Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 11-11-26 03:00
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2018-09-27
Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Richtlijninformatie

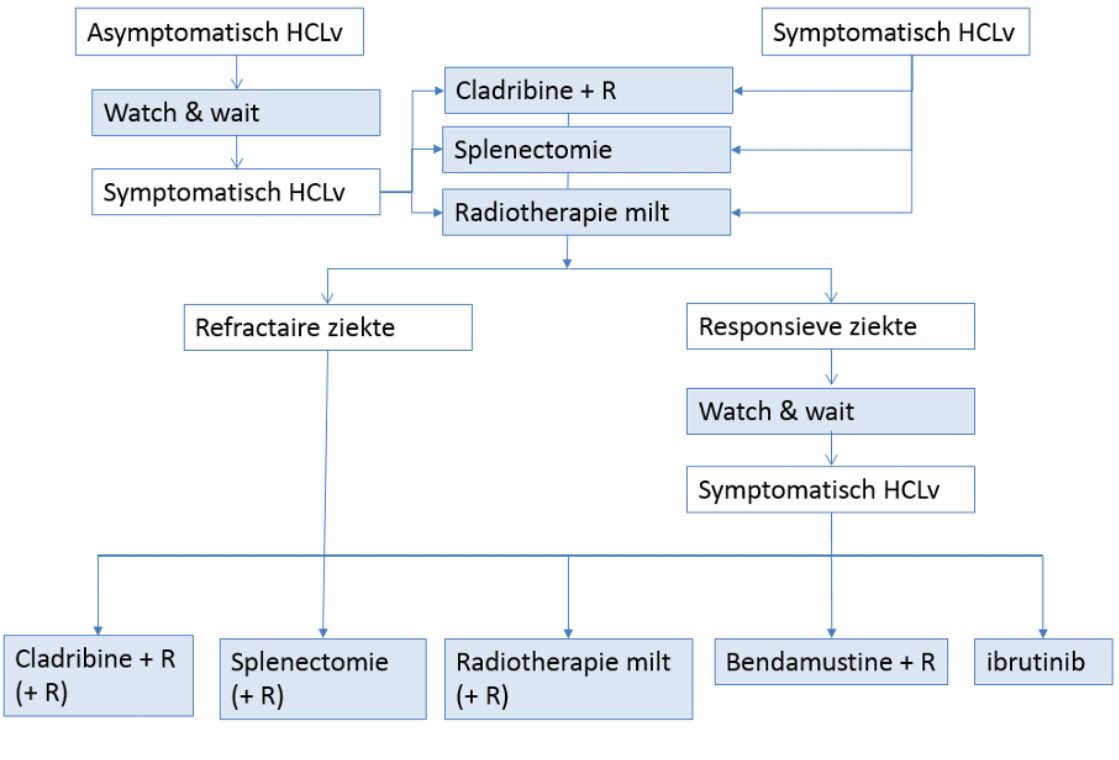
Verantwoording

Onderwerp

De hairy-cell leukemia variant (HCLv) of haarcelleukemie variant is een rijpcellige chronische B cel maligniteit die lijkt op klassieke haarcelleukemie (HCLc), maar andere cytologische en hematologische kenmerken heeft. Deze is 10x zo zeldzaam als HCLc (diagnose HCLc 60 keer per jaar in Nederland [Dinmohamed 2017] en komt iets vaker bij mannen dan bij vrouwen voor. Er is sprake van lymfocytose en er kunnen klachten zijn gerelateerd aan splenomegalie of cytopenie als gevolg van sequestratie in de milt. Monocyten zijn wel aanwezig in tegenstelling tot bij HCLc. Het immunofenotype is anders dan HCLc en de $BRAF^{V600E}$ mutatie is afwezig. Ook de goede respons op monotherapie met purine-analogen, zoals bij HCLc, wordt bij HCLv niet gezien. HCLv wordt dan ook beschouwd als niet biologisch verwant aan HCLc. In de World Health Organisation Classification voorlopige indeling behoort HCLv samen met diffuus kleincellig B-cel lymfoom van de rode pulpa van de milt (SDRPL) tot de groep splenaal B-cel lymfoom/leukemie onclassificeerbaar. [Swerdlow 2017]

Gezien de zeldzaamheid van de diagnose en het ontbreken van goede klinische studies, is de richtlijn grotendeels gebaseerd op een uitgebreide review over HCLv uit 2015 en een zeer recente richtlijn over haarcelleukemie.[Matutes 2015, Troussard 2017]

Stroomdiagram behandeling



Kennislacunes

Het is niet bekend of onderhoudsbehandeling rituximab na behandeling met cladribine-rituximab in 1^e of 2^e lijn leidt tot langere progressie vrije overleving.

