



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: 29-04-26 20:46

Initiatiefnemer: NVvH

Autorisatiedatum: 2024-01-15

Geautoriseerd door:

Autorisatiedatum en geldigheid

Uiterlijk in 2026 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.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Polycythemia vera (PV) behoort samen met essentiële trombocytomie (ET) en primaire myelofibrose (PMF) tot de Philadelphia chromosoom-negatieve myeloproliferatieve aandoeningen (MPN). Het is een relatief zeldzame groeptaandoeningen 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. Bij PV is er in tegenstelling tot een erythrocytose, meestal ook sprake van een trombocytose en/of leukocytose. 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 myelodysplastisch syndroom (MDS) of een acute leukemie.^{Swerdlow 2017} De bestaande richtlijn is reeds eerder geactualiseerd vanwege herziening van de diagnostische criteria in 2016 en zijn de richtlijnen van European Leukemia Net (ELN) consortium herzien.^{Arber 2016, Barbui 2018} De richtlijn is grotendeels gebaseerd op deze aanbevelingen. De huidige herziening is vanwege nieuwe WHO criteria, gegevens over het effect van interferon op afname van de kloongrootte (=variant allele frequency, VAF), ook wel "allelic "burden" genoemd, en het beschikbaar komen van Ropeninterferon.^{Khoury 2022, Marchetti 2022} Aangezien secundaire erythrocytose een belangrijke differentiaaldiagnose is van PV wordt dit onderwerp ook besproken in deze richtlijn. Voor post-PV myelofibrose wordt verwezen naar de richtlijn myelofibrose.

Doel

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).

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.

Samenstelling werkgroep

Richtlijncommissie

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

De richtlijn werd beoordeeld en becommentarieerd door de navolgende leden van de werkgroep:

- dr. E. Ammatuna, internist-hematoloog
- drs. F. Baboe, internist-hematoloog
- dr. P. van Balen, internist-hematoloog
- dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog
- prof. dr. N.M.A. Blijlevens, internist-hematoloog
- dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog
- dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog
- dr. K. Hebeda, patholoog
- dr. A.H.E. Herbers, internist-hematoloog
- drs. F. C. J. I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog
- dr. M. Hoogendoorn, internist-hematoloog
- dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog
- dr. S.K. Klein, internist-hematoloog
- dr. K.H. Lam, patholoog
- dr. M.N. Lauw, internist-hematoloog
- dr. V. Novotny, internist-hematoloog/transfusiespecialist
- dr. E.F.M Posthuma, internist-hematoloog
- dr. M.A.E. Rab, internist-hematoloog/laboratoriumspecialist Rode Bloedcel Diagnostiek
- dr. N. Rayman, internist-hematoloog
- dr. B. van der Reijden, moleculair bioloog
- drs. B. Santbergen, internist-hematoloog
- dr. T.J.F. Sniijders, internist-hematoloog
- dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog
- dr. N. Thielen, internist-hematoloog
- drs. N. Tiren, internist-hematoloog
- dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog
- drs. T. de Waal, internist-hematoloog
- dr. P. Westerweel, internist-hematoloog
- dr. R. van Wijk, laboratoriumspecialist Rode Bloedcel Diagnostiek
- prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

Totstandkoming

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 de richtlijnwerkgroep MPN van de CML/MPNwerkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met MPN. Het betreft hierbij een aanpassing/actualisatie van de reeds bestaande richtlijn uit 2018.

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 deze versie van de richtlijn werd op 04-09-2023 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 commentaar. De richtlijn werd op 28-09-2023 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 15-01-2024 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):

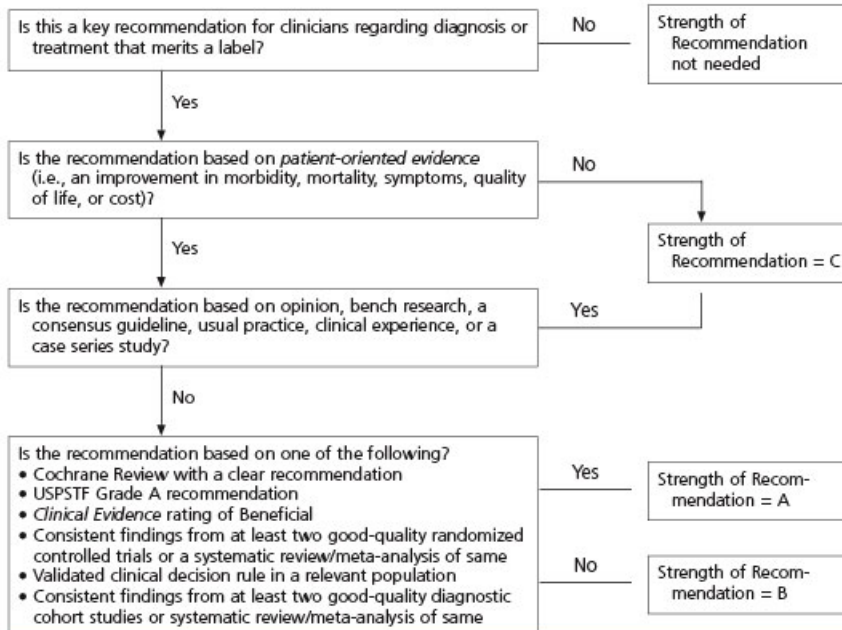
- Per mail naar de leden van de NVvH
- Plaatsing van de richtlijn op de websites van Stichting HOVON (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
- Een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Belangenverklaringen

