Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose

Guidelines for diagnosis and treatment of essential trombocytosis, polycythaemia vera and primary myelofibrosis

P.A.W. te Boekhorst, M.-D. Levin, R.A.P. Raymakers, R.E.G. Schutgens, R. van Wijk, K.-S.G. Jie, S. Wittebol, E.C. Dompeling, L.F.R. Span, M.R. de Groot, G.A. Velders en S. Zweegman, namens de Werkgroep Myeloproliferatieve Neoplasieën van de Nederlandse Vereniging voor Haematologie

Samenvatting

De aandoeningen essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose worden van oudsher tot de groep van chronisch myeloproliferatieve neoplasieën gerekend. In dit artikel wordt een overzicht gegeven met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van deze groep aandoeningen, waarbij getracht is een en ander te onderbouwen met internationale, gepubliceerde studies. Deze publicatie ondersteunt de door de Nederlandse Vereniging voor Haematologie geaccordeerde richtlijn die werd opgesteld door de Werkgroep Myeloproliferatieve Neoplasieën.

(Ned Tijdschr Hematol 2011;8:64-79)

Summary

Essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis are disorders that have been classified as chronic myeloproliferative neoplasms. In this paper, an overview of diagnostic and therapeutic approaches is reported, based on earlier international studies and publications. This paper founds the national guideline, being authorized by de Dutch Haematology Association on behalf of the Dutch Working Party for Myeloproliferative Neoplasms.

Auteurs: dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, dhr. dr. M.-D. Levin, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, dhr. dr. R.A.P. Raymakers, internist-hematoloog, dhr. dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. R. van Wijk, docent onderzoeker, afdeling Laboratorium Klinische Chemie en Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. K.-S.G. Jie, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Atrium Medisch Centrum, mw. drs. S. Wittebol, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, locatie St. Elisabeth, mw. dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala Klinieken, dhr. dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. dr. M.R. de Groot, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, mw. dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 37 40, e-mailadres: p.teboekhorst@erasmusmc.nl

Belangenconflict: dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst heeft zitting in de advisory board van Novartis Pharma. Voor de overige auteurs is geen belangenconflict gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: essentiële trombocytose, *JAK2V617F*-mutatie, myeloproliferatieve neoplasieën, polycythaemia vera, primaire myelofibrose

Key words: essential trombocytosis, JAK2V617F mutation, myeloproliferative neoplasm, polycythaemia vera, primary myelofibrosis

Tabel 1. Myeloproliferatieve neoplasieën (WHO 2008).[1]

chronisch myeloïde leukemie (CML)
essentiële trombocytose (ET)
polycythaemia vera (PV)
primaire myelofibrose (PMF)
mastocytose
chronisch eosinofiele leukemie, niet nader gespecificeerd (CEL, *nos*)
myeloproliferatieve neoplasieën, niet nader te classificeren (MPN, *u*)

Inleiding

Chronische myeloproliferatieve ziekten zijn klonale, hematopoëtische stamcelziekten die worden gekenmerkt door proliferatie van één of meerdere cellijnen. Hierbij worden normaal gedifferentieerde en functionele cellen geproduceerd. De klinische problemen bij deze patiënten bestaan vooral uit een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombotische complicaties enerzijds en bloedingen anderzijds. Tevens kan transformatie naar myelofibrose of acute leukemie optreden. De combinatie van deze klinische problematiek en de aanwezigheid van een klonale stamcelziekte vormt dan ook de reden dat de Werkgroep Myeloproliferatieve Neoplasieën is ondergebracht bij de Werkgroep Niet-Oncologische Hematologie.

De classificatie van aandoeningen die tot myeloproliferatieve neoplasieën worden gerekend, is in 2008 door de Wereldgezondheidsorganisatie ('World Health Organisation'; WHO) herzien en in *Tabel 1* weergegeven.[1] Hierbij werd onder meer de naamgeving van de overkoepelende groep van chronisch myeloproliferatieve aandoeningen gewijzigd in myeloproliferatieve neoplasieën. Dit komt voort uit de recente ontdekking van diverse klonale afwijkingen, zoals de *JAK2V617F*-mutatie en de trombopoëtinereceptormutaties, de zogenoemde *MPL*-mutaties, bij deze patiënten. Dit ondersteunt de eerdere aanwijzingen van het klonale en neoplastische karakter van deze aandoeningen. Tevens worden deze klonale afwijkingen nu als diagnostische criteria gebruikt.

In dit artikel staan de richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) en primaire myelofibrose (PMF), zoals deze zijn samengesteld door de Werkgroep Myeloproliferatieve Neoplasieën van de Nederlandse Vereniging voor Haematologie.

1. Diagnostiek

1.1 Diagnostiek essentiële trombocytose

Diagnostiek voor aantonen van essentiële trombocytose

Volgens de WHO-criteria kan essentiële trombocytose worden gediagnosticeerd als wordt voldaan aan de criteria zoals genoemd in *Tabel 2A*.

Trombocytenaantallen

Bij het stellen van de diagnose 'essentiële trombocytose' moet sprake zijn van een persisterend trombocytenaantal $>450 \times 10^9$/l.

JAK2V617F-mutatie en secundaire oorzaken

De ontdekking van *JAK2V617F* heeft geleid tot een belangrijke wijziging in de diagnostiek van myeloproliferatieve neoplasieën (MPN). Kon voor de ontdekking van de *JAK2V617F*-mutatie de diagnose alleen worden gesteld na uitsluiting van secundaire oorzaken van trombocytose (zie *Tabel 2A*), momenteel kan dit onderzoek achterwege blijven als de *JAK2V617F*-mutatie aantoonbaar is.

JAK2V617F-mutatie en beenmergdiagnostiek

De *JAK2*-mutatie wordt bij 50% van de patiënten met essentiële trombocytose en myelofibrose gevonden, en bij vrijwel iedereen met polycythaemia vera. Daarom is ondanks het aantonen van de *JAK2V617F*-mutatie nog steeds een beenmergonderzoek noodzakelijk

Tabel 2a. Diagnostische criteria essentiële trombocytose (WHO 2008).[1]

- persisterend trombocytenaantal >450 x 10^9/l
- proliferatie van megakaryocytaire reeks met toegenomen aantal grote, gerijpte megakaryocyten, zonder significante toename of linksverschuiving van de myeloïde en erytroïdereeks
- geen criteria voor polycythaemia vera, primaire myelofibrose, chronisch myeloïde leukemie (geen t(9;22) of *bcr/abl*-genfusie), geen aanwijzingen voor myelodysplastisch syndroom of andere myeloïde maligniteit
- aanwezigheid van *JAK2V617F*-mutatie of andere klonale marker (bijvoorbeeld *MPL*) of indien geen klonale marker aantoonbaar: uitsluiten reactieve oorzaak van trombocytose (bijvoorbeeld ijzergebrek, splenectomie, recente operatie, infectie, bindweefselaandoening, gemetastaseerde maligniteit of lymfoproliferatieve ziekte)

Tabel 2b. Diagnostische criteria polycythaemia vera (WHO 2008).[1]

'major' criteria	• Ht ≥0,52 l/l of Hb ≥11,6 mmol/l bij mannen; Ht ≥0,48 l/l of Hb ≥10,3 mmol/l bij vrouwen • aanwezigheid *JAK2V617F* of functionele gelijkende mutatie (*JAK2exon12*-mutatie)
'minor'criteria	• afwijkend beenmergbiopt met toegenomen celrijkdom en proliferatie van de 3 cellijnen • verlaagde erytropoëtinespiegel • spontane erytroïdegroei (BFU-e) in beenmergkoloniekweken

De diagnose 'polycythaemia vera' kan worden gesteld indien 2 major en 1 minor of 1 major en 2 minor criteria aanwezig zijn. Ht=hematocriet, Hb=hemoglobine.

Tabel 2c. Diagnostische criteria primaire myelofibrose (WHO 2008).[1]

'major' criteria	• proliferatie van atypische megakaryocyten, meestal in aanwezigheid van reticuline- en/of collageenfibrose. Indien geen reticulinefibrose: naast proliferatie van de megakaryocytaire reeks ook proliferatie van myeloïde reeks, vaak in combinatie met een verminderde erytrocytaire reeks • geen criteria voor polycythaemia vera, primaire myelofibrose, chronisch myeloïde leukemie (geen t(9;22) of *bcr/abl*-genfusie), geen aanwijzingen voor myelodysplastisch syndroom of andere myeloïde maligniteit • aanwezigheid van *JAK2V617F*-mutatie of andere klonale marker (bijvoorbeeld *MPL*) of indien geen klonale marker aantoonbaar: geen beenmergfibrose door een onderliggende inflammatoire aandoening of maligniteit
'minor' criteria	• leuko-erytroblastair bloedbeeld • verhoogd lactaatdehydrogenase • anemie • palpabele milt

De diagnose 'primaire myelofibrose' kan worden gesteld indien 3 major en 2 minor criteria aanwezig zijn.

om op basis van specifieke histologische veranderingen deze 3 ziektebeelden te kunnen onderscheiden. Ook kunnen hiermee andere hematologische aandoeningen, die gepaard gaan met trombocytose, worden uitgesloten. Beenmergdiagnostiek is ook van nut om de mate van fibrosering vast te leggen.

Overige mutaties

In geval van de afwezigheid van de *JAK2V617F*-mutatie kan het aantonen van andere klonale afwijkingen, zoals de *MPLW515K/L*-mutatie behulpzaam zijn bij de diagnostiek van myeloproliferatieve neoplasieën. Onderzoek naar secundaire oorzaken van

Tabel 3. Oorzaken van congenitale of verworven secundaire erytrocytose.

oorzaken congenitale secundