



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Forhøjede blodcelletal og vaskulær sygdom med de myeloproliferative neoplasier som modelsygdomme

Hasselbalch, Hans Carl; Knudsen, Trine Alma; Sørensen, Anders Lindholm; Christensen, Sarah Friis; Larsen, Morten Kranker; Bak, Marie ; El Fassi, Daniel; Cordua, Sabrina; Brabrand, Mette; Thomsen, Gitte; Stentoft, Jesper; Starklint, Jørn; Ellervik, Christina; Wienecke, Troels; Bruun, Niels Eske; Eickhardt-Dalbøge, Christina Schjellerup; Kjær, Lasse; Skov, Vibe

Published in:
Ugeskrift for Læger

Publication date:
2021

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Hasselbalch, H. C., Knudsen, T. A., Sørensen, A. L., Christensen, S. F., Larsen, M. K., Bak, M., El Fassi, D., Cordua, S., Brabrand, M., Thomsen, G., Stentoft, J., Starklint, J., Ellervik, C., Wienecke, T., Bruun, N. E., Eickhardt-Dalbøge, C. S., Kjær, L., & Skov, V. (2021). Forhøjede blodcelletal og vaskulær sygdom med de myeloproliferative neoplasier som modelsygdomme. *Ugeskrift for Læger*, 183(20A), 1969-1973. [V03210282]. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/forhojede-blodcelletal-og-vaskulaer-sygdom-med-de-myeloproliferative-neoplasier-som>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;182: V03210282

Forhøjede blodcelletal og vaskulær sygdom med de myeloproliferative neoplasier som modelsygdomme

Hans Carl Hasselbalch¹, Trine Alma Knudsen¹, Anders Lindholm Sørensen¹, Sarah Friis Christensen¹, Morten Kranker Larsen¹, Marie Bak², Daniel El Fassi², Sabrina Cordua², Mette Brabrand³, Gitte Thomsen⁴, Jesper Stentoft⁵, Jørn Starklint⁶, Christina Ellervik^{7, 8, 9}, Troels Wienecke¹⁰, Niels Eske Bruun¹¹, Christina Schjellerup Eickhardt-Dalbøge¹², Lasse Kjær¹ & Vibe Skov¹ på vegne af CAG-ZIRI* og Dansk MPN-Konsortium

1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde, 2) Hæmatologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 5) Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 6) Hæmatologisk Afdeling, Holstebro Sygehus, 7) Afdeling for Data og Udviklingsstøtte, Region Sjælland, 8) Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, 9) Department of Laboratory Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, 10) Neurologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, 11) Kardiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, 12) Mikrobiologisk Afdeling, Slagelse Hospital

