:

Høj risiko

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

- > 60 år
- Tidligere trombose
- blodpladetal > 1500 x 109/L (15).

Disse patienter bør behandles med cytoreduktion. PV-patienter med isoleret erytrocytose, dvs. normale hvide blodlegemer og trombocyttal, der primært ses hos PV-patienter med exon 12-mutation, kan initialt behandles med venesection alene, indtil der opstår leukocytose eller trombocytose.

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 (16). Disse patienter bør ikke nødvendigvis modtage cytoreduktiv behandling, men overvejes i visse situationer (se nedenfor).

Mål for behandling af PV

1. Undgå første – eller fornyet – trombohæmoragisk komplikation
2. Oprethold/genskab god livskvalitet og reducér konstitutionelle/hypermetabole symptomer (vægttab, nattesved, feber, kløe)
3. Håndtér risikosituationer (f.eks. graviditet, operation)
4. Minimer risikoen for akut leukæmi og post-PV myelofibrose

Punkterne 1-3 er behandlingsmål hvor korrekt varetagelse af patienten med PV 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)
- Venesection for at opretholde en Hct < 0,45 hos både mænd og kvinder
- Acetylsalicylsyre 75 mg/dag, medmindre det er kontraindiceret
- Cytoreduktion bør gives til højrisikopatienter. Målet med terapien bør være normalisering af perifere blodtal.
- Cytoreduktion kan også overvejes hos lavrisikopatienter:
    - med dårlig tolerance/høj frekvens af venesectioner
    - med symptomatisk eller progressiv splenomegali
    - med andre tegn på sygdomsprogression f.eks. vægttab, nattesved
    - med progressiv leukocytose og/eller trombocytose
    - med flere risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme som rygning, diabetes og hyperkolesterolæmi
    - med en personlig motivation for behandling af symptomatisk PV baseret på individuel, afbalanceret information om bivirkninger og prognose
- Knoglemarvstransplantation er kun blevet udført hos et lille antal PV-patienter, der har ikke udviklet post-PV myelofibrose. Transplantation før fibrose udvikling bør være forbeholdt den meget sjældne PV-patient, som ikke reagerer på nogen cytoreduktiv behandling – i daglig klinisk praksis ikke relevant problemstilling.

Detaljer om enkelte behandlingsformer

Venesectio

Hæmatokritværdien bør opretholdes på < 0,45 hos alle patienter (17).

Grad A-anbefaling, evidensniveau IB

Der er i øjeblikket ingen data, der understøtter forskellige niveauer af Hct hos mænd og kvinder. En nedre grænse kan evt. forsøges for patienter, der oplever en bedre livskvalitet/færre gener som kløe etc. Hæmoglobinniveauer bør ikke anvendes som alternativ til Hct mht. venesectio. På diagnosetidspunkt kan det være nødvendigt med ugentlige venesectioner indtil Hct<0,45. Volumen-substitution med isoton NaCl kan hos særlige ældre patienter modvirke et evt. ubehag forbundet med interventionen (C).

Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre reducerer både arteriel og venøs tromboserisiko hos PV-patienter (18) og bør gives til alle PV-patienter (dvs. uanset risikoprofil), medmindre det er kontraindiceret. Den anbefalede dosis 75 mg. dagligt.

Grad A-anbefaling, evidensniveau IB.

Cytoreduktion

Valg af cytoreduktion ved PV

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

Hydroxyurea

European Leukemia Net (ELN) anbefaler hydroxyurea eller interferon som 1.linjebehandling hos PV-patienter i alle aldre (19). Hydroxyurea er det bedst undersøgte lægemiddel ved PV, og har været genstand for randomiserede forsøg (20, 21).

Der er bekymringer om muligt leukæmogent potentiale ved langtidsbehandling – i sig selv er risikoen nok meget begrænset (22). På den anden side har langvarig brug af hydroxyurea ved PV ikke været i stand til at forhindre leukæmogen transformation hos 10-20 % af patienterne efter 20 års behandling i nogle forsøg (23).

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 HU-resistens og intolerance er tilgængelige (24).

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: Hydroxyurea anbefales som en mulig 1. liniecytoreduktiv behandling hos

PV hos patienter > 60 år eller yngre patienter, der ikke tåler interferon.

Grad A-anbefaling, evidensniveau IB.

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 C-anbefaling, evidensniveau IIIB.

Interferon-α

Interferon har vist overlegenhed andre behandlingsformer til behandling af PV som langvarig molekylære remissioner (25-28) hvor nyere og randomiserede data også tyder på bedre event-free-survival (29, 30), myelofibrosis-free-survial og overall-survival (29) (Abu-Zelnah 2021). Interferon øger ikke risikoen for leukæmi (19). Det er sammen med ruxolitinib det mest effektive lægemiddel mod PV-relateret kløe. Interferon kan bruges under graviditet, men er ikke formelt godkendt til det.

Interferon er generelt associeret med flere bivirkninger end hydroxyurea, særligt hos ældre patienter. Dog er de moderne former i pegyleret som 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. 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).

Grade A recommendation, evidence level IB.

Ruxolitinib

Ruxolitinib er godkendt i USA og Europa til hydroxyurea-resistente/refraktære patienter baseret på et fase 3-forsøg (31, 32). De første resultater viste, at en statistisk signifikant større andel af patienter, der fik ruxolitinib, opnåede Hct-kontrol, reduktion af antal venesectioner, reduktion af forstørret milt og forbedring af livskvalitet. Ruxolitinib er kontraindiceret under graviditet eller amning.

