

Polycythemia Vera (PV) 2018

Initiatiefnemer: HOVON werkgroep CML/MPN

Autorisatiedatum: 9 januari 2019

Samenstelling werkgroep :

Werkgroepleden:

- dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist
- dr. S. Kersting, internist-hematoloog
- dr. R. Raymakers, internist-hematoloog
- dr. N.P.M. Schaap, internist-hematoloog
- dr. M. Wondergem, internist-hematoloog

- drs. F. Baboe, internist-hematoloog
- dr. P. van Balen, internist-hematoloog
- dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog
- dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog
- dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog
- dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog
- drs. F. C. J. I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog
- dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog
- dr. V. Novotny, internist-hematoloog
- dr. N. Rayman, internist-hematoloog
- dr. B. van der Reijden, moleculair-bioloog
- drs. B. Santbergen, internist-hematoloog
- prof. Dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog
- dr. T.J.F. Sniijders, internist-hematoloog
- dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog
- dr. N. Thielen, internist-hematoloog
- dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog
- drs. T. de Waal, internist-hematoloog
- dr. P. Westerweel, internist-hematoloog
- drs. S. Wittebol, internist-hematoloog
- dr. R. van Wijk, Universitair Hoofddocent
- prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

Inleiding

Polycythemia vera (PV) behoort samen met essentiële trombocytemie (ET) en primaire myelofibrose (PMF) tot de Philadelphia chromosoom-negatieve myeloproliferatieve aandoeningen (MPN).

Het is een relatief zeldzame groep aandoeningen met een geschatte incidentie van 0,01-2,8 per 100.000 inwoners per jaar. De mediane leeftijd bij diagnose is 60 jaar en PV komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Bij vrijwel alle patiënten kan de *JAK2 V617F* mutatie of een functioneel gelijkende *JAK2* mutatie gevonden worden. Om de diagnose PV te kunnen stellen moet er geen aanwijzing zijn voor een secundaire of erfelijke erythrocytose. Er worden in het algemeen 2 stadia onderscheiden bij PV: een polycythemische fase met een verhoogd hemoglobine (Hb), hematocriet (Ht) en rode bloedcel aantal en een “spent” fase of post-polycythemische myelofibrose fase waarbij cytopenieën en anemie ontstaat als gevolg van ineffektieve hematopoëse, beenmerg fibrose, extramedullaire hematopoëse en hypersplenisme. Ook kan PV overgaan in een acute leukemie.^{Swerdlow 2017}

De bestaande richtlijn dateert uit 2011 en was toe aan actualisatie vanwege herziening van de diagnostische criteria in 2016^{Arber 2016} en registratie van ruxolitinib voor PV. Recent zijn de richtlijnen van European LeukemiaNet (ELN) consortium herzien.^{Barbui 2018} De huidige richtlijn is grotendeels gebaseerd op deze aanbevelingen. Aangezien secundaire erythrocytose een belangrijke differentiaal diagnose is van PV wordt dit onderwerp ook besproken in deze richtlijn. Voor post-PV myelofibrose wordt verwezen naar de richtlijn myelofibrose.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met PV, zoals internist-hematologen, internist-oncologen, internisten, etc.

Doelstelling

Deze richtlijn is bedoeld ter optimalisering van de diagnostiek, behandeling en poliklinisch vervolg van PV en secundaire erythrocytose toepasbaar in alle Nederlandse ziekenhuizen (geen echelonering van toepassing).

Actualisatie: 2022

Diagnostiek

Uitgangsvraag 1.

Welk onderzoek is nodig bij de diagnose PV?

Aanbevelingen:

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen (bij voorkeur met met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten), bloedingsneiging, cardiovasculaire risico factoren en jicht
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leukocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, ferritine, glucose en cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F* mutatie, *BCR-ABL1* mutatie (ter uitsluiting CML) en bij een negatieve testuitslag *JAK2 exon12* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- **Op indicatie:**
 - Beenmergbiopsie en morfologie
 - Erytropoëtine spiegel, voor start aderlatingen
 - Echo milt bij twijfel over splenomegalie
 - In geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien trombocytose voorafgaand aan ingrepen met bloedingsrisico: sluit verworven von Willebrand type II uit middels bepaling van von Willebrand ristocetine activiteit en antigeen (verstoorde ratio, met verminderde activiteit)

Tabel 1: Diagnostische criteria WHO 2016^{Arber 2016}

Major criteria:
<ol style="list-style-type: none">1. Ht >0.49 l/l of Hb >10.2 mmol/l bij mannen, Ht >0.48 l/l of Hb >9.9 mmol/l bij vrouwen OF toegenomen erythrocyten volume (red cell mass, RCM), meer dan 25% van het voorspelde volume. (Dit onderzoek wordt in Nederland vrijwel nergens meer verricht)2. BM biopsie met daarin toegenomen cel rijkdom in relatie tot de leeftijd met trilineaire proliferatie (panmyelosis), prominente erythroïde, granulocytair en megakaryocytair proliferatie met pleiomorfe, mature megakaryocyten (verschil in grootte)*3. aanwezigheid van <i>JAK2V617</i>, of functioneel gelijkende mutatie (bv. <i>JAK2exon12</i> mutatie)
Minor criterium:
<ul style="list-style-type: none">• subnormale erytropoëtine spiegel
Diagnose PV:
<ul style="list-style-type: none">• 3 major criteria• 2 major criteria en het minor criterium
*Major criterium 2 is niet noodzakelijk indien er sprake is van een absolute erythrocytose (Hb >11,6 mmol/l en/of Ht >0.56 l/l voor mannen; Hb >10,3 mmol/l en/of Ht >0.50 l/l voor vrouwen) en voldaan wordt aan de andere criteria

Onderbouwing

Om de diagnose volgens WHO criteria te stellen is onderzoek van bloedbeeld en moleculair onderzoek noodzakelijk in combinatie met ofwel beenmergonderzoek of erythropoëtine spiegel (tabel 1).^{Arber 2016, Barbui 2018} Aangezien beenmergonderzoek aanvullende informatie geeft over de aanwezigheid van fibrose en daarmee mogelijk een snellere progressie naar post-PV myelofibrose kan voorspellen heeft dit onderzoek de voorkeur. Indien erythropoëtine spiegel bepaald wordt, dient dit verricht te worden voor start van aderlating, vanwege reactieve verhoging na inductie van ijzerdepletie.

LDH en urinezuur zijn meestal verhoogd, ferritine is normaal of laag bij PV. Vanwege het verhoogd cardiovasculair risicoprofiel bij MPN, is het advies om klassieke risicofactoren van hart-en vaatziekten te controleren. Verworven von Willebrand ziekte type II (VvWD) kan voorkomen bij extreme trombocytose maar ook bij lagere trombocyten aantallen.^{Rottenstreich 2017} Een verminderde ratio van von Willbrand ristocetine activiteit ten opzichte van von Willebrand antigeen is hierbij het meest voorspellend.^{Tiede 2011} De werkgroep adviseert daarom in geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien er ingrepen met hoog bloedingsrisico verricht gaan worden VvWD uit te sluiten. Patiënten met PV hebben vaak klachten die kwaliteit van leven beïnvloeden. Dit kan bij diagnose en follow-up vastgelegd worden met de MPN-SAF vragenlijst.^{Emanuel 2012}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de World Health Organisation (WHO) classificatie, de recente Europese richtlijn (ELN) aangevuld met literatuur op basis van expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties:

Arber 2016

Barbui 2018

Emanuel 2012

Rottenstreich 2017

Tiede 2011

Uitgangsvraag 2.

Welk onderzoek is nodig bij verdenking secundaire of erfelijke erythrocytose?