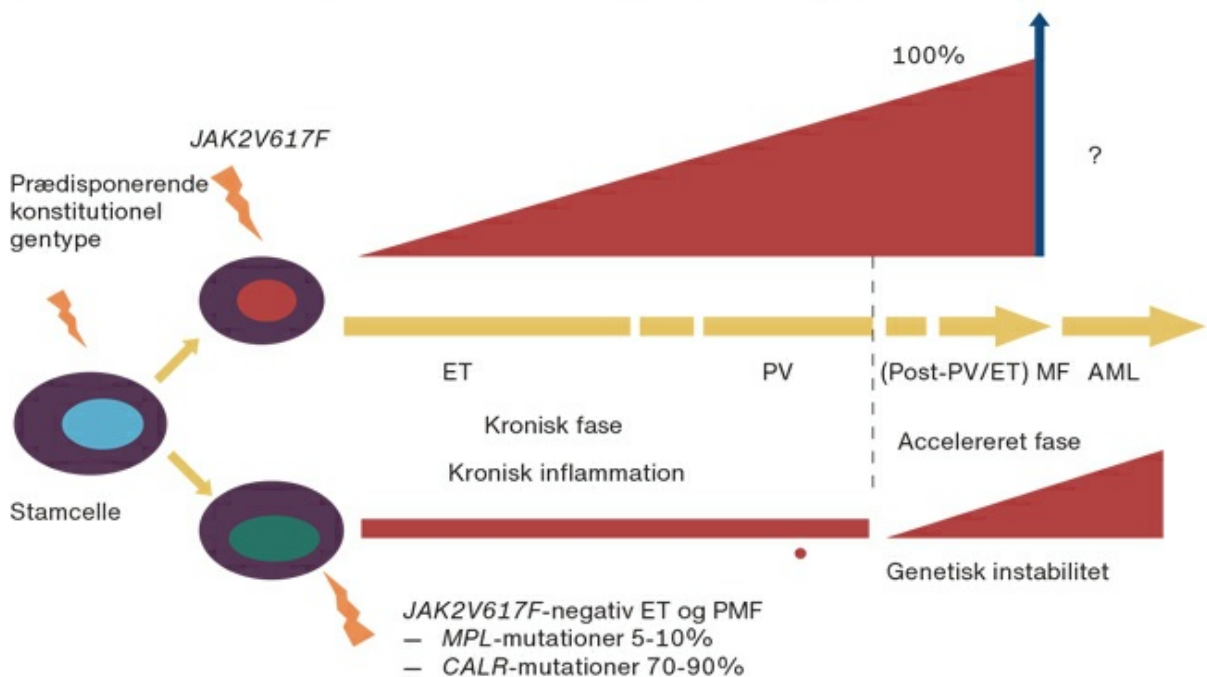
Ugeskr Læger 2021;182:V03210282

HOVEDBUDSKABER

- Myeloproliferative cancersygdomme (MPN) medfører en øget risiko for tromboser, og MPN er massivt underdiagnosticeret.
- *JAK2V617F* er en ny risikofaktor for vaskulær sygdom.
- Screening af patienter med vaskulær sygdom for *JAK2V617F* foreslås som national strategi til tidligere diagnostik af MPN.