De leden van de richtlijncommissie 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 onderhouden 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	Novartis, Celgene (sprekersgeld), Abbvie (internationale adviesraad) KWF (onderzoeksgeld)
dr. S. Kersting, internist-hematoloog	Geen
dr. N.P.M. Schaap, internist-hematoloog	Onderzoeksgeld: Bristol Myers Squibb, Novartis, Abbvie, ZonMW, KWF
dr. M.A. de Witte, internist-hematoloog	Geen
dr. M. Wondergem, internist-hematoloog	Novartis Steering Committee MPN Trial

Methode ontwikkeling en werkwijze



Kwaliteitsindicatoren

Diagnostiek:

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

Behandeling:

- Bij alle patiënten wordt behandeling met trombocyten aggregatieremmers overwogen
- Bij alle patiënten is het streef Ht <0,45 l/l

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 eentoelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is derichtlijn 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 dezeaanbevelingen 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 patiëntenperspectief

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

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

Welk onderzoek is nodig bij de diagnose PV?

Aanbevelingen

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen (bij voorkeur met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten, Tabel 1), 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 (VAF \geq 1%), *BCR::ABL1* mutatie (ter uitsluiting CML) en bij een negatieve testuitslag *JAK2 exon12* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- Erytropoëtine spiegel, voor start aderlatingen (zie Tabel 2)
- **Op indicatie:**
 - Beenmergbiopsie en morfologie
 - 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 $<0,7$)

Welk onderzoek is nodig bij verdenking secundaire of erfelijke erythrocytose?

Aanbevelingen

- Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op onderliggende oorzaken (Tabel 3)
- *JAK2* mutatie
- Erytropoëtine spiegel
- **Op indicatie:** (Figuur 1)
 - Beenmergonderzoek
 - HbCO meting
 - PTH
 - Echo abdomen
 - Mutatie analyse congenitale oorzaken (overleg met dr. Richard van Wijk/dr. Minke Rab, UMC Utrecht: [Congenitale Secundaire Erythrocytose.pdf \(kc-usercontent.com\)](#))
 - p50 (op research basis, valt niet onder ISO 15189 accreditatie)
 - methemoglobine
 - 2,3 BPG-activiteit
 - Verwijzing slaapcentrum

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

Aanbevelingen

- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leeftijd en trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis (Tabel 4)
- 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
 - Overwogen kan worden te kiezen voor een avond dosering i.p.v. een ochtend dosering

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

Aanbevelingen

- Alle patiënten met standaard PV (en bij hoog risico PV als het streef Ht niet gehaald wordt onder cytoreductieve therapie)
 - 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 bij hoog risico PV:
 - Leeftijd >60 jaar
 - (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie
- Overige indicaties voor cytoreductieve therapie (behandeldoel inclusief streef Ht <0,45l/l):
 - Trombocyten >1500 x10⁹/l of VvWD (behandeldoel: verlagen trombocyten en/of remissie VvWD)
 - Symptomatische splenomegalie
 - PV gerelateerde symptomen
 - Progressieve myeloproliferatie (trombocytose, leukocytose), streef naar verlagentrombocyten <400 x10⁹/L of leukocyten <15 x10⁹/l
 - Te frequente flebotomieën
 - Slecht verdragen flebotomieën

Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PV?

Aanbevelingen

- 1^e lijn:
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week c., geleidelijk ophogen naar optimale dosis op basis van respons en bijwerkingen (90/135/180 microgram). Verlenging van het interval (2-4 weken) bij stabiele hematologische respons kan overwogen worden
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
- 2^e lijn:
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c., geleidelijk ophogen naar optimale dosis op basis van respons en bijwerkingen (90/135/180 microgram). Verlenging van het interval (2-4 weken) bij stabiele hematologische respons kan overwogen worden
 - Als alternatief voor gepegyleerd interferon α 2a kan (bij intolerantie of ineffectiviteit) ook gekozen worden voor ropeginterferon alfa-2b (Besremi®). Start dosering 100 microgram 1x per 2 weken s.c. (Tabel 5)
 - Ruxolitinib, start dosering 2 dd 10 mg, dosering aan te passen op therapeutisch effect en trombocyten aantal tenminste >50-100 x 10⁹/l (streefwaarde >100 x10⁹/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 (zie ook Tabel 6).

- 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, ofkoorts
- 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 1dd 300mg

Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met PV?

Aanbevelingen

- **Behandeling bij geen risicofactoren (Tabel 7):**
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
 - Hoog 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 2a)
- **Behandeling bij risicofactor(-en) (zie Tabel 7):**
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/ dag
 - Start gepegyleerd interferon α , streef naar Ht $< 0,40$ l/l en trombocyten $< 400 \times 10^9/l$
 - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH
 - Als alleen de risicofactor trombocytose $> 1000 \times 10^9/l$ aanwezig is, kan volstaan worden met LMWH profylaxe in het kraambed (naast trombocyten aggregatie remming en cytoreductieve therapie)

Het gebruik van ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) tijdens de zwangerschap wordt niet geadviseerd omdat er onvoldoende data beschikbaar zijn.

Wat is het beleid bij een splanchnische veneuze trombose?

Aanbevelingen

- Cytoreductieve therapie, streef Ht < 0.45 l/l, trombocytenaantal $< 400 \times 10^9/l$ en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leukocyten) streef leukocyten $< 15 \times 10^9/l$

tussen trombose en het leukocyten, direct leukocyten >10 x 10⁹/l

- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en recidief trombose onder adequate therapie
- DOACs lijken even effectief in het verlagen van het recidief risico na trombose als andere types antistolling (LMWH, VKA) in combinatie met cyto-reductieve therapie

Algemeen

Diagnostiek

- **Uitgangsvraag 1. Welk onderzoek is nodig bij de diagnose PV?**



Aanbevelingen

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen (bij voorkeur met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijst; Tabel 1), bloedingsneiging, cardiovasculaire risicofactoren en jicht
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leukocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, ferritine, glucose en cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F* mutatie (VAF $\geq 1\%$), *BCR::ABL1* mutatie (ter uitsluiting CML) en bij een negatieve testuitslag *JAK2 exon12* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze molecuulairlaboratorium)
- Erytropoëtiene spiegel (voor start aderlatingen; Tabel 2)
- **Op indicatie:**
 - Beenmergbiopsie en morfologie
 - Echo milt bij twijfel over splenomegalie
 - In geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien trombocytose voorafgaand aaningrepen met bloedingsrisico: sluit verworven von Willebrand type II uit middels bepaling van von Willebrand ristocetine activiteit en antigeen (verstoorde ratio <0,7)

[Tabel 1- MPN-SAF vragenlijst](#)

Tabel 2: Diagnostische criteria WHO 2022^{Khoury 2022}

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 vrouwen2. BM biopsie met daarin toegenomen cel rijkdom in relatie tot de leeftijd met trilineaire proliferatie (panmyelosis), prominente erythroïde, granulocyttaire en megakaryocyttaire 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
subnormale erytropoëtiene spiegel
Diagnose PV

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 2).^{Khoury 2022, 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 trombocytoten aantallen, waarbij een verminderde ratio (<0,7) van von Willebrand ristocetine activiteit ten opzichte van von Willebrand antigeen het meest voorspellend is.^{Tiede 2011} De werkgroep adviseert daarom in geval van verhoogde bloedingsneiging en/of als 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-SAFvragenlijst.^{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

Tiede 2011

Emanuel 2012

- **Uitgangsvraag 2. Welk onderzoek is nodig bij verdenking secundaire of erfelijke erythrocytose?**



Aanbevelingen

- Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op onderliggende oorzaken (Tabel 3), met aandacht voor de duur van de erythrocytose (evt opvragen oude bloeduitslagen), bezoek aan de sportschool (exogene androgenen of EPO toediening), snurken (OSAS), recent verblijf op grote hoogte, pulmonale klachten
- Secundaire of congenitale erythrocytose heeft in tegenstelling tot tot PV geen JAK2 mutatie, en meestal geen leuko- of trombocytose
- JAK2 mutatie
- Erythropoëtine spiegel
- De indicatie (Figuur 1)

- Op indicatie. (Figuur 1)
 - Beenmergonderzoek
 - HbCO meting
 - PTH
 - Echo abdomen
 - Mutatie analyse congenitale oorzaken (overleg met dr. Richard van Wijk/dr. Minke Rab, UMC Utrecht: [Congenitale Secundaire Erythrocytose.pdf \(kc-usercontent.com\)](#))
 - p50 (op research basis, valt niet onder ISO 15189 accreditatie)
 - methemoglobine
 - 2,3 BPG-activiteit
 - Verwijzing slaapcentrum

Tabel 3: Oorzaken van primaire en secundaire erythrocytose

Primaire erythrocytose		
Congenitaal		
	Erythropoëtine receptor (EpoR) mutaties Lymphocyte adaptor protein (LNK) mutaties (<i>SH2B3</i> gen)	
Verworven		
	Polycythemia vera (PV)	
Secundaire erythrocytose		
Congenitaal		
	Defect van oxygen sensing pathway	<ul style="list-style-type: none"> ○ VHL gen mutaties ○ PHD2 mutaties (EGLN1, EGLN2) ○ HIFalfa mutaties (EPAS1, HIF3A)
	Andere congenitale defecten	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hb variant met verhoogde O₂affiniteit (HBA1, HBA2, HBB) ○ iphosphoglyceraat mutase (BPGM) deficiëntie ○ Cytochroom b5 reductase deficiëntie (CYB5R3) ○ Overige genetische defecten (OS9, PIEZO1, SLC30A10)
Verworven		
	Centrale hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische longaandoening ○ Rechts-links cardiopulmonale vasculaire shunts ○ Roken ○ Hypoventilatie syndromen (OSAS, Pickwick syndroom)

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Koolmonoxide vergiftiging ○ Verblijf op grote hoogte
	Lokale hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nierarterie stenose ○ Hydronefrose ○ Nierfalen ○ Polycysteuze nierziekte ○ Post-niertransplantatie erythrocytose
	Pathologische erytropoëtine productie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cerebellair hemangioblastoom ○ Meningioom ○ Parathyroid aandoeningen ○ Niercelcarcinoom ○ Hepatocellulair carcinoom ○ Feochromocytoom ○ Uterus leiomyoom
	Overig	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erytropoëtine toediening ○ Androgenen toediening ○ SGLT2-remmer ○ Kobalt toxiciteit ○ Mangaan toxiciteit

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, of tussen verworven en congenitale erythrocytose. PV behoort tot de verworven primaire erythrocytose en aangeboren mutaties in de erytropoëtine receptor (*EPO-R* mutaties) tot de congenitale primaire erythrocytose. Beide vormen van primaire erythrocytose worden gekenmerkt door een verlaagde (onderdrukte) EPO spiegel.

Congenitale secundaire erythrocytose bevat de defecten in de 'oxygen-sensing pathway' (*VHL* mutaties, *PHD2* mutaties, *HIF-2 α* mutaties) en andere congenitale afwijkingen (Hb met verhoogde affiniteit voor zuurstof, cytochroom b5 reductase deficiëntie (methemoglobinemie), bisphosphoglyceraat mutase deficiëntie). Daarnaast zijn er nog een aantal zeldzame, tot zeer zeldzame mutaties in genen geassocieerd met erythrocytose (Tabel 3). Een daarvan betreft mutaties in het *PIEZO1* ionkanaal dat aanwezig is in de rode bloedcelmembraan. Mutaties in dit gen kunnen resulteren in een erythrocytose die gepaard gaat met hemolyse, splenomegalie en ijzerstapeling. Secundaire erythrocytose is echter meestal verworven als gevolg van toegenomen erytropoëtine productie door centrale hypoxie of lokale hypoxie in de nier. Ook kan er sprake zijn van pathologische erytropoëtine 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. Daarbij is de eerste vraag of hoelang de erythrocytose bestaat en of er een positieve familiegeschiedenis is. Daarna is een belangrijke vraag in de anamnese of er sprake is van frequent sportschoolbezoek (exogene androgenen of EPO toediening), snurken (OSAS) en of er sprake is van recent verblijf op grote hoogte. Indien de oorzaak niet duidelijk is kan bepaling van erytropoëtine spiegel en *JAK* mutatie een behulpzame volgende stap zijn (figuur 1).

Interpretatie erytropoëtine spiegel

De interpretatie van de erytropoëtine spiegel is niet altijd eenvoudig aangezien deze over de dag fluctueert en bij meting op verschillende tijdstippen zelden hetzelfde is.

Wanneer de erytropoëtine spiegel verlaagd is of laag normaal is (ondergrens referentiewaardes) duidt dit op een primaire erythrocytose. Indien er geen sprake is van een *JAK2* mutatie of aanwijzingen voor een congenitale oorzaak (*EPO-R* of *LNK* mutatie) is een beenmergonderzoek aangewezen met als vraagstelling of er sprake is van een histologisch beeld van een MPN, met afwijkende megakaryocyten, en e.v.t. fibrose wat kan duiden op een triple negatieve MPN.

Wanneer de erythropoëtine spiegel verhoogd is of hoog normaal is (bovengrens referentiewaardes) duidt dit op een secundaire erythrocytose. Indien er geen sprake is van een *JAK2* mutatie of aanwijzingen voor een congenitale oorzaak (*EPO-R* of *LNK* mutatie) is een beenmergonderzoek aangewezen met als vraagstelling of er sprake is van een histologisch beeld van een MPN, met afwijkende megakaryocyten, en e.v.t. fibrose wat kan duiden op een triple negatieve MPN.

Wanneer er sprake is van een verhoogd EPO gehalte dient er aanvullend onderzoek te worden verricht naar mogelijke EPO-producerende tumoren.

Vaak wordt er een normale erythropoëtine spiegel gevonden welke weinig specifiek is en waarbij verder onderzoek aangewezen is, welke zich richt op secundaire oorzaken die resulteren in lokale of centrale hypoxemie.

Diagnostiek van congenitale erythrocytose

Indien er aanwijzingen voor een erfelijke erythrocytose is aanvullend onderzoek middels een genpanel aangewezen. Dit panel bestaat uit 17 genen waarbij mutaties geassocieerd zijn met erythrocytose.

Het genpanel kan worden aangevraagd bij het [Centraal Diagnostisch Laboratorium, Rode Bloedcel Onderzoek, van het UMC Utrecht via het Rode Bloedcel](#).

Indien er een mutatie gevonden wordt waarvan niet bekend is of dit pathogeen is kan het Rode Bloedcel Lab aanvullende bepalingen doen zoals bijvoorbeeld de p50 meting, waarbij de zuurstofaffiniteit van hemoglobine kan worden bepaald. Daarnaast kan familieonderzoek aangewezen zijn om het al dan niet pathogene karakter van de gevonden mutatie verder in kaart te brengen.

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

Zoekverantwoording

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

Referentie

- Gangat 2021
- McMullin 2019

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 4) (SORT A)
- Inschatten risico op trombo-embolische complicaties op basis van leukocytose $>15 \times 10^9/l$

Tabel 4: Risico indeling PV

Risico factoren	Leeftijd >60 jaar Eerdere trombo-embolische complicatie Leukocytose $>15 \times 10^9/l$
Standaardrisico	geen hoog risico factoren
Hoog risico	aanwezigheid van 1 of meerdererisicofactoren

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 (Tabel 4). Ook leukocytose en aanwezigheid van cardiovasculairisicofactoren lijken hierin een rol te spelen.^{Barbui 2018} Er zijn geen data die laten zien dat het verlagen van het leukocyten aantal leidt tot een vermindering van het risico van het optreden van trombo-embolische complicaties. Desondanks meent de werkgroep dat leukocytose een indicatie kan zijn voor het starten van cytoreductieve therapie. 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 trombocyten aggregatie remming en cytoreductieve therapie.^{Barbui 2018}

Zoekverantwoording

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

Referentie

- Barbui 2018

Stadiering

- 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
 - Overwogen kan worden te kiezen voor een avond dosering i.p.v. een ochtend dosering (SORT C)

Onderbouwing

Vanwege het effect op het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties is trombocytenuitremming in principe bij alle patiënten geïndiceerd.^{Marchioli 2013, Barbui 2018} Indien er sprake is van klinische bloedingsneiging en/of VvWD (ratio van von Willebrand ristocetine activiteit ten opzichte van von Willebrand antigeen <0,7) dient dit eerst met cyto-reductieve therapie behandeld te worden. In geval van VvWD en een ristocetine activiteit <0,35% adviseert de werkgroep om trombocytenuitremming te staken en te hervatten na effectieve cyto-reductieve therapie. Indien patiënt om andere redenen een verhoogd risico op bloedingen heeft, moet dit worden afgewogen tegen het risico op trombose. Beperkte data verkregen via een studie bij patiënten met essentiële trombocytose (ET) laten zien dat tweemaal daags doseren van trombocytenuitremmer (TAR) effectiever kan zijn in vergelijking met eenmaal daags doseren.^{Rocca2020} Meerdaags doseren echter wel leiden tot meer bijwerkingen. De werkgroep adviseert om deze reden om vooralsnog niet om standaard tot een tweemaal daagse doseringsregime over te gaan. Daarnaast zijn er beperkte data die laten zien dat een avond dosering van TAR effectiever kan zijn dan een ochtend dosering. Deze data zijn gebaseerd op *in vitro* onderzoek verricht bij gezonde vrijwilligers (n=12) zonder klinische eindpunten.^{Racca2019} Op grond van deze data is de werkgroep van mening dat overwogen kan worden een avond dosering te adviseren in plaats van een ochtend dosering. 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 richtlijnwerkgroep.^{Landolfi 2004}