Dosis af ruxolitinib ved PV er lavere end ved myelofibrose, 10 mg 2 gange dagligt. Blodprøvekontrol hver 2. uge i de første 8 uger og som herefter kan spatieres til hver 2.-3. måned. Man kan ikke forvente hæmatologisk remission som for hydroxyurea eller interferon og må oftere acceptere lette cytoser under pågående behandling. Omvendt er anæmi- og trombocytopeni, som er ikke sjældne bivirkninger ved myelofibrose meget sjældne ved PV (C). Hertil er der en øget infektionstendens ved pågående ruxolitinib-behandling såvel bakterielle, som virale og svamp, da stoffet er potent anti-inflammatorisk. Der skal derfor foreligge acceptabel hepatitis- og tuberkulose-serologi inden opstart

Anbefaling: Ruxolitinib anbefales som 3. linje behandling hos PV-patienter < 75

år, der er intolerante/refraktære over for både interferon og hydroxyurea.

Grad A-anbefaling, evidensniveau IB.

Anagrelid

Anagrelid (Xagrid®) er specifikt hæmmende på megakaryocyt-niveau og bruges derfor sjældent i PV, da det kun er effektivt til at kontrollere blodpladetallet og således ikke kontrollerer erytrocytose, leukocyotse eller progression af PV.

Anbefaling: Anagrelid er ikke godkendt til PV – og er ikke vurderet af Medicinrådet, men kan overvejes til at kontrollere trombocytose hos PV-patienter, som ikke kan tåle - eller ikke har tilstrækkelig respons på interferon, hydrea eller ruxolitinib. Anagrelid bør ikke anvendes under graviditet. Grad C-anbefaling, evidensniveau IIIA.

Busulfan

Busulfan er ikke registreret til behandling af PV og 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 (33). 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 tolererer hydroxyurea, interferon eller ruxolitinib.

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 venesectio bør kontrolleres med blodtællinger f.eks. hver 4. til 6. uger – og i øvrigt afhængigt af venesectio-behovet. Der er ingen indikation for at gentagne knoglemarvsundersøgelser til rutinemæssig opfølgning af PV-patienter, men er afgørende for vurdering af transformation til myelofibrose eller akut leukæmi. Overvågning af molekylært respons, herunder sekventiel vurdering af *JAK2*V617F-allelbyrden er i øjeblikket ikke anbefalet til rutinemæssig klinisk brug. Måling af kvantitativ *JAK2*V617F 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 PV under graviditet (34).

Antallet af maternelle komplikationer synes højere ved PV end ET hvor føtale komplikationer synes ligeværdige (Griesshammer 2008). Success-raten for graviditeter er signifikant bedre (49% mod 77%) hos de patienter hvor PV-diagnosen både var kendt og behandling fulgte guidelines (Griesshammer 2016)

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 (35). Gravide PV-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 (36);

- Tidligere venøs eller arteriel trombose hos mor
- Tidligere blødning tilskrevet PV
- Tidligere eller nuværende graviditetskomplikationer, der kan være forårsaget af PV, 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 PV-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 (35).

Behandlingsanbefalinger for lav- og højrisikograviditeter er som følger (35, 36).

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

stigende trombocyttal > 1000-1500 x 10^9/L (37).

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 PV-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

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

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

16. 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 PV-patienter og deres pårørende kan drage fordel af kombineret psykosocial støtte, patientuddannelse, støtte fra ligesindede og rehabiliteringsinterventioner baseret på en individuel behovsvurdering (38).

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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. Br J Haematol. 2020;189(2):291-302.
8. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. Blood. 2012;119(10):2239-41.
9. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005;434(7037):1144-8.
10. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, Coppin E, Finetti P, Carbuccia N, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. Genes Chromosomes Cancer. 2012;51(8):743-55.
11. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, Boveri E, Pellagatti A, Galli A, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Blood. 2009;114(17):3538-45.
12. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. Blood. 2011;117(10):2813-6.
13. 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.
14. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. Am J Hematol. 2014;89(1):52-4.
15. 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.
16. 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.
17. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013;368(1):22-33.
18. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004;350(2):114-24.

19. 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.
20. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 2006;32(4 Pt 2):417-21.
21. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. Blood. 1997;89(7):2319-27.
22. 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. J Clin Oncol. 2011;29(17):2410-5.
23. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol. 2011;29(29):3907-13.
24. 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.
25. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008;112(8):3065-72.
26. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2008;22(11):1990-8.
27. Quintás-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. J Clin Oncol. 2009;27(32):5418-24.
28. Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. Leuk Res. 2013;37(9):1041-5.
29. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, Hoberman G, Jaber D, Savage N, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. Leukemia. 2021;35(9):2592-601.
30. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, al. e. Abstract: ROPEGINTERFERON ALFA-2B ACHIEVES PATIENT-SPECIFIC TREATMENT GOALS IN POLYCYTHEMIA VERA: FINAL RESULTS FROM THE PROUD-PV/CONTINUATION-PV STUDIES. 2022.
31. Vannucchi AM. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372(17):1670-1.
32. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. Haematologica. 2016;101(7):821-9.
33. 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.
34. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Rev. 2008;22(5):235-45.
35. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(2):261-75, vii.

36. Barbui T, Finazzi G. Special issues in myeloproliferative neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2011;6(1):28-35.
37. 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.
38. 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 ad hoc søgninger.

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

Polycytæmia vera 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. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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.