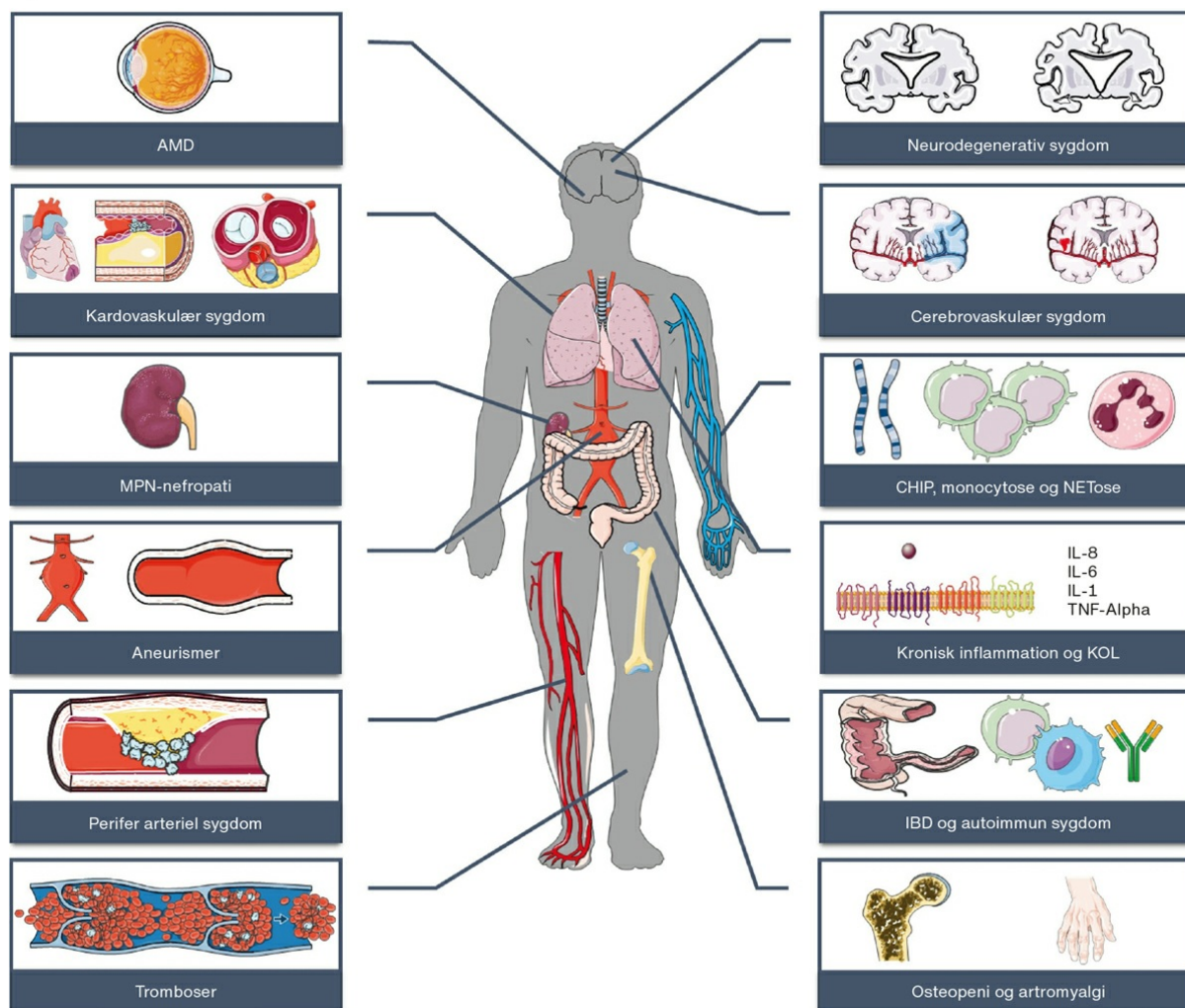
De kroniske myeloproliferative cancersygdomme (MPN) – essentiel trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) og primær myelofibrose (PMF) – er erhvervede stamcellesygdomme, som opstår pga. såkaldte driver-mutationer, januskinase 2 (*JAK2*) *V617F*, calreticulin (*CALR*) og myeloproliferative leukæmivirisonkogener (*MPL*) i den pluripotente stamcelle [1]. Sygdommenes morbiditet og mortalitet er bl.a. knyttet til disse kræftsygdommes komplikationer i form af tromboser og blødninger [1-4]. Kronisk inflammation er en vigtig drivkraft for udviklingen af MPN og sygdommenes progression til det avancerede myelofibrosestadium [5] (Figur 1). Kronisk inflammation er også en væsentlig patogenetisk faktor for mange af de sygdomme, som ledsager MPN [6-13]. MPN-sygdommene er således ikke alene modelsygdomme for sammenhængen mellem kronisk inflammation, vaskulære sygdomme og cancer, men også modelsygdomme for udviklingen af multimorbiditet [6-13] (Figur 2).

FIGUR 1 Det biologiske kontinuum for *JAK2V617F*-positiv MPN med det tidligste ET-stadium, som kan drive videre til PV, hvis patienten har *JAK2V617F*-mutationen, og efter 10-15 år kan 10-15% af PV transformere til post-PV-myelofibrose og ultimativt terminal udvikling af AML. I forløbet ses støt stigning i *JAK2V617F*-allelbyrden, tiltagende genomisk instabilitet og subklondannelse med risiko for resistensudvikling over for konventionelle behandlinger, herunder hydroxyurea og interferon-alfa 2. Det tidlige sygdomsstadium, ET, er forudgået af mange år med CHIP-*JAK2V617F*, som formentligt allerede erhverves in utero eller i den tidlige barndom. Kronisk inflammation er en af flere faktorer, som bestemmer udviklingen fra CHIP-*JAK2V617F* til MPN-sygdom. *JAK2V617F*-mutationen genererer inflammationsprodukter, som er med til at stimulere vækst af den maligne klon og dermed yderligere inflammation (illustreret med rødt i figuren) i en selvperpetuerende proces.



AML = akut myeloid leukæmi; CALR = calreticulin; CHIP = klonal hæmatopoiese af ukendt betydning; ET = essentiel trombocytose; MF = myelofibrose; MPL = myeloproliferative leukæmivirusionskogene; MPN = myeloproliferativ cancersygdom; PMF = primær myelofibrose; PV = polycythaemia vera.

FIGUR 2 Illustration af den massive MPN-associerede komorbiditetsbyrde. Kronisk inflammation faciliterer den klonale ekspansion og evolution fra CHIP-stadiet til udvikling af MPN. Begge faser er kendetegnet ved inflammationsdrevne sygdomme. Figuren indeholder elementer fra Servier Medical Art



AMD = aldersrelateret maculadegeneration; CHIP = klonal hæmatopoiese af ukendt betydning; IBD = inflammatorisk tarmsygdme; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdme; MPN = myeloproliferativ cancersygdme; NETose = neutrophil extracellular traps.

Nye studier har vist, at mindst 10.000 borgere i Danmark har udiagnosticeret MPN [14] og således er i øget risiko for at få arterielle og venøse tromboser i f.eks. hjernen, hjertet og lungerne [2-4]. I denne artikel bliver nogle af de seneste ti års landvindinger beskrevet med særligt fokus på den nye viden, at MPN ofte er forudgået af mange år med udiagnosticeret sygdom, idet forhøjede blodcelletal (leukocytose og trombocytose) traditionelt er blevet opfattet som reaktive til f.eks. rygning (forhøjet hæmoglobinkoncentration/hæmatokrit ud over leukocytose og trombocytose), infektion, blodpropper eller bindevævssygdomme. Formålet er således at fremhæve MPN som oversete blodkræftsygdme, der er associeret med en stor risiko for blodpropper [4], vaskulære sygdomme [2, 10, 15], andre inflammatoriske og autoimmune sygdomme [11-13] og ikke mindst øget risiko for anden cancer [6].

KRONISK INFLAMMATION SOM FACILITATOR AF SYGDOMSUDVIKLING VED DE MYELOPROLIFERATIVE CANCERSYGDOMME

Kronisk inflammation bidrager betydeligt til den klonale ekspansion og evolution samt symptombyrde ved MPN [4, 5]. Musestudier har bl.a. vist, at det stærkt inflammatoriske cytokin, tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa),

stimulerer den maligne klon [16], og at *JAK2V617F*-mutationen øger produktionen af reaktive oxygenradikaler (ROS) [17]. Rygning er en meget kraftig systemisk inflammationsmediator [18] og er en risikofaktor for udvikling af MPN og andre hæmatologiske cancerformer. En sammenhæng mellem overvægt og det tidlige stadium af MPN, ET, er fundet i flere studier [19], ligesom flere kroniske inflammatoriske og autoimmune sygdomme forekommer hyppigere hos patienter med MPN end i baggrundspopulationen [11, 12, 20].

KLONAL HÆMATOPOIESE AF UKENDT BETYDNING

Klonal hæmatopoiese af ukendt betydning (CHIP) defineres som erhvervede somatiske mutationer i blodceller i en variant allelfrekvens $\geq 2\%$, men uden hæmatologisk cancersygdom [21]. CHIP tiltager med alderen og ses især efter 60-årsalderen [21]. De hyppigste CHIP-mutationer er *JAK2V617F* (3,1%), *TET2*, *DNMT3A* og *ASXL1* [22, 23]. Fælles for disse mutationer er, at de disponerer stærkt til vaskulære sygdomme, tromboser og såvel hæmatologisk som nonhæmatologisk cancer. Således forudgås MPN af en mangeårig prædiagnosefase – CHIP, hvor borgere, der bærer disse mutationer, har en øget risiko for såvel arterielle som venøse tromboser og kardiovaskulære sygdomme [22, 23].

MUTATIONSLANDSKABET OG NEXT GENERATION-SEKVENTERING

MPN drives af somatiske mutationer i *JAK2V617F*, *JAK2* exon 12/13, *CALR* og *MPL*, hvilket medfører en abnorm konstitutiv aktivering af JAK-STAT-signaltransduktionsvejen [1, 23]. *JAK2V617F*-mutationen er langt den hyppigste mutation og findes hos ca. 98% af patienterne med PV, og hos de resterende ca. 2% ses mutationer i exon 12 eller 13. *JAK2V617F*-mutationen findes ligeledes hos ca. 50% af patienterne med ET og PMF. Mutationer i *CALR* ses hos 60-70% af patienterne med *JAK2V617F*-negativ ET og hos ca. 90% af patienterne med *JAK2V617F*-negativ myelofibrose. Patienter med *CALR*-mutationer har højere trombocytal, lavere hæmoglobinkoncentration, mindre risiko for tromboser og en bedre prognose end patienter med *JAK2V617F*-positiv ET og PMF [1, 4, 23]. Hos 5-10% af de patienter, der har ET og PMF og ikke har *JAK2V617F*- eller *CALR*-mutationerne, kan der påvises mutation i *MPL*. Ca. 10% af patienterne med MPN er »triple negative« (ingen *JAK2*-, *CALR*- eller *MPL*-mutationer).

Ved hjælp af next generation-sekventering (NGS) påvises de additive mutationer (f.eks. *TET2*, *DNMT3A* og *ASXL1*), som afhængig af type og antal bærer information om risikoen for tromboser, behandlingsrespons på interferon (IFN)-alfa2 (*TET2* og *DNMT3A* associerer til dårligere behandlingssvar) og prognosen. NGS anvendes også til bl.a. prædiktion af behandlingsrespons på ruxolitinib og vurdering af indikation for allogen transplantation ved myelofibrose [23, 24].

MYELOPROLIFERATIVE CANCERSYGDOMME, TROMBOSER, MIKROVASKULÆRE FORSTYRRELSER OG BLØDNINGER

Den øgede risiko for blodpropper er ikke alene kausalt koblet til de forhøjede celletal, men også til kvalitative ændringer i de cirkulerende myeloide celler og i karvægsendotelet, som samlet øger disse cellers aktivitet og evne til at klæbe til hinanden og til karvægsendotelet [4]. NETose dækker over dannelsen af neutrophil extracellular traps (NETs), som er et ekstracellulært trombogent fibernetværk bestående af cellemateriale, herunder DNA- og granulakomponenter frisat fra in vivo-aktiverede neutrofile granulocytter [4]. Ved udtalt trombocytose (1.000-1.500 mia./l, men undertiden også ved lavere trombocytal) kan der forekomme et erhvervet von Willebrands syndrom og dermed øget blødningsrisiko, som svinder, når trombocytallet ved cytoreduktiv behandling reduceres til < 1.000 mia./l [4]. På det tidspunkt vil patienten have en øget tromboseringsrisiko, og antiaggregatorisk behandling med hjertemagnyl (75 mg/dag) anbefales. Mikrovaskulære forstyrrelser er hyppige i form af ømme fødder, smertefuld højrødme af huden (erytromelalgia) og sår på fingre og tær (Figur 3).

FIGUR 3 Hudforandringer og sårdannelse på tæerne hos en patient med polycythaemia vera. Forandringerne afspejler mikrovaskulære forstyrrelser som følge af cirkulerende mikroaggregater af trombocytter og leukocytter. Forandringerne vil i løbet af timer til dage aftage og helt svinde ved behandling med hjertemagnyl (75 mg/daglig).



MYELOPROLIFERATIVE CANCERSYGDOMME ER ASSOCIERET TIL EN ØGET RISIKO FOR VASKULÆRE SYGDOMME HERIBLANDT MULTIINFARKTDEMENS, ISKÆMISK HJERTESYGDOM OG ANEURISMER

År inden MPN-diagnosen stilles, har mange patienter været indlagt med et eller flere tilfælde af transitorisk cerebral iskæmi eller regulært stroke, hvor den udløsende årsag ofte har været MPN-sygdommen. Ca. 8% af patienterne med stroke har *JAK2V617F*-mutationen. Patienterne bliver udskrevet med forhøjede blodcellletal, som er blevet opfattet som reaktive til det cerebrale infarkt (leukocytose/trombocytose) eller til den infektion, som undertiden ses hos patienter med cerebrale insulter og måske har været den udløsende årsag til infarkt. Efter gentagne infarkter kan der udvikles multiinfarktdemens. Kronisk inflammation og myeloide celler indgår også i patogenesen samt udviklingen af Alzheimers sygdom (AD), og MPN og AD har nogle af de mekanismer til fælles, som bidrager til cerebral hypoperfusion, herunder bl.a. okklusion af mikrocirkulationen pga. aggregation af cirkulerende blodceller. Derfor er der fremsat den hypotese, at MPN ikke alene er en modelsygdom for

systemisk vaskulær inflammation, men også en modelsygdom for neuroinflammation [25].