Het is niet bekend of herhalen van cladribine-rituximab leidt tot verbetering van respons indien respons op eerstelijns behandeling onvoldoende is.

Het is niet bekend of behandeling met cotrimoxazol invloed heeft op het optreden van infecties na behandeling met cladribine-rituximab en hoe lang deze behandeling zou moeten duren.

Het is niet bekend welke behandeling van recidief HCLv leidt tot de beste progressie vrije overleving.

Doel

Richtlijn voor optimale diagnostiek, behandeling en follow-up van HCLv in dagelijkse praktijk, zoals deze in alle Nederlandse ziekenhuizen kan worden uitgevoerd (geen echelonering van toepassing).

Voor diagnostiek, behandeling en follow-up van HCLc verwijzen we naar de richtlijn Klassieke Haarcelleukemie (HCLc).

Doelgroep

Internisten (hematologen)

Samenstelling werkgroep

IN SAMENWERKING MET: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Network for Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies (MODHEM), Nederlandse vereniging voor cytometrie (NVC), Nederlandse Vereniging voor Hemato-Pathologie (NVHP), patiënten organisatie Hematon

SAMENSTELLING SUBWERKGROEP (ALFABETISCH)

- Hoogendoorn, Internist-hematoloog, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
- A.P. Kater, Internist-hematoloog, AMC, Amsterdam, voorzitter
- Kersting, Internist-hematoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag
- O. de Graaf, moleculair bioloog, Radboud UMC, Nijmegen
- E.F.M. Posthuma, Internist-hematoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
- Raymakers, Internist-hematoloog, UMCU, Utrecht
- van der Spek, Internist-hematoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Met medewerking van:

- K.M Hebeda, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen
- Out commissie belangenbehartiging, Stichting Hematon, Utrecht
- W.A.T. Slieker, medisch immunoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Methode ontwikkeling en werkwijze

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie, immunofenotypering

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Diagnose besproken in multi disciplinair overleg (indien van toepassing met consultverlenend ziekenhuis)

Kwaliteitsindicator behandeling

Behandeling met cladribine wordt gecombineerd met rituximab

Implementatie

De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het 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. Circa [] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op [] door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

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
- Publicatie (link naar) richtlijn op de websites van Stichting HOVON (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
- Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

Diagnostiek

Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLv?

Aanbevelingen

Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: Lymfadenopathie (meestal afwezig), lever en milt grootte (met name splenomegalie)

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie

Immunofenotypering (zie tabel 1)

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Optioneel indien diagnose niet eenduidig op basis van immunofenotypering bloed:

- Beenmerg onderzoek:
  - cytomorfologie
  - immunofenotypering (zie tabel 1)
  - biopt met morfologische beoordeling (Hematoxyline-eosine kleuring, vezel kleuring) en immunohistochemisch onderzoek (zie tabel 2).
- Moleculaire diagnostiek (allel-specifieke PCR of next generation sequencing) $BRAF^{V600E}$ (uitsluiten HCLc)
- CT thorax-abdomen (vraagstelling lymfadenopathie, lever-en miltgrootte)

Welke diagnostiek dient verricht te worden vooraf aan therapie voor HCLv?

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), klachten van anemie, infecties, koorts, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie (handmatig), reticulocyten

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

Echo abdomen (vraagstelling miltgrootte, achterwege laten indien splenomegalie bij lichamelijk onderzoek vast te stellen is)

Stadiëring

Wat zijn criteria voor symptomatische HCLv?

Aanbevelingen

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 10^9/l

Prognosticering

Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij HCLv?

Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

Behandeling

Wat is het beleid bij asymptomatische HCLv?

Aanbevelingen

Vervolgen elke 3-6 maanden op criteria passend bij symptomatische HCLv

Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLv?

Aanbevelingen

Cladribine in combinatie met rituximab [Kreitman 2013]

Cladribine intraveneus: 0,15 mg/kg 1x daags dag 1-5

Rituximab 375mg/m^2 8x a 1 week

Alternatief bij splenomegalie met geringe beenmerginfiltratie of symptomatische splenomegalie en niet verhoogd chirurgisch risico:

Splenectomie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt

Welke aanvullende maatregelen moeten genomen worden bij behandeling met cladribine-rituximab?

Aanbevelingen

Overweeg herpes profylaxe: valaciclovir 2dd500mg tot 6 maanden na behandeling

Overweeg pneumocystis jirovecci pneumonie (PCP) profylaxe: cotrimoxazol 1dd480mg vanaf 1 week na laatste cladribine (i.v.m. kans op huidtoxiciteit bij combinatie) tot 6 maanden na behandeling

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

Wat is het doel van behandeling bij HCLv?