Referentie

- Landolfi 2004
 - Barbui 2018
 - Marchioli 2013
 - Racca 2019
 - Rocca 2020
- **Uitgangsvraag 5. Wanneer is flebotomie geïndiceerd bij PV en welk behandel doel moet dan behaald worden?** ↑ ↓

Aanbevelingen

- Alle patiënten met standaard PV (en bij hoog risico PV als het streef Ht niet gehaald wordt onder cytoreductieve therapie) (SORT A)
 - Flebotomie met streef Ht <0,45 l/l

Onderbouwing

Het risico op trombo-embolische complicaties vermindert wanneer een strikte intensieve flebotomiebehandeling plaatsvindt waarbij de 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. 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 Europeserichtlijn, de referentielijst van deze richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

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 bij hoog risico PV, streef Ht <0,45 l/l: (SORT B)
 - Leeftijd >60 jaar
 - (doorgemaakte) trombo-embolische complicatie
- Overige indicaties voor cytoreductieve therapie
 - Trombocyten > 1500 x10⁹/l of VvWD [behandeldoel: verlagen trombocyten en/of remissie VvWD]
 - Symptomatische splenomegalie
 - PV gerelateerde symptomen
 - Progressieve myeloproliferatie (trombocytose, leukocytose), streef naar 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 verhoogd is bij trombo-embolische complicaties in de voorgeschiedenis, is het advies te starten met cytoreductieve therapie zodra patiënt 60 jaar wordt of indien er een trombo-embolische complicatie heeft plaatsgevonden. Indien de Ht controle middels flebotomieën plaats vindt en geen ander indicatie behoudens de leeftijd bestaat voor het starten van cytoreductieve therapie, kan overwogen worden het starten van cytoreductieve therapie uit te stellen (expert opinion). 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.^{Barbui 2018}. 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 ofnaast 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 richtlijnwerkgroep.

Referenties

- Barbui 2018
- Marchioli 2013

Behandeling

- **Uitgangsvraag 7. Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PV?**



Aanbevelingen

- 1^e lijn: (SORT B)
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week c. , geleidelijk ophogen naar optimale dosis op basis van respons en bijwerkingen (90/135/180 microgram). Verlenging van het interval (2-4 weken) bij stabiele hematologische respons kan overwogen worden (Expert opinion)
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
- 2^e lijn: (SORT C)
 - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
 - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week c., geleidelijk ophogen naar optimale dosis op basis van respons en bijwerkingen (90/135/180 microgram). Verlenging van het interval (2-4 weken) bij stabiele hematologische respons kan overwogen worden (Expert opinion)
 - Als alternatief voor gepegyleerd interferon α 2a kan (bij intolerantie of ineffectiviteit) ook gekozen worden voor

- ropeginterferon alfa-2b (Besremi®). Start dosering 100 microgram 1x per 2 weken s.c. (tabel 5)
- Ruxolitinib, start dosering 2dd 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 1-2dd 5 mg ophogen per 2 à 3 weken tot een max dosering van 2dd 25 mg afhankelijk van het bereikte effect. Aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in tabel 6
 - 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/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). Start dosering 2 dd 0,5 mg, ieder week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocyten aantal. Maximale dosis 10mg/dag en 2,5 mg/gift
 - Combinatie van behandelingen

Tabel 5: doseeradvies ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

Behandel naïeve patiënten

- Start 100 microgram ropeginterferon 1x per 2 weken s.c.
- Verhoog dosis elke 2 weken met 50 microgram tot 250 microgram (1 spuit) afhankelijk van bijwerkingen
- Dosering verder aanpassen na 6-12 weken op geleide leukocyten en trombocyten aantal (flebotomie kan eventueel noodzakelijk zijn)
- Maximale dosis 500 mcg per 2 weken s.c.

Patiënten die reeds cytoreductieve therapie gebruiken

- **Indien hydroxycarbamide of anagrelide gebruik:** Start 50-100 microgram ropeginterferon 1x per 2 weken (voorkeur 100 microgram) s.c.
- Bouw anagrelide/hydroxycarbamide af in maximaal 12 weken op geleide van trombocyten/leukocyten aantal
- **Indien gepegyleerd interferon α 2a gebruik:** bereken de start dosering door de cumulatieve dosering gepegyleerd interferon α 2a over een periode van 4 weken te berekenen. Vervolgens corrigeren met een factor 0,7. Deze dosering is de 4 wekelijkse dosering ropeginterferon alfa-2b
 - **Bij voorbeeld:** indien 1x per week 90 mcg interferon α 2a gebruikt wordt: 4 weeks cumulatieve dosering=360 microgram. Correctiefactor 0,7 toepassen= 252. De dosering wordt dan 100 mcg 1x per 2 weken. Eventueel kan voor 150 mcg gekozen worden.
- Naast dosisreductie kan ook interval verlenging overwogen indien de patiënt een stabiele hematologische respons heeft bereikt (1x per 4 weken)

Tabel 6: 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, 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. Overweeg recombinant herpes zoster vaccin (Shingrix®).

Onderbouwing

Hydroxycarbamide en gepegyleerd interferon α lijken gelijkwaardige 1^e lijns behandelopties.^{Barbui 2018}

Recente data in PV suggereren echter dat interferon een "disease modifying effect" heeft na langdurig gebruik, lopende studies bij PV met ropegintron alfa-2b zullen hierop een antwoord geven.^{Gisslinger 2020} 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. Een recente 'consensus' publicatie gaf de voorkeur voor behandeling van de jongere PV patiënten (<60-65 jaar) aan gepegyleerd interferon boven hydroxycarbamide.^{Marchetti 2022} Een belangrijk argument hiervoor was het effect van gepegyleerd interferon op de allelic burden bij PV patiënten in vergelijking met hydroxycarbamide behandeling. Een andere recent publicatie toonde ook een beter effect van gepegyleerd interferon op de allelic burden aan in vergelijking met hydroxycarbamide behandeling.^{Mascarenhas 2023}

Histopathologische beenmerg responsen werden echter met hydroxycarbamide behandeling vaker waargenomen in vergelijking met gepegyleerd interferon behandeling. In deze studie werd geen verschil in het optreden van trombo-embolische complicatie dan wel ziekte progressie waargenomen. Derhalve heeft de werkgroep geen duidelijke voorkeur voor behandeling met 1 van deze middelen, en zal de behandelkeuze tussen gebaseerd moeten worden op individuele patiëntfactoren. Hierbij dient tevens een hogere incidentie van non-melanoma huidmaligniteiten na langdurig hydroxycarbamide gebruik in de overweging te worden meegenomen. Gezien het bijwerkingen profiel van gepegyleerd interferon α 2a kan een startdosering van 45 microgram/week s.c. verkozen worden boven een hogere startdosering. Het optimaliseren van de doseerfrequentie van gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®) hangt af van effectiviteit en ondervonden bijwerkingen. Verlenging van het interval (2-4 weken) bij stabiele hematologische respons kan overwogen worden. Indien patiënt intolerant is of onvoldoende respons heeft op behandeling is er uitgebreide keuze aan 2^e lijns behandelingen.^{Barosi 2010} Ruxolitinib heeft meerwaarde bij patiënten met PV-gerelateerde klachten.^{Barbui 2018} Fedratinib is geregistreerd voor de behandeling van myelofibrose (MF), maar niet voor PV. Anagrelide is een optie bij patiënten met trombocytose, bijvoorbeeld in combinatie met flebotomie. Inmiddels heeft de European Medicines Agency (EMA) ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) goedgekeurd als monotherapie voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van PV zonder symptomatische splenomegalie. Er zijn geen head-to-head data beschikbaar met betrekking tot effectiviteit en bijwerkingen. Een duidelijke voorkeur voor 1 van de 2 middelen is momenteel niet duidelijk. Als gevolg hiervan adviseert de werkgroep het gebruik van ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) te reserveren voor PV patiënten die gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®) intolerant zijn of waarbij dit middel niet effectief is (beoordelen na 3 maanden therapie). Het doseer schema van ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) staat weergegeven in Tabel 5.