Myokardieinfarkt er en hyppig komplikation i forbindelse med MPN [2, 10]. *JAK2V617F*-mutationen disponerer stærkt til vaskulopati med en 12 × øget risiko for koronarsygdom [22] og en øget risiko for perifer arteriel insufficiens og aneurismedannelse [15] (Figur 2). *JAK2V617F* er en trombogen faktor per se – uafhængig af de af *JAK2V617F*-medierede forhøjede og hyperaktiverede cirkulerende blodceller. Flere andre mekanismer bidrager til *JAK2V617F*-mutationens trombogene egenskaber, herunder produktionen af ROS samt NETose [4].

MYELOPROLIFERATIVE CANCERSYGDOMME ER ASSOCIERET TIL EN ØGET RISIKO FOR DRUSER OG ALDERSRELATERET MAKULADEGENERATION

Kronisk systemisk inflammation er stærkt associeret til udvikling af druser og aldersrelateret maculadegeneration (AMD), som forekommer hyppigt hos patienter med MPN og er en meget stærkere association til MPN end til f.eks. type 2-diabetes mellitus (DM) [12]. Denne sammenhæng er en vigtig ny viden, som understøtter behovet for, at ældre patienter (> 60 år) med nydiagnosticeret MPN bliver henvist til øjenundersøgelse for MPN-retinopati, så det kan konstateres, om patienterne allerede har udviklet tegn på mellem- eller senstadium-AMD [12].

ER MYELOPROLIFERATIVE CANCERSYGDOMME ASSOCIERET TIL EN ØGET RISIKO FOR KRONISK LUNGESYGDOM?

Ryging er en risikofaktor for udvikling af MPN [18]. Gennem de senere år er det i studier bekræftet, at 40-50% af patienterne med MPN har pulmonal hypertension (PH) [26]. Mekanismerne bag udviklingen af PH er delvist uafklarede. Hos nogle patienter er PH formentlig udviklet som følge af udiagnosticerede recidiverende lungeembolier. Sekvestrering af cirkulerende leukocytter og trombocytter samt umodne blodceller, herunder megakaryocytter i lungekredsløbet og ekstramedullær hæmatopoiese i lungevævet, bidrager formentligt også til udvikling af PH via frisætning af fibrogene og angiogene vækstfaktorer samt inflammationsmediatorer, der ultimativt vil kunne medføre lungefibrose. Fremtidige studier må vise, om der også til MPN knytter sig en unik pulmonal vaskulopati og MPN-lungesygdom med pulmonal fibrose. Sidstnævnte kunne være en medvirkende forklaring på, at patienter med MPN har en tofold øget risiko for infektioner [27], herunder pneumoni, og for at dø af lungesvigt [28].

DISKUSSION

MPN er modelsygdomme for sammenhængen mellem kronisk inflammation, blodpropper, vaskulære sygdomme og cancer. Som sådan er MPN også modelsygdomme for udviklingen af multimorbiditet og har mange lighedspunkter med type 2-DM i form af langsom udvikling af multimorbiditet gennem mange år og debut med komplikationer (f.eks. blodpropper, demens, synssvækkelse, hjerte-kar-sygdom og nyresygdom) som følge af forhøjede blodceller (MPN) analogt med forhøjede blodsukkerværdier. De to inflammationssygdomme deler også in vivo-aktivering af cirkulerende myeloide celler som led i aktivering af fælles cellulære signaltransduktionsveje – ved begge medieret af bl.a. kronisk inflammation og ved MPN tillige af erhvervede klonale inflammatoriske mutationer som ovenfor beskrevet. De kroniske MPN-sygdomme er betydeligt underdiagnosticerede, idet man estimerer, at der i Danmark er mindst 10.000 borgere, som har en stærkt øget risiko for blodpropper og en række ledsagesygdomme, der samlet gør, at disse patienter ofte har en betydelig multimorbiditet og bærer på en meget tung sygdomsbyrde gennem mange år. Ved øget bevågenhed om disse sygdomme hos patienter med forhøjede blodceller og almindelige folkesygdomme, som f.eks. apoplexia cerebri, AMD, hjerte-kar-sygdomme, nyresvigt, knogleskørhed, reumatiske sygdomme, inflammatoriske tarmsygdomme og ikke mindst forhøjede blodceller ved andre cancere, håber vi i de kommende år at kunne diagnosticere MPN-sygdommene langt tidligere, og inden patienterne får potentielt invaliderende og livstruende

blodpropper og andre alvorlige ledsagesygdomme [4, 13]. Vidensspredning om MPN i primærsektoren og på de afdelinger, hvor disponerede patienter indlægges, vil forhåbentlig kunne forebygge årelang forsinkelse af MPN-diagnosen.

Efter vores opfattelse vil især tidligere diagnostik af MPN ved molekylærbiologisk screening for *JAK2V617F*-mutationen – en ny risikofaktor for vaskulære sygdomme – af patienter med f.eks. apoplexia cerebri og kardiovaskulære sygdomme være helt afgørende. Udredning for MPN bør også overvejes ved forekomst af især vaskulær sygdom hos yngre personer uden andre risikofaktorer, inklusive kongenit trombofili. En national implementering af sådanne tiltag vil være af stor nytteværdi for den enkelte patient i form af tidligere diagnostik af MPN og derigennem mulighed for tidlig terapeutisk intervention – ikke alene over for blodkræftsygdommen med stamcelletargeteret behandling med IFN [24] og i fremtiden måske også kombinationsbehandling med f.eks. statiner eller JAK1/2-inhibitor [29], men også over for MPN-ledsagesygdommene. Screeningstrategien vil forventeligt også have betydelig samfundsøkonomisk nytteværdi pga. reduktion i antal indlæggelser for MPN-associerede blodpropper og ledsagesygdomme. En tidlig igangsætning af cytoreduktiv behandling i form af stamcelletargeteret behandling med IFN til yngre og primært hydroxyurea til ældre er ikke alene afgørende for at forebygge blodpropper, men også for at kunne opnå minimal restsygdom. Dette kan opnås efter års IFN-behandling og vil være den optimale platform for nye vaccinationsstrategier ved MPN [30]. I udvælgelsen af patienter til behandling med IFN og i vurderingen af et dårligt IFN-respons vil NGS fremover blive et meget vigtigt værktøj til identifikation af mutationer (f.eks. *TET2* og *DNMT3A*), som medfører tab af IFN-effekten [24]. MPN-sygdommene er ikke alene modelsygdomme for betydningen af kronisk inflammation for udviklingen af mutationer i blodceller, blodpropper, vaskulære sygdomme og cancer, men også et klasseeksempel på, hvordan vi ved hjælp af personlig medicin med targeteret medicinsk behandling vil kunne forebygge folkesygdomme ved tidlig diagnostik og behandling af massivt underdiagnosticerede trombogene og vaskulære blodkræftsygdomme med helbredelse som det ultimative sigte.

Korrespondance Hans Carl Hasselbalch. E-mail: hans.hasselbalch@gmail.com

Antaget 10. juni 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. oktober 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;182:V03210282

Taksigelser Medlemmer af CAG-ZIRI*, DALIAH**-Gruppen og Dansk MPN Konsortium takkes for deltagelse i MPN-forskningen.

*) CAG-ZIRI: Clinical Academic Group-Zealand Inflammation Research Initiative

***) DALIAH: Danish Low Dose Interferon versus Hydroxyurea Study

SUMMARY

Elevated blood cell counts and vascular disease with the myeloproliferative neoplasms as model diseases

Hans Carl Hasselbalch, Trine Alma Knudsen, Anders Lindholm Sørensen, Sarah Friis Christensen, Morten Kranker Larsen, Marie Bak, Daniel El Fassi2, Sabrina Cordua, Mette Brabrand, Gitte Thomsen, Jesper Stentoft, Jørn Starklint, Christina Ellervik, Troels Wienecke, Niels Eske Bruun, Christina Schjellerup Eickhardt-Dalbøge, Lasse Kjær, Vibe Skov on behalf of CAG-ZIRI og Dansk MPN-Konsortium

Ugeskr Læger 2021;183:V03210282

Ugeskr Læger 2021;182: V03210282

Side 7 af 9

Recent studies have shown the Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) to be massively underdiagnosed and often preceded by a long pre-diagnostic phase of several years, in which many patients suffer serious vascular events. In this review, we focus on the urgent need for earlier diagnosis and treatment of MPN. Such efforts are foreseen to decrease morbidity and mortality for the individual patients and potentially reduce costs for health and social care systems.

LITTERATUR

1. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017;377:895-6.
2. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-32.
3. Hultcrantz M, Björkholm M, Landgren O et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. *Ann Intern Med* 2018;169:268.
4. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2021;137:2152-60.
5. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012;119:3219-25.
6. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood* 2011;118:6515-20.
7. Farmer S, Erzsebet Horváth-Puhó E, Vestergaard H et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and risk of osteoporotic fractures; a nationwide population-based cohort study. *Br J Haematol* 2013;163:549-688.
8. Christensen AS, Møller JB, Hasselbalch HC. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 2014;38:490-5.
9. Bak M, Sørensen TL, Flachs EM et al. Age-related macular degeneration in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:835-43.
10. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M et al. Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms – impact of comorbidity. *Clin Epidemiol* 2019;11:955-67.
11. Bak M, Jess T, Flachs EM et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: a Danish nationwide cohort study. *Cancers (Basel)* 2020;12:2700.
12. Liisborg C, Hasselbalch HC, Sørensen TL. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)* 2020;12:573.
13. Hasselbalch HC, Bjørn ME. MPN as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm* 2015;2015:102476.
14. Cordua S, Kjaer L, Skov V et al. Prevalence and phenotypes of JAK2 V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood* 2019;134:469-79.
15. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y et al. Crucial role of hematopoietic JAK2V617F in the development of aortic aneurysms. *Haematologica* 2021 (online 11. feb).
16. Fleischman AG, Aichberger KJ, Luty SB et al. TNF α facilitates clonal expansion of JAK2V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6392-8.
17. Marty C, Lacout C, Droin N et al. A role for reactive oxygen species in JAK2 V617F myeloproliferative neoplasm progression. *Leukemia* 2013;27:2187-95.
18. Jayasuriya NA, Kjaergaard AD, Pedersen KM et al. Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 million people. *Br J Haematol* 2020;189:323-34.
19. Christensen SF, Scherber RM, Brochmann N et al. Body mass index and total symptom burden in myeloproliferative neoplasms discovery of a U-shaped association. *Cancers (Basel)* 2020;12:2202.
20. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*

2010;95:1216-20.

21. Kjær L. Clonal Hematopoiesis and mutations of myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2100.
22. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:111-21.
23. Skov V. Next generation sequencing in MPN. (*Basel*) 2020;12:2194.
24. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K et al. Genomic profiling of a randomized trial of r-IFN α vs. HU in MPN reveals mutation-specific patterns of response. *Blood Adv* 2021 (antaget til publicering).
25. Hasselbalch HC, Skov V, Kjær L et al. Myeloproliferative blood cancers as a human neuroinflammation model for development of Alzheimer's disease: evidences and perspectives. *J Neuroinflammation* 2020;17:248.
26. Brabrand M, Hansen KN, Laursen CB et al. Frequency and etiology of pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol* 2019;102:227-34.
27. Landtblom AR, Andersson TM, Dickman PW et al. Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms – a population-based cohort study of 8363 patients. *Leukemia* 2021;35:476-84.
28. Pedersen KM, Çolak Y, Hasselbalch HC et al. Two-fold risk of pneumonia and respiratory mortality in individuals with myeloproliferative neoplasm: a population-based cohort study. *EClinicalMedicine* 2020;21:100295.
29. Sørensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA et al. Ruxolitinib and interferon- α 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. *Haematologica* 2020;105:2262-72.
30. Holmström MO, Hasselbalch HC, Andersen MH. Cancer immune therapy for Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)* 2020;12:1763.