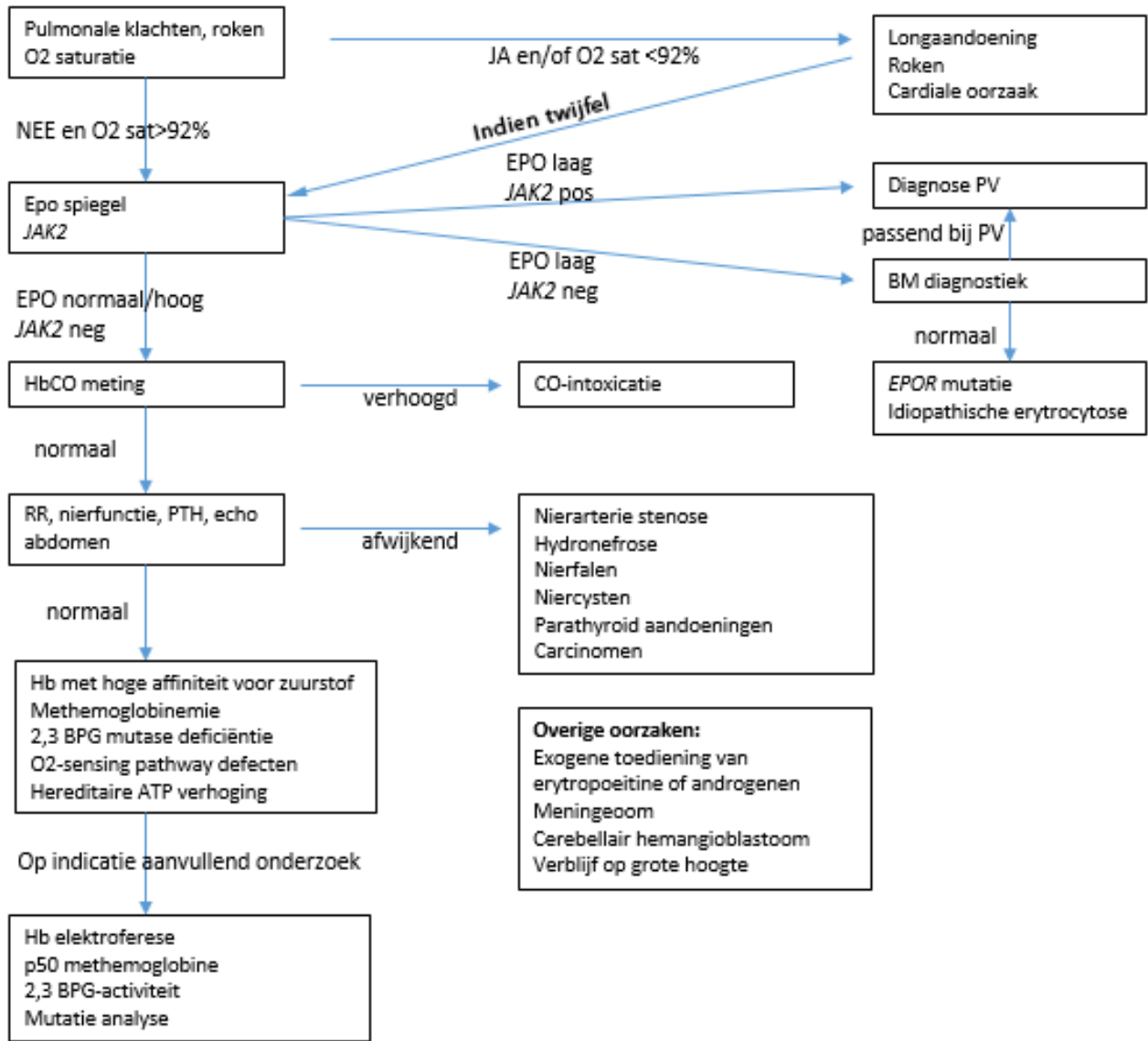
Aanbevelingen

- Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op onderliggende oorzaken (tabel 2)
- Op indicatie: (figuur 1)
 - *JAK2* mutatie
 - Erytropoëetine spiegel
 - Beenmergonderzoek
 - HbCO meting
 - PTH
 - Echo abdomen
 - Mutatie analyse congenitale oorzaken (dr v Wijk, UMC Utrecht: <http://www.umcutrecht.nl/getmedia/e4d7a295-cd01-448d-a31c-97ede7ddf7f0/Congenitale-Secundaire-Erythrocytose.pdf.aspx?ext=.pdf>): bisfогlyceraatmutase (*BPGM*), cytochroom-B5-reductase (*CYB5R3*), epo-receptor (*EPOR*), Hemoglobine variant met verhoogde O₂-affiniteit (*HBA1*, *HBA2*, *HBB*), hypoxia inducible factor-2-α (*EPAS1/HIF2A*), prolylhydroxylase-2 (*ELGN1/PHD2*), von Hippel-Lindau tumorsuppressor (*VHL*)
 - p50 methemoglobine
 - 2,3 BPG-activiteit

Tabel 2: Oorzaken van primaire en secundaire erythrocytose

Primaire erythrocytose		
Congenitaal		
	Erytropoëtine receptor mutaties	
Verworven		
	PV	
Secundaire erythrocytose		
Congenitaal		
	Defecten van de 'oxygen sensing pathway'	-VHL gen mutaties -PHD2 mutaties -HIF-2 α mutaties
	Andere congenitale defecten	-Hb met hoge affiniteit voor zuurstof -bisphosphoglyeraat mutase deficiëntie
Verworven		
	Centrale hypoxie	-chronische longziekte -rechts-links cardiopulmonale vasculaire shunts -rokers erythrocytose -hypoventilatie syndromen waaronder slaapapneu -koolmonoxidevergiftiging -verblijf op grote hoogte
	Lokale hypoxie	-nierarterie stenose -hydronefrose -nierfalen -polycysteuze nierziekte -post-niertransplantatie erythrocytose
	Pathologische erytropoëtine productie	-cerebellair hemangioblastoom -meningioom -parathyroid aandoeningen -niercel carcinoom -hepatocellulair carcinoom -feochromocytoom -baarmoeder leiomyoom
	Medicamenteus	-erytropoëtine toediening -androgenen toediening

Figuur 1: stroomdiagram erythrocytose



Onderbouwing

Erythrocytose kan geclassificeerd worden op basis van de oorzaak, waarbij een indeling gemaakt kan worden tussen primaire erythrocytose en secundaire erythrocytose. PV behoort tot de verworven primaire erythrocytose en aangeboren mutaties in de erythropoëtine receptor (*EPOR* mutaties) tot de congenitale primaire erythrocytose. Congenitale secundaire erythrocytose bevat de defecten in de 'oxygen-sensing pathway' (*VHL* mutaties, *PHD2* mutaties, *HIF-2α* mutaties) en andere congenitale afwijkingen (Hb met hoge affiniteit voor zuurstof, bisphosphoglyceraat mutase deficiëntie). Secundaire erythrocytose is echter meestal verworven als gevolg van toegenomen erythropoëtine productie door centrale hypoxie of lokale hypoxie in de nier. Ook kan er sprake zijn van pathologische erythropoëtine productie als gevolg van tumoren.

Bij analyse van erythrocytose kan door middel van anamnese en lichamelijk centrale hypoxie als oorzaak voor secundaire erythrocytose meestal gemakkelijk worden vastgesteld. Indien de oorzaak niet duidelijk is kan bepaling van erythropoëtine spiegel en *JAK* mutatie een behulpzame volgende stap zijn. ^{MCMullin 2009} (figuur 1)

Indien de diagnose PV niet gesteld wordt is er geen indicatie voor trombocyten aggregatieremming of nastreven van een Ht <0,45 l/l. Uit reologisch oogpunt kan overwogen worden te streven naar een Ht <0.55 l/l indien men problemen verwacht bij oplopende viscositeit bij hogere Ht waardes. In geval van trombo-embolische complicaties in de voorgeschiedenis kan overwogen worden een streefwaarde voor het Ht <0,45 l/l aan te houden.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een internationale review en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie:

MCMullin 2009

Prognosticering

Uitgangsvraag 3.

Welke (prognostische) risico groepen kunnen worden onderscheiden bij PV?

Aanbeveling

- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leeftijd en trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis (tabel 3) (SORT A)
- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leukocytose $>15 \times 10^9/l$ (SORT B)

Tabel 3: Risico indeling PV

Hoog risico	aanwezigheid van 1 of meerdere risicofactoren
Standaard risico	geen hoog risico factoren
Risico factoren	Leeftijd >60 jaar Eerdere trombo-embolische complicatie (leukocytose $>15 \times 10^9/l$)

Onderbouwing:

Patiënten met PV hebben een verhoogd risico op het optreden van trombo-embolische complicaties. Dit risico is extra verhoogd bij oudere patiënten en bij patiënten met een trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis. Ook leukocytose en aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren lijken hierin een rol te spelen. ^{Barbui 2018} Conform de ELN criteria is de werkgroep van mening dat alle patiënten met een hoog risico op basis van leeftijd of trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis behandeld moeten worden met trombocytten aggregatie remming en cytoreductieve therapie (eventueel naast flebotomieën). ^{Barbui 2018}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn.