Aanbevelingen

Induceren van een symptoomvrij interval: partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld

Wat is de behandeling van recidief of refractair symptomatisch HCLv?

Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Aanbevelingen

Symptomatisch recidief:

Cladribine in combinatie met rituximab conform eerstelijns behandeling, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie indien geen CR

Alternatief bij splenomegalie met geringe beenmerginfiltratie of symptomatische splenomegalie en niet verhoogd chirurgisch risico:

Splenectomie, eventueel gevolgd door rituximab 375 mg 8x a 1 week

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie 375 mg/m2 8x a 1 week

Alternatief:

Bendamustine 70mg/m2 d1,2, Rituximab 375mg/m2 d1, totaal 4x [Visentin 2017]

Ibrutinib 1dd420mg [*Bohn 2017*]

Wat is de follow-up na behandelde HCLv?

Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

Anamnese: koorts, infecties, klachten van splenomegalie, vermoeidheid, gewichtsverlies

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten > 1,0 x 10^9/l passend bij remissie?

Aanbevelingen

Indien partiële remissie of complete remissie follow-up a 3-12 maanden:

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 10^9/l

Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van HCL?

Aanbevelingen

Uitleg over diagnose, prognose en behandeling, eventueel verwijzen naar patiëntenrichtlijn en Hematon

Uitleg over mogelijkheid voor splenectomie of radiotherapie van de milt bij massale splenomegalie en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

Uitleg over mogelijkheid valaciclovir en cotrimoxazol wel of niet gebruiken en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

Uitleg over infectiepreventie en wanneer noodzaak is voor acute behandeling, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos

Advies griepvaccinatie

Aandacht voor eventuele psychosociale problematiek, overweeg de 'Lastmeter' bij diagnose, na start behandeling, na afsluiten van behandeling

Algemeen

Diagnostiek

- **Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLv?**

Aanbevelingen

Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: Lymfadenopathie (meestal afwezig), lever en milt grootte (met name splenomegalie)

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie **Immunofenotypering (zie tabel 1)**

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Optioneel indien diagnose niet eenduidig op basis van immunofenotypering bloed:

Beenmerg onderzoek :

cytomorfologie

immunofenotypering (zie tabel 1)

biopt met morfologische beoordeling (Hematoxyline-eosine kleuring, vezel kleuring) en immunohistochemisch onderzoek (zie tabel 2).

Moleculaire diagnostiek (allel-specifieke PCR of next generation sequencing) BRAF ^{V600E} (uitsluiten HCLc)

CT thorax-abdomen (vraagstelling lymfadenopathie, lever-en miltgrootte)

Tabel 1: Immunofenotypering met flowcytometrie bij HCLv

Minimaal vereist	Expressiepatroon HCLv
CD45	positief
CD5	negatief
CD10	negatief
CD19	positief
CD20	positief
CD23	negatief
CD38	negatief
CD11c	positief
CD25	negatief
CD 103	positief
smIg-Kappa, smIg-Lambda	smIg lichte keten restrictie (Kappa of Lambda)
Additionele markers	
CD22	positief

CD123	merendeel negatief
FCM7	positief
CD200	merendeel negatief

Tabel 2: immunohistochemische kleuringen beenmergbiopt

Minimaal vereist (indien geen flowcytometrie)	Optionele markers voor differentiaal diagnose
CD20	Immuunhistochemische kleuring *BRAF*^{V600E}
CD79a	Annexine A1
CD5	CD25
Cycline D1	SOX 11
CD23	LEF1
CD123	CD10
	BCL6
	CD138

Conclusies

Conclusie	Grade
Immunofenotypering bloed/beenmerg	B
Beenmergonderzoek aspiraat/biopt	B

Beeldvorming	B

Onderbouwing

HCLv is een zeer zeldzame diagnose die overwogen moet worden bij een patiënt die zich presenteert met een monoklonale B cel lymfocytose die lijkt op klassieke haarcelleukemie (classic hairy cell leukemia=HCLc), maar hier niet bij past. Typisch is er sprake van leukocytose van rond de 30 x 10^9/L, aanwezigheid van monocyten en circulerende cellen met kenmerken van zowel HCLc als prolymfocyten leukemie. De kern heeft vaak dens chromatine met prominente centrale nucleoli, maar kan ook lichter zijn met een zeer onregelmatige contour. Het cytoplasma heeft bijna altijd uitlopers. Swerdlow 2017 Er is meestal sprake van splenomegalie met anemie en trombopenie op basis van hypersplenisme.Matutes 2015 De lever is vergroot bij een derde van de patiënten en lymfadenopathie is zeldzaam.Swerdlow 2017

Tabel 1 vermeldt het minimaal vereiste panel en een additioneel panel voor de immunofenotypering van rijpe B-celmaligniteiten en tevens het expressiepatroon van HCLv. De panels zijn opgesteld door de Nomenclatuurcommissie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML), sectie Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek (IMCD) (zie Richtlijnen op de website www.cytometrie.nl). Uitgangspunt van deze panels is de WHO richtlijn van 2017. Swerdlow 2017 Het additionele panel betreft markers die niet essentieel zijn maar wel duidelijk toegevoegde waarde hebben.

Naast immunoglobuline lichte keten restrictie en positiviteit voor de pan-B-celmerkers CD19, CD20 (sterke expressie) en CD22 (sterk), wordt het immunofenotype van HCLv gekenmerkt door de co-expressie van CD11c (sterk) en CD103. Swerdlow 2017, Stetler-Stevenson 2011, Jones 2012, Shao 2013, Matutes 2015 In tegenstelling tot HCLc cellen zijn HCLv cellen (meestal) negatief voor CD25, CD123 en CD200. Del Giudice 2003, Dong 2009, Stetler-Stevenson 2011, Venkataraman 2011, Jones 2012, Shao 2013, Matutes 2015, Pillai 2013, Robak 2011, Cornet 2014, Robak 2015, Quest 2015 HCLv is zelden positief voor CD5, CD10, CD23 en CD38. Shao 2013, Matutes 2015

Het beenmerg is in tegenstelling tot HCLc gemakkelijk te aspireren, aangezien er geen significante fibrose is. Het patroon van beenmerginfiltratie is grotendeels vergelijkbaar met het infiltratiepatroon bij HCLc. Meestal is er een interstitiële infiltratie met verspreide ligging in sinussen (intrasinusoidaal). Bij immuunhistochemische kleuring zijn net als bij andere B-cel lymfomen CD20 en CD79a positief, maar ontbreken de HCLc specifieke markers CD25, CD123 en Annexin A1. Er zijn geen specifieke immuunhistochemische markers voor HCLv en uitsluiten van andere B-cel lymfomen/leukemieën is een belangrijk doel van het beenmergonderzoek.

Het is belangrijk een goede differentiaal diagnostische afweging te maken met HCLc, splenaal marginale zone lymfoom (SMZL), B-cel prolymfocyten leukemie en diffuus kleincellig B-cel lymfoom van de rode pulpa van de milt (SDRPL). Matutes De mutatie BRAF ^{V600E} wordt alleen bij HCLc gevonden en sluit HCLv uit.Matutes 2015 Er zijn geen specifieke mutaties bij HCLv die behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. Bij HCLv is er preferentieel gebruik van IGHV4-34 en ongemuteerd IGHV is veel voorkomend.Swerdlow2017 MAP2K1 mutaties worden gevonden bij 50% van de HCLv. Troussard 2017Mutatieonderzoek kan op bloed, beenmergaspiraat en beemergbiopt worden verricht.

Zoekverantwoording

Voor immunofenotypering is een literatuur analyse verricht. In PubMed is tot 10 jaar terug gezocht naar Engelstalige publicaties met in de titel het trefwoord “hairy cell leuk(a)emia”. Dit leverde 411 hits op. Op basis van de abstracts zijn hieruit 19 publicaties geselecteerd waarin flowcytometrische immunofenotypering van HCL aan de orde komt. Tevens zijn de publicaties teruggezocht waarin gerefereerd wordt in de WHO classificatie van 2017 in het hoofdstuk “Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable” onder de alinea “Hairy cell leukaemia variant”.

Referentie

- *Swerdlow 2017*
- *Stetler-Stevenson 2011*
- *Jones 2012*
- *Shao 2013*
- *Matutes 2015*
- *Del Giudice 2004*
- *Dong 2009*
- *Venkataraman 2011*
- *Pillai 2013*
- *Robak 2011*
- *Cornet 2014*
- *Robak 2015*
- *Quest 2015*

Voor de overige onderbouwing is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de World Health Organisation classificatie, een review over HCLv, een recente richtlijn over HCL en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Swerdlow 2017*
- *Matutes 2015*
- *Troussard 2017*

- **Welke diagnostiek dient verricht te worden vooraf aan therapie voor HCLv?**

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), klachten van anemie, infecties, koorts, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie (handmatig), reticulocyten

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

Echo abdomen (vraagstelling miltgrootte, achterwege laten indien splenomegalie bij lichamelijk onderzoek vast te stellen is)

Conclusies

Conclusie	Grade
Bloedonderzoek	Expert opinion
Beeldvorming	Expert opinon

Onderbouwing

Aanvullend onderzoek is erop gericht om symptomatologie en uitgebreidheid van de ziekte in kaart te brengen. In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek miltgrootte goed vast te leggen is. Bepaling van de nierfunctie is belangrijk vanwege eventueel noodzakelijke dosisaanpassingen van cladribine. (https://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cladribine_monograph_1Sept2013_formatted.pdf)

Omdat chronische of actieve hepatitis B of C kan verergeren na behandeling met anti-CD20 monoklonale antistof, dient serologisch onderzoek vooraf aan behandeling met anti-CD20 monoklonale antistof verricht te worden. Grever 2017

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn over HCLc (vanwege ontbreken van een richtlijn voor HCLv) en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Grever 2017*

Stadiëring

- **Wat zijn criteria voor symptomatische HCLv?**

Aanbevelingen

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 10^9/l

Conclusies

Conclusie	Grade
Bloedonderzoek	Expert opinion

Onderbouwing

Er bestaat geen stadiumindeling voor HCLv. In de praktijk is het belangrijk onderscheid te maken tussen asymptomatisch en symptomatische HCLv. Het overgrote merendeel van de patiënten heeft behandeling nodig in de loop van de ziekte, minder dan 10% blijft asymptomatisch. De meeste patiënten hebben meer dan 1 lijn therapie nodig om een goede partiële respons te bereiken.[Matutes2015]

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een review over HCLv en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Matutes 2015

Prognosticering

- **Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij HCLv?**

Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

Conclusies

Conclusie	Grade
Geen aanvullend onderzoek	Expert opinion

Onderbouwing

De 5 jaars overleving van patiënten met HCLv is 57%. Twee-en-veertig procent van de patiënten sterft aan een andere aandoening. Behandelingen die effectief zijn bij HCLc zijn niet effectief in HCLv, alhoewel patiënten langdurige responsen kunnen bereiken met combinatie behandelingen.[Swerdlow 2017] Bij HCLv is de 5 jaars overleving in aanwezigheid van TP53 mutatie 11% versus 73% in afwezigheid van TP53 mutatie.[Hockley 2012] De mutatiestatus van het IGHV gen of gebruik van IGHV4-34 maakt geen verschil in prognose bij HCLv.[Matutes 2015] De aan of afwezigheid van TP53 mutatie heeft geen invloed op therapiekeuze.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de World Health Organisation classificatie, een review over HCLv met de literatuurlijst en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Swerdlow 2017*
- *Hockley 2012*
- *Matutes 2015*

Behandeling

https://hovon.nl/en/trials/associated-studies/leukemia

- **Wat is het beleid bij asymptomatische HCLv?**

Aanbevelingen

Vervolgen elke 3-6 maanden op criteria passend bij symptomatische HCLv

Conclusies

Conclusie	Grade
Wait and see bij asymptomatische HCLv	C

Onderbouwing

Het ziekteverloop is meestal chronisch met een lange lymfocytenverdubbeling tijd, waarbij de leukocytose gedurende jaren stabiel kan blijven. Zolang er geen symptomatologie is kan afgewacht worden. Het merendeel van de patiënten heeft behandeling nodig in de loop van de ziekte, minder dan 10% blijft asymptomatisch.[Matutes 2015]

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een review over HCLv en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Matutes 2015*

- **Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLv?**

Aanbevelingen

Cladribine in combinatie met rituximab [Kreitman 2013]

Cladribine intraveneus: 0,15 mg/kg 1x daags dag 1-5

Rituximab 375mg/m^2 8x a 1 week

Alternatief bij splenomegalie met geringe beenmerginfiltratie of symptomatische splenomegalie en niet verhoogd chirurgisch risico:

splenectomie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt

Conclusies

Conclusie	Grade

Cladribine + Rituximab als eerstelijns behandeling	B
Splenectomie bij symptomatische splenomegalie	C
Radiotherapie van de milt bij symptomatische splenomegalie	C

Onderbouwing

Er zijn weinig studies verricht naar effectiviteit van behandeling bij patiënten met HCLv. Daarnaast hebben de studies lage patiënten aantallen. Hierdoor is het behandeladvies gebaseerd op zeer kleine aantallen. Behandeling met monotherapie purine-analogen is niet effectief bij HCLv, in tegenstelling tot bij HCLc. [matutes 2015] Combinatie van cladribine met rituximab lijkt wel effectief, waarbij in een kleine studie 9 van de 10 patiënten een complete remissie behaalden en 8 deze respons behielden bij een mediane follow-up van 27 maanden.[Kreitman 2013] Een andere studie bij HCLc, waarin ook 7 patiënten met HCLv werden behandeld, liet een complete remissie na cladribine in combinatie met rituximab zien bij 84% en een 5 jaar failure free survival van 64%. [Chihara 2016]

Indien er nog onvoldoende respons is na 1 cyclus kan overwogen worden deze te herhalen. Splenectomie was van oudsher de eerstelijns behandeling bij HCL. Bij patiënten met HCLv kan het een goede optie zijn indien er symptomatische splenomegalie is en een laag operatie risico. Goede hematologische responsen werden bij 14 van 19 (74%) patiënten gezien met een mediane duur van 48 maanden tot wel 8 jaar. Miltbestraling kan een alternatief zijn. [Matutes 2015]

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een review over HCLv met de literatuurlijst en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Matutes 2015*
- *Kreitman 2013*
- *Chihara 2016*

- **Welke aanvullende maatregelen moeten genomen worden bij behandeling met cladribine-rituximab?**

Aanbevelingen

Overweeg herpes profylaxe: valaciclovir 2dd500mg tot 6 maanden na behandeling

Overweeg pneumocystis jirovecci pneumonie (PCP) profylaxe: cotrimoxazol 1dd480mg vanaf 1 week na laatste cladribine (i.v.m. kans op huidtoxiciteit bij combinatie) tot 6 maanden na behandeling

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

Conclusies

Conclusie	Grade
Valaciclovir ter preventie van herpes simplex en herpes zoster	C
Cotrimoxazol ter preventie van PCP	Expert opinion
Bestraalde bloedproducten vanwege risico op transfusie-gerelateerde 'graft-versus-host' ziekte	C

Onderbouwing

Behandeling met cladribine geeft naast myelumsuppressie ook langdurige T-cel depletie, waarbij meestal de eerste 6 maanden het aantal CD4+ T-cellen <0,2 x10^9/l is en de mediane duur tot herstel naar normale waarde 40 maanden is. Toch komen opportunistische infecties weinig voor. [Thompson 2017] Er zijn geen studies waarbij herpesprofylaxe of PCP profylaxe zijn onderzocht. Het is van belang patiënten te instrueren hoe infecties voorkomen kunnen worden en wanneer acute behandeling nodig is, zoals bij koorts en neutropenie of herpes zoster.[Grever2017] Om het risico op transfusie-gerelateerde 'graft-versus-host' ziekte door de diepe T-cel depletie als gevolg van cladribine te verkleinen is het advies bestraalde bloedproducten toe te dienen.[CBO richtlijn bloedtransfusie 2011]

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen voor HCL en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Thompson 2017*
- *Grever2017*
- *CBO richtlijn bloedtransfusie 2011*

- **Wat is het doel van behandeling bij HCLv?**

Aanbevelingen

Induceren van een symptoomvrij interval: partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld

Conclusie

Conclusie	Grade
Behandeldoel is partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld	Expert opinion

Onderbouwing

HCLv is een chronische ziekte met een slechtere prognose dan HCLc en een minder goede respons op therapie. [Matutes 2015] **De werkgroep is van mening dat in de dagelijkse praktijk het doel van de behandeling is om de symptomatische HCLv te wijzigen in een asymptomatische HCLv, waarbij het verkrijgen van complete remissie (CR) of minimale restziekte (minimal residual disease=MRD) geen primair doel is. Stabiele ziekte is geen acceptabele respons, omdat behandeling gestart is vanwege symptomatologie of cytopenie. Overwogen kan worden om bij onvoldoende respons de eerstelijnsbehandeling te herhalen. Verbetering van symptomatologie, splenomegalie en perifere bloedwaardes is voldoende om effect van therapie te beoordelen. In studies zijn responsbeoordeling volgens tabel 2 noodzakelijk.** [Grever 2017]

Tabel 2: respons beoordeling HCL

Respons	Criteria voor respons
Complete remissie*	Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100×10^9/L, neutrofiele granulocyten > 1,5×10^9/L. Normale milt bij lichamelijk onderzoek. Morfologische afwezigheid van HCL in perifeer bloed en beenmerg
Complete remissie +/- MRD	Complete remissie + op beenmergbiopt immunohistochemische beoordeling van percentage HCL infiltraten
Partiële remissie	Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100×10^9/L, neutrofiele granulocyten > 1,5×10^9/L, > 50% afname in organomegalie en > 50% afname in HCL infiltraten in beenmergbiopt
Stabiele ziekte	Geen tekenen van remissie
Progressieve ziekte	Toename van ziekte symptomen, 25% toename in organomegalie of 25% afname in perifere bloedwaardes (niet veroorzaakt door therapie)
Morfologisch recidief	Terugkeer van HCL in perifeer bloed en/of beenmerg zonder cytopenie

Hematologisch recidief	Hb < 6.8 mmol/L, trombocyten < 100×10^9/L, neutrofiele granulocyten <1,5×10^9/L

* beenmergonderzoek niet verrichten voor 4-6 maanden na cladribine

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een review over HCLv, de internationale richtlijn over HCLc (bij ontbreken van een richtlijn over HCLv) en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Matutes 2015*
- *Grever2017*

- **Wat is de behandeling van recidief of refractair symptomatisch HCLv?**

Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Aanbevelingen

Symptomatisch recidief:

Cladribine in combinatie met rituximab conform eerstelijns behandeling, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie indien geen CR

Alternatief bij splenomegalie met geringe beenmerginfiltratie of symptomatische splenomegalie en niet verhoogd chirurgisch risico:

Splenectomie, eventueel gevolgd door rituximab 375 mg 8x a 1 week

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie 375 mg/m2 8x a 1 week

Alternatief:

Bendamustine 70mg/m2 d1,2, Rituximab 375mg/m2 d1, totaal 4x Visentin 2017

Ibrutinib 1dd420mg *Bohn 2017*

Conclusies

Conclusie	Grade

Cladribine-rituximab	Expert opinion
Splenectomie	Expert opinion
Radiotherapie	Expert opinion
Rituximab consolidatie	Expert opinion
Ibrutinib	Expert opinion
Rituximab Bendamustine	Expert opinion

Onderbouwing

Van HCLv is het bekend dat de responsen minder diep zijn dan bij HCLc en de remissieduur korter. Bij progressie kunnen forse abdominale lymfadenopathie, massale splenomegalie, ernstige cytopenie en beenmerginfiltratie voorkomen. Transformatie naar een agressieve ziekte met blastaire kenmerken en ontwikkeling van B-symptomen is mogelijk.[Matutes 2015] Gezien de zeldzaamheid van de ziekte zijn er geen gegevens over tweedelijns behandeling bij HCLv. De recente richtlijn adviseert klinische studies, cladribine-rituximab, moxetumumab pasodotox of ibrutinib als tweedelijns behandeling.[Troussard 2017] Momenteel zijn er geen klinische studies in Nederland en Moxetumumab pasodotox is niet in Nederland verkrijgbaar. Er zijn data over verbetering van respons op rituximab consolidatie na cladribine en casuistiek over monotherapie rituximab en consolidatie rituximab na splenectomie.[Matutes 2015] De werkgroep is van mening dat een potentiële verlenging van de remissie duur met rituximab consolidatie opweegt tegen de toxiciteit van deze behandeling. Er is geen schema bekend van consolidatie na cladribine.

Preklinische data laten gevoeligheid voor ibrutinib zien in HCLv cellen, waardoor dit potentieel een optie is bij HCLv. [Thompson 2017] Dit werd bevestigd in een recente case-report.[Bohn2017] In een kleine studie waarbij 11 patiënten met HCLv (1 patiënt als eerstelijns behandeling, 10 patiënten recidief) behandeld werden met monotherapie ibrutinib kregen 3 patiënten een partiële respons en de overige patiënten stabilisatie van de ziekte.[Jones 2016]

In een retrospectieve studie werden 3 HCLv patiënten in eerstelijn behandeld met bendamustine rituximab gedurende 4 kuren. Alle 3 de patiënten bereikten een complete remissie, en behielden die ook na 18-20 maanden follow up. [Visentin 2017] Voor patiënten met verwachte lage toxiciteit van deze behandeling zou dit ook in tweedelijn een potentieel goede optie kunnen zijn.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een review over HCLv, de richtlijn over HCL en gerichte search op basis van expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Matutes 2015*
- *Thompson 2017*
- *Sivina 2014*
- *Bohn 2017*

- *Bonn 2017*
- *Jones 2016*
- *Visentin 2017*

- **Wat is de follow-up na behandelde HCLv?**

Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

Anamnese: koorts, infecties, klachten van splenomegalie, vermoeidheid, gewichtsverlies

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten > 1,0 x 10^9/l passend bij remissie?

Aanbevelingen

Indien partiële remissie of complete remissie follow-up a 3-12 maanden:

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10^9/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 10^9/l

Onderbouwing

Omdat cladribine langdurige myelosuppressie geeft is het van belang het effect van de behandeling pas 4-6 maanden later te beoordelen. Het beoogde resultaat van behandeling is tenminste partiële remissie. Ook bij partiële remissie kan er jarenlang asymptomatische ziekte zijn.[Grever2017] De werkgroep is van mening dat buiten studies er geen noodzaak is voor aanvullend beenmergonderzoek indien er bij anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek aanwijzing is voor partiële of complete remissie.

Na cladribine is er langdurige T-cel depletie, terwijl opportunistische infecties zeldzaam zijn. Er is geen standaard aanbeveling voor monitoring van het aantal CD4+ T-cellen. [Grever2017]

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn over HCLc (bij ontbreken van een richtlijn over HCLv) en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *Grever 2017*

- **Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van HCL?**

Aanbevelingen

Uitleg over diagnose, prognose en behandeling, eventueel verwijzen naar patiëntenrichtlijn en Hematon

Uitleg over mogelijkheid voor splenectomie of radiotherapie van de milt bij symptomatische splenomegalie en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

Uitleg over mogelijkheid valaciclovir en cotrimoxazol wel of niet gebruiken en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

Uitleg over infectiepreventie en wanneer noodzaak is voor acute behandeling, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos

Advies griepvaccinatie

Aandacht voor eventuele psychosociale problematiek, overweeg de 'Lastmeter' bij diagnose, na start behandeling, na afsluiten van behandeling

Onderbouwing

Patiënten worden door hun ziekte geconfronteerd met nieuwe situaties waarin belangrijke beslissingen genomen dienen te worden. Als er verschillende opties voor zorgverlening mogelijk zijn, die wat betreft bijwerkingen, effectiviteit of gevolgen voor de patiënt gelijkwaardig zijn, dient de voorkeur van de patiënt meegewogen te worden. Dit gezamenlijke besluitvormingproces wordt ook wel 'shared decision making' of 'samen beslissen' genoemd, met als doel hogere patiënttevredenheid en betere uitkomst van zorg.(https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform) Hulpmiddelen om dit besluitvormingsproces goed te laten verlopen kunnen patiëntrichtlijnen, keuzehulpen en informatie of lotgenotencontact van de patiëntenvereniging zijn.(https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen) (https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl)

Het is van belang patiënten te instrueren hoe infecties voorkomen kunnen worden en wanneer acute behandeling nodig is, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos. Grever2017

Patiënten met verminderde weerstand door leukemie of medicatie komen in aanmerking voor het griepvaccinatieprogramma. (https://www.snpg.nl)

Omdat het krijgen van kanker een ingrijpende verstoring in lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk opzicht kan geven, kan dit leiden tot problemen/distress. Daarom moet tijdig gesignaleerd worden of er sprake is van distress en/of een zorgbehoefte. De 'Lastmeter' (= thermometer met probleemlijst en de vraag naar verwijswens), is een instrument dat bij diagnose, en eventueel tijdens of na de behandeling kan worden ingezet om tijdig distress en zorgbehoefte vast te stellen. (https://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg)

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van expertise van de vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging en de richtlijnwerkgroep.

Referentie

- *https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform*
- *https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen*
- *https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl*
- *Grever2017*
- *https://www.snpg.nl*
- *https://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg*

Literatuur

- Bohn JP, Wanner D, Steurer M. Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant. Leuk Lymphoma. 2017 May;58(5):1224-1226.
- Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al.; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.
- Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, et al.; Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):760-6.
- Del Giudice L, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica 2004;89:303-308.
- Dinmohamed A, Visser O, Posthuma W et al. Relative survival reaches a plateau in Hairy Cell leukemia (HCL): a population-based study on incidence, primary treatment and survival among 1,427 patients diagnosed in the Netherlands, 1989-2014. Poster EHA 2017
- Dong HY, Weisberger J, Liu Z, et al. Immunophenotypic analysis of CD103+ B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. Am J Clin Pathol. 2009 Apr;131(4):586-95.
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017 Feb 2;129(5):553-560
- Hockley SL, Else M, Morilla A, et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma.Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):347-54
- Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. Br J Haematol. 2012;156:186-195.
- Jones J, Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study. Blood. 2016 128 (abstract)
- Kreitman r, Wilson W, Calvo K, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clincical Cancer Research, 19, 6873-6881
- Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. Best Pract Res Clin Haematol. 2015 Dec;28(4):253-63.
- Pillai V, Pozdnyakova O, Charest K, et al. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2013 Oct;140(4):536-43.
- Quest GR, Johnston JB. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2015 Dec;28(4):180-92.
- Richtlijn Bloedtransfusie 2011
- Robak T. Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev 2011; 37: 3–10.
- Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl 5):v100-v107.
- Shao H, Calvo KR, Grönborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Leuk Res. 2013 Apr;37(4):401-409.
- Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. Leuk Lymphoma. 2011 Jun;52 Suppl 2:11-3.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th World Health Organiszation;2017
- Sivina M, Kreitman RJ, Arons E, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach. Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):177-88.
- Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2015 Oct 29;373(18):1733-47.
- Thompson PA, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 2017 May;177(4):543-556
- Troussard X, Cornet E.Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment.Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1382-1390
- Visentin A, Imbergamo S, Frezzato F, et al. Bendamustine plus rituximab is an effective first-line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases . Oncotarget 2017 Sep 28;8(66):110727-110731
- Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, et al. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):625-30.

Bijlagen

hclv1 (98 KB) **0**