Een recent onderzoek bij hydroxycarbamide refractaire en/of intolerantie PV, laat zien dat het verminderen van de JAK2 allelic burden (in deze studie d.m.v. ruxolitinib), mogelijk een gunstig effect heeft op het ziekte beloop.^{Harrison 2023} Vooral nog vormt dit onvoldoende wetenschappelijk bewijs om ruxolitinib eerder in het ziektebeloop in te zetten.

Zoekverantwoording

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

Referenties

- Barosi 2010
- Barbui 2018
- Harrison 2023
- Mascarenhas 2023

- **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 vancytoreductieve therapie dient afgewogen te worden of profylaxe geïndiceerd is.

Zoekverantwoording

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

- **Uitgangsvraag 9. Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met PV?**



Aanbevelingen (SORT C)

- Behandeling bij geen risicofactoren (zie Tabel 7):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
 - Hoog profylactische dosering laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
 - Streef naar Ht <0.40 l/l en trombocyten <1000 x10⁹/l (middels flebotomie en/ofgepegyleerde interferon-α 2a)
- Behandeling bij risicofactor(-en) (zie Tabel 7):
 - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
 - Start gepegyleerd interferon α, streef naar Ht<0,40 l/l en trombocyten <400 x10⁹/l
 - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH
 - Als alleen de risicofactor trombocytose >1000 x10⁹/l aanwezig is, kan volstaan worden met LMWH profylaxe in het kraambed (naast trombocyten aggregatie remming en cytoreductieve therapie)

Tabel 7: 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 groeiachterstand of aanwijzingen voor placentadysfunctie
Bij eerdere zwangerschap bloeding of post-partum bloeding met transfusienoodzaak
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} (zie Tabel 7) 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 bij hoog risicopatiënten, tenzij er al een indicatie is voor behandeling met therapeutische antistolling.

Zoekverantwoording

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

Referentie

- Harrison 2011

- **Uitgangsvraag 10. Wat is het beleid bij een splanchnische veneuze trombose?**



Aanbeveling

- Cytoreductieve therapie, streef Ht <0.45 l/l, trombocytenaantal <400 x10⁹/l en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leucocyten) streef leucocyten <15 x10⁹/l
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie) (SORT C)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en recidief trombose onder adequate therapie (SORT C)
- DOACs lijken even effectief in het verlagen van het recidief risico na trombose als andere types antistolling (LMWH, VKA) in combinatie met cytoreductieve therapie

Onderbouwing

Splanchnische vene trombose is een veneuze trombo-embolie van een of meer van de abdominale venen (portale, splenale, mesenteriale, supra-hepatische of intra-hepatische (Budd-Chiari syndroom) venen) en kan ernstige bloedingen als gevolg van portale hypertensie en 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 in geval van een recidief trombose onder adequate behandeling en afwezigheid van risicofactoren voor bloeding. Ten aanzien van het gebruik van DOACs i.p.v. vitamine K antagonist of LMWH kan het volgende gesteld worden: een systematisch review laat zien dat DOAC in combinatie met cytoreductieve therapie het recidief trombose risico na trombose eveneens verlaagd. Een duidelijke voorkeur voor het type antistolling is dan ook niet te geven en hangt mede af van individuele patiënt factoren, en dient per patiënt te worden afgewogen tezamen mede in afweging van hepatologische factoren.^{Hamulyak2020}

Zoekverantwoording

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

Referenties

- Barbui 2018
- Riva 2012
- Hamulyak 2020

Referenties (alfabetisch)

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute Blood 2016 127:2391-2405
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). 2012;120:5128-33
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European 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 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
- Gangat N, Szuber N, Pardanani A, et al. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. Leukemia 2021, 35(8), 2166-2181

- Gisslinger H, Klade C, Georgiev, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol* 2020 7(3):e196-e208
- Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North* 2011 25:261-75
- Harrison C, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2023 41(19): 2023
- Hamulyak EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Advances* 2021 5(1)113-121
- Khoury JD, Solary E, Oussama A, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719
- 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
- Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT: A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2022 139(19): 2931–41
- Marchetti M, Vanucchi AM, Griesshammer m, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet haematol* 2022 9(4): e301-e311
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33
- McMullin, MF. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology (United States)*, 2019(1), 391–396
- Racca C, Fuijkschot WW, Van Diemen JJK, et al. Aspirin intake in the morning is associated with suboptimal platelet inhibition, as measured by serum Thromboxane B2, during infarct-prone early-morning hours. *Platelets* 2019;30(7):871-77
- Rocca B, Tosetto A, Betti, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood* 2020;136(2): 171-82
- Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3
- 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 acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25):6777-8

Bijlagen

 [Figuur-1-stroomdiagram-erythrocytose \(249 KB\)](#)  0