Referentie:

Barbui 2018

Stadierung

Uitgangsvraag 4.

Wanneer is gebruik van trombocyten aggregatieremming geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- Alle patiënten met PV tenzij bloedingsneiging of VvWD: (SORT A)
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg per dag

Onderbouwing:

Vanwege het effect op het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties is trombocyten aggregatieremming in principe bij alle patiënten geïndiceerd.^{Marchioli 2013, Barbui 2018} Indien er sprake is van klinische bloedingsneiging en/of VvWD (activiteit <30%) dient dit eerst met cytoreductieve therapie behandeld te worden. Indien patiënt om andere redenen een verhoogd risico op bloedingen heeft, moet dit worden afgewogen tegen het risico op trombose.

Bij patiënten met een indicatie voor clopidogrel moet een inschatting gemaakt worden of dubbeltherapie met acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium opweegt tegen het bloedingsrisico van deze combinatie. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over clopidogrel monotherapie bij PV.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn, de ECLAP studie en expertise van de richtlijnwerkgoep.

Referentie:

Landolfi 2004
Barbui 2018

Uitgangsvraag 5.

Wanneer is flebotomie geïndiceerd bij PV en welk behandeldoel moet dan behaald worden?

Aanbevelingen:

- Alle patiënten met laag risico PV (SORT A)
 - Flebotomie met streef Ht <0,45 l/l

Onderbouwing:

Het risico op trombo-embolische complicaties vermindert wanneer een strikte intensieve flebotomie behandeling plaatsvindt waarbij het Ht lager dan 0,45 l/l wordt gehouden.^{Marchioli 2013, Barbui 2018} Hierbij is er geen verschil tussen man en vrouw in streef Ht. Op basis van individuele inschatting (bijvoorbeeld symptomatologie) kan een lager streef Ht overwogen worden. Flebotomie heeft ijzerdepletie tot gevolg wat leidt tot remming van de erythropoëse. In principe dient géén ijzer gesuppleerd te worden. Een andere mogelijkheid voor ijzerdepletie is isovolemische hemodilutie/erythrocytaferese.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn, de referentielijst van deze richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgoep.

Referenties:

Marchioli 2013

Barbui 2018

Uitgangsvraag 6.

Wanneer is gebruik van cytoreductieve therapie geïndiceerd bij PV en welk behandeldoel moet dan behaald worden?

Aanbevelingen:

- Indicaties voor cytoreductieve therapie (eventueel naast flebotomie) bij hoog risico PV, streef Ht <0,45 l/l: (SORT B)
 - Leeftijd >60 jaar
 - (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie
- Overige indicaties voor cytoreductieve therapie (behandeldoel inclusief streef Ht <0,45 l/l): (SORT C)
 - Trombocyten >1500 x10⁹/l of VvWD, streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD
 - Symptomatische splenomegalie
 - PV gerelateerde symptomen
 - Progressieve myeloproliferatie (trombocytose, leukocytose), streef verlagen trombocyten <400 x10⁹/L of leukocyten <15 x10⁹/l
 - Te frequente flebotomieën
 - Slecht verdragen flebotomieën

Onderbouwing:

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties dat afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt en zijn voorgeschiedenis, is het advies te starten met cytoreductieve therapie zodra patiënt 60 jaar wordt of indien er een trombo-embolische complicatie heeft plaatsgevonden. Het doel van de therapie is het verminderen van het risico op (nieuwe) trombo-embolische complicaties door het behouden van het Ht < 0,45 l/l.^{Barbui2018}. Om het risico op bloedingen te verkleinen, dient cytoreductieve therapie plaats te vinden bij patiënten met trombocyten >1500 x 10⁹/l of VvWD. Om het bloedingsrisico te verkleinen is normalisatie van trombocyten aantal niet per se noodzakelijk, zolang er complete remissie is van VvWD. Indien patiënten om andere redenen cytoreductieve therapie in plaats van of naast flebotomie krijgen, dient de Ht altijd <0,45 l/l gehouden te worden.

Marchioli 2013

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn, de referentielijst van deze richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgoep.

Referenties:

Barbui 2018

Marchioli 2013

Behandeling

Uitgangsvraag 7.

Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- 1^e lijn: (SORT B)
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys[®]), start dosering 45-90 microgram/weeks.c.
- 2^e lijn: (SORT C)
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys[®]), start dosering 45-90 microgram/weeks.c.
 - Ruxolitinib, start dosering 2 dd 10 mg, dosering aan te passen op therapeutisch effect en trombocyten aantal tenminste $>50-100 \times 10^9/l$ (streefwaarde $>100 \times 10^9/l$). Aanpassen dosering met 1-2 dd 5 mg ophogen per 2 a 3 weken tot een max dosering van 2 dd 25 mg afhankelijk van het bereikte effect. Aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in tabel 4
 - Indicatie algemeen: onvoldoende effect op conventionele cytoreductieve therapie
 - Indicatie specifiek: Hydroxycarbamide resistentie (volgens ELN criteria)^{Barosi 2010}
Het niet bereiken van een adequaat therapeutisch effect bij een dosering van ≥ 2 g/dag gedurende 12 weken therapie, OF indien het beoogde therapeutisch effect niet bereikt wordt bij een maximaal te tolereren dosering van <2 gram/dagOnder een inadequaat therapeutisch effect wordt een of meer van de volgende waarnemingen verstaan:
 - onvoldoende reductie op trombocyten/leukocyten aantal
 - onvoldoende effect op symptomatische splenomegalie
 - Hydroxycarbamide intolerantie
 - Invaliderende jeuk die niet of onvoldoende reageren op een eerdere lijn(en) van therapie
 - Onvoldoende Ht beheersing d.m.v. flebotomie en/of cytoreductieve therapie
 - Ernstige vermoeidheid die gerelateerd is aan PV
 - Het ontstaan van ulcera aan de benen of ander onacceptabele toxiciteit (gedefinieerd als graad 3-4 toxiciteit (CTC) zoals mucocutane manifestaties, gastro-intestinale symptomen, pneumonitis, of koorts

- Anagrelide (overweeg bij trombocytose). Start dosering 2 dd 0,5 mg, ieder week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocytos aantal. Maximale dosis 10mg/dag en 2,5 mg/gift
- Combinatie van behandelingen

Tabel 4: aandachtspunten bij start ruxolitinib

Medicatie niet abrupt staken maar de dosis in 2 weken verminderen ter preventie van "withdrawal syndroom"
Geneesmiddelen interactie met sterke/matige CYP3A4 remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9 en CYP3A4. Voorbeelden: claritromycine, ciprofloxacin, itraconazol, ketoconazol, cimetidine, verapamil
Gezien het effect van ruxolitinib op de cellulaire afweer moet voorafgaand aan het starten van ruxolitinib overwogen worden of screening op tuberculose zinvol is
Ondanks toename van het infectierisico bij ruxolitinib gebruik is standaard antimicrobiële of virale profylaxe niet geïndiceerd. Patiënt dient te worden voorgelicht ten aanzien van verhoogd risico op herpes zoster reactivatie.

Onderbouwing:

Hydroxycarbamide en gepegyleerd interferon α zijn gelijkwaardige 1^e-lijns behandelopties.^{Barbui2018}

De keus voor 1 van beide middelen is sterk afhankelijk van individuele patiënt factoren en wensen en dient door de behandelaar samen met de patiënt genomen te worden. Hierbij dient een mogelijk hogere incidentie van non-melanoma huidmaligniteiten na langdurig hydroxycarbamide gebruik in de overweging te worden meegenomen. Gezien het bijwerkingenprofiel van gepegyleerd interferon α 2a kan een startdosering van 45 microgram/week s.c. verkozen worden boven een hogere startdosering.

Indien patiënt intolerant is of onvoldoende respons heeft op behandeling^{Barosi 2010} is er uitgebreide keuze aan 2^e-lijns behandelingen. Ruxolitinib heeft meerwaarde bij patiënten met PV-gerelateerde klachten.^{Barbui2018} Anagrelide is een optie bij patiënten met trombocytose, bijvoorbeeld in combinatie met flebotomie.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de ELN criteria, de recente Europese richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgoep.

Referenties:

Barosi 2010

Barbui 2018

Uitgangsvraag 8.

Welke aanvullende maatregelen zijn geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- Uraatsteen en jicht profylaxe indien verhoogd urinezuur of jicht in voorgeschiedenis
 - Overweeg allopurinol 1 dd 300mg

Onderbouwing:

Patiënten met PV hebben een verhoogd risico op het krijgen van jicht of uraatsteen. Bij start van cytoreductieve therapie dient afgewogen te worden of profylaxe geïndiceerd is.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de expertise van de richtlijnwerkgoep.

Uitgangsvraag 9.

Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met PV?

Aanbevelingen:

(SORT C)

- Behandeling bij geen risicofactoren (zie tabel 4):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
 - Profylactische dosering laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
 - Streef naar Ht <0.45 l/l en trombocyten <1000 x10⁹/l (middels flebotomie en/of gepegyleerde interferon- α)
- Behandeling bij risicofactor (zie tabel 4):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/ dag
 - Streef naar Ht <0.40 l/l en trombocyten <400 x10⁹/l (middels flebotomie en/of gepegyleerde interferon α 2a)
 - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH.

Tabel 4: risicofactoren bij zwangerschap

Risico factor
Trombose in voorgeschiedenis
Bloeding in voorgeschiedenis
Bij eerdere zwangerschap ≥ 3 spontane abortus binnen eerste trimester
Bij eerdere zwangerschap spontane abortus in tweede of derde trimester
Bij eerdere zwangerschap intra uteriene sterfte
Bij eerdere zwangerschap pre eclampsie <37 weken, intra-uterine groei achterstand of aanwijzingen voor placentadysfunctie
Bij eerdere zwangerschap bloeding of post-partum bloeding met transfusie noodzaak
Bij huidige zwangerschap abnormale flow in de uteriene arteriën op 20/24 weken
Vooraf of tijdens huidige zwangerschap trombocyten $>1000 \times 10^9/l$

Onderbouwing

Zwangere patiënten met myeloproliferatieve ziektes hebben meer risico op het krijgen van complicaties van zowel moeder als kind. Het risico hierop kan ingeschat worden op basis van klassieke risicofactoren bij PV (zoals trombose en bloeding) en zwangerschap specifieke risicofactoren.^{Harrison 2011, McMullin 2018} (zie tabel 4) Behandeling is erop gericht het risico te verkleinen door middel van geneesmiddelen die veilig geacht worden in de zwangerschap. In het kraambed dient tromboseprofylaxe gegeven te worden, tenzij er al een indicatie voor therapeutische antistolling aanwezig was.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een expert opinion artikel over dit onderwerp.

Referentie:

Harrison 2011

McMullin 2018

Uitgangsvraag 10.

Wat is het beleid bij een splanchnicus trombose?

Aanbeveling:

- Cyto-reductieve therapie, streef Ht $<0.45 l/l$, trombocytenaantal $<400 \times 10^9/l$ en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leucocyten) streef leucocyten $<15 \times 10^9/l$
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie) (SORT C)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico (SORT C)

Onderbouwing

Splanchnicus trombose is een veneuze trombo-embolie van een of meer van de abdominale venen (portale, splenale, mesenteriale of supra-hepatische venen) en kan ernstige bloedingen als gevolg van varices veroorzaken. Indien er sprake is van PV volgens de WHO criteria is er een indicatie voor cytoreductieve therapie op basis van het optreden van een trombo-embolische complicatie.^{Barbui 2018}

In principe is er bij alle patiënten een indicatie voor therapeutische antistolling, maar dit dient afgewogen te worden tegen het risico op bloedingen.^{Riva 2012} Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om algemene aanbevelingen te doen over het toevoegen van trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling, aangezien het bloedingsrisico hierdoor kan vergroten. Bij de individuele patiënt kan dit overwogen worden op basis van kenmerken van de trombose en afwezigheid van risicofactoren voor bloeding.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn, een expert opinion artikel over dit onderwerp en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties:

Barbui 2018

Riva 2012

Samenvatting van aanbevelingen

Welk onderzoek is nodig bij de diagnose PV?

Aanbevelingen:

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen (bij voorkeur met met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten), bloedingsneiging, cardiovasculaire risico factoren en jicht
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leukocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, ferritine, glucose en cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F* mutatie, *BCR-ABL1* mutatie (ter uitsluiting CML) en bij een negatieve testuitslag *JAK2 exon12* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- **Op indicatie:**
 - Beenmergbiopsie en morfologie
 - Erytropoëtiene spiegel, voor start aderlatingen (zie schema 1)
 - Echo milt bij twijfel over splenomegalie
 - In geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien trombocytose voorafgaand aan ingrepen met bloedingsrisico: sluit verworven von Willebrand type II uit middels bepaling van von Willebrand ristocetine activiteit en antigeen (verstoorde ratio, met verminderde activiteit)

Welk onderzoek is nodig bij verdenking secundaire of erfelijke erythrocytose?

Aanbevelingen

- Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op onderliggende oorzaken (tabel 2)
- Op indicatie: (figuur 1)
 - *JAK2* mutatie
 - Erytropoëtiene spiegel
 - Beenmergonderzoek
 - HbCO meting
 - PTH
 - Echo abdomen
 - Mutatie analyse congenitale oorzaken (dr v Wijk, UMC Utrecht):
<http://www.umcutrecht.nl/getmedia/e4d7a295-cd01-448d-a31c-97ede7ddf7f0/Congenitale-Secundaire-Erythrocytose.pdf.aspx?ext=.pdf>):
bisfocoglyceraatmutase (*BPGM*), cytochrom-B5-reductase (*CYB5R3*), epo-receptor (*EPOR*), Hemoglobine variant met verhoogde O₂-affiniteit (*HBA1*, *HBA2*, *HBB*), hypoxia inducible factor-2- α (*EPAS1/HIF2A*), prolylhydroxylase-2 (*ELGN1/PHD2*), von Hippel-Lindau tumorsuppressor (*VHL*)
 - p50 methemoglobine
 - 2,3 BPG-activiteit

Welke (prognostische) risico groepen kunnen worden onderscheiden bij PV?

Aanbeveling

- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leeftijd en trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis (tabel 3)
- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leukocytose $>15 \times 10^9/l$

Wanneer is gebruik van trombocyten aggregatieremming geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- Alle patiënten met PV tenzij bloedingsneiging of VvWD:
 - Acetylsalicylzuur 80mg/carbasalaatcalcium 100 mg per dag

Wanneer is flebotomie geïndiceerd bij PV en welk behandeldoel moet dan behaald worden?

Aanbevelingen:

- Alle patiënten met laag risico PV
 - Flebotomie met streef Ht $<0,45 l/l$

Wanneer is gebruik van cytoreductieve therapie geïndiceerd bij PV en welk behandeldoel moet dan behaald worden?

Aanbevelingen:

- Indicaties voor cytoreductieve therapie (eventueel naast flebotomie) bij hoog risico PV, streef Ht $<0,45 l/l$:
 - Leeftijd >60 jaar
 - (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde $<400 \times 10^9/L$
- Overige indicaties voor cytoreductieve therapie (behandeldoel inclusief streef Ht $<0,45l/l$):
 - Trombocyten $>1500 \times 10^9/l$ of VvWD, streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD
 - Symptomatische splenomegalie
 - PV gerelateerde symptomen
 - Progressieve myeloproliferatie (trombocytose, leukocytose), streef verlagen trombocyten $<400 \times 10^9/L$ of leukocyten $<15 \times 10^9/l$
 - Te frequente flebotomieën, streef acceptabel flebotomie interval
 - Slecht verdragen flebotomieën

Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- 1^e lijn:
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/weeks.c.
- 2^e lijn:
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/weeks.c.
 - Ruxolitinib, start dosering 2 dd 10 mg, dosering aan te passen op therapeutisch effect en trombocyten aantal tenminste $>50-100 \times 10^9/l$ (streefwaarde $>100 \times 10^9/L$). Aanpassen dosering met 1-2 dd 5 mg ophogen per 2 a 3 weken tot een max dosering van 2 dd 25 mg afhankelijk van het bereikte effect.

- Indicatie algemeen: onvoldoende effect op conventionele cytoreductieve therapie
- Indicatie specifiek: Hydroxycarbamide resistentie (volgens ELN criteria)^{Barosi 2010}
Het niet bereiken van een adequaat therapeutisch effect bij een dosering van ≥ 2 g/dag gedurende 12 weken therapie, OF indien het beoogde therapeutisch effect niet bereikt wordt bij een maximaal te tolereren dosering van < 2 g/dag

Onder een inadequaat therapeutisch effect wordt een of meer van de volgende waarnemingen verstaan:

- onvoldoende reductie op trombocyten/leukocyten aantal
- onvoldoende effect op symptomatische splenomegalie
- Hydroxycarbamide intolerantie
- Invaliderende jeuk die niet of onvoldoende reageren op een eerdere lijn(en) van therapie
- Onvoldoende Ht beheersing d.m.v. flebotomie en/of cytoreductieve therapie
- Ernstige vermoeidheid die gerelateerd is aan PV
- Het ontstaan van ulcera aan de benen of ander onacceptabele toxiciteit (gedefinieerd als graad 3-4 toxiciteit (CTC) zoals mucocutane manifestaties, gastro-intestinale symptomen, pneumonitis, of koorts
- Anagrelide (overweeg bij trombocytose). Startdosering 2 dd 0,5 mg, iedere week te verhogen met een 0,5 mg/dag extra op geleide van het trombocytenaantal. Maximale dosis 10mg/dag en 2,5 mg/gift
- Combinatie van behandelingen

Welke aanvullende maatregelen zijn geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen:

- Uraatsteen en jicht profylaxe indien verhoogd urinezuur of jicht in voorgeschiedenis
Overweeg allopurinol 1dd300mg

Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met PV?

Aanbevelingen:

- Behandeling bij geen risicofactoren (zie tabel 3):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
 - Profylactische dosering laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
 - Streef naar Ht < 0.40 l/l en trombocyten $< 1000 \times 10^9/l$ (middels flebotomie en/of gepegyleerde interferon- α)
- Behandeling bij risicofactor (zie tabel 3):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/ dag
 - Streef naar Ht 0.40 l/l en trombocyten $< 400 \times 10^9/l$ (middels flebotomie en/of gepegyleerde interferon α 2a)
 - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH.

Wat is het beleid bij een splanchnicus trombose?

Aanbeveling:

- Cytoreductieve therapie, streef Ht <0.45 l/l, trombocytenaantal $<400 \times 10^9/l$ en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leucocyten) streef leucocyten $<15 \times 10^9/l$
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico

Kwaliteitsindicatoren

Diagnostiek:

1. Bij alle patiënten is tenminste moleculair onderzoek (*JAK2*) of een beenmergonderzoek verricht
2. Bij patiënten met een bloedingsneiging is onderzoek verricht naar VvWD

Behandeling:

3. Bij alle patiënten wordt behandeling met trombocyten aggregatieremmers overwogen
4. Bij alle patienten is het streef Ht <0,45 l/l

Verantwoording

Autorisatiedatum en geldigheid:

Uiterlijk in 2022 bepaalt dr. P.A.W te Boekhorst of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Dr. P.A.W. te Boekhorst is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Richtlijnwerkgroep

Totstandkoming

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 de richtlijnwerkgroep MPN van de CML/MPN werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met MPN. De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. Het betreft hierbij een aanpassing/actualisatie van de reeds bestaande richtlijn uit 2011.

Op voorstel van de richtlijnbeheerder dr. P.A.W. te Boekhorst heeft de richtlijnwerkgroep de conceptrichtlijnen per e-mail en fysieke bijeenkomsten becommentarieerd en aangepast. De uitgangsvragen werden hierbij besproken en aanbevelingen gemaakt.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Procedure voor commentaar en autorisatie

Een conceptversie van de richtlijn werd op 01-08-2018 voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Er is door de leden van de NVvH **wel** gebruik gemaakt van de commentaarronde. De richtlijn werd op 13-11-2018 door de HOVON-CML/MPN-werkgroep inhoudelijk vastgesteld en ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het bestuur van de NVvH heeft de richtlijn op XX-XX-XXXX geautoriseerd. In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH
- Plaatsing van de richtlijn op de websites van Stichting HOVON (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
- Een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Implementatie:

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De

richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites van de NVvH (www.hematologienederland.nl) en HOVON (www.hovon.nl)

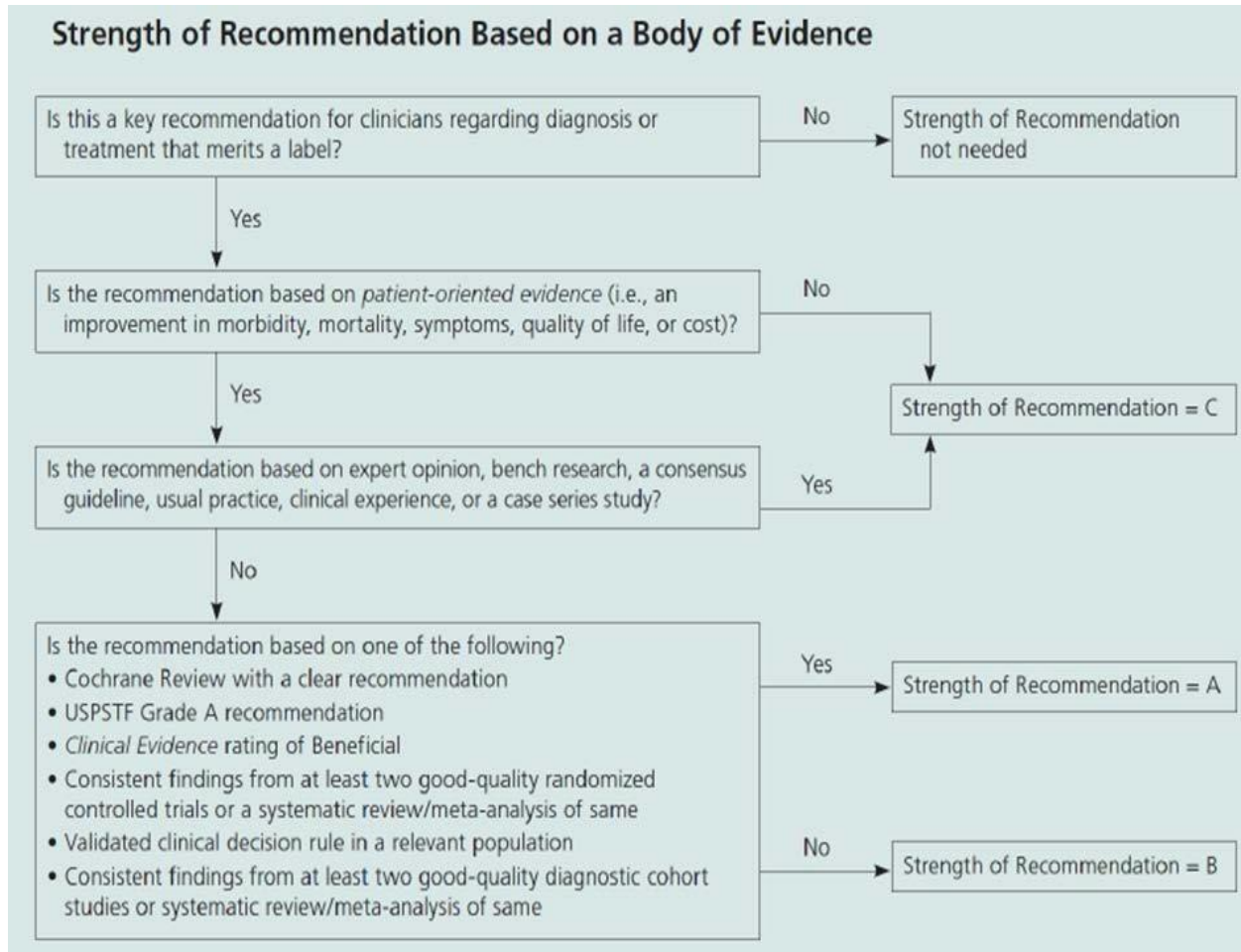
Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/ of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

Inbreng patiënten organisatie

De patiënten organisatie voor deze categorie patiënten is de MPN-stichting. Het bestuur is over de conceptrichtlijn geïnformeerd en in staat gesteld te reageren op de inhoud van deze richtlijn.

SORT grading



Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen [zie bijlage – Code KNAW/KNMG] ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan kunt u bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen.

	Belangen
dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist	Adviesraad Novartis/Celgene
dr. S. Kersting, internist-hematoloog	Adviesraden: Novartis, Abvie, Janssen Onderzoeksgeld: Roche, Abvie, Novartis
dr. R. Raymakers, internist-hematoloog	Adviesraad Novartis, sprekersgeld Novartis
dr. N.P.M. Schaap, internist-hematoloog	Adviesraad Novartis
dr. M. Wondergem, internist-hematoloog	Adviesraden: Novartis, Sanofi Sprekersgeld Novartis, Gilead
drs. F. Baboe	Geen
dr. P. van Balen, internist-hematoloog	Geen
dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog	Geen
dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog	Geen
dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog	Geen
dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog	Geen
drs. F. C. J. I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog	Geen
dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog	Geen
dr. V. Novotny, internist-hematoloog	Geen
dr. N. Rayman, internist-hematoloog	Geen
dr. V. Novotny, internist-hematoloog	Geen
dr. B. van der Reijden	Geen
drs. B. Santbergen, internist-hematoloog	Geen
prof. Dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog	Adviesraad Novartis/Sanofi
dr. T.J.F. Sniijders, internist-hematoloog	Geen
dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog	Adviesraad Novartis
dr. N. Thielen, internist-hematoloog	Geen
dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog	Geen
Drs. T. de Waal	Geen
dr. P. Westerweel, internist-hematoloog, internist-hematoloog	Adviesraad Novartis, onderzoeksgelden Novartis
drs. S. Wittebol, internist-hematoloog	Geen
dr. R. van Wijk, Universitair Hoofddocent	Geen
prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog	Adviesraden Celgene, Takeda, Janssen Onderzoeksgeld Celgene, Takeda, Janssen en Amgen

Referenties (alfabetisch)

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 127:2391-2405
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-69
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, 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;148:961-3
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4098-103.
- Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 25:261-75
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33
- McMullin, MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:3629-635
- McMullin MF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2018 Nov 13. doi: 10.1111/bjh.15647
- Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3
- Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med*. 2017 41:49-54
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organization;2017
- Tiede A, Rand J, Budde U, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011 117(25):6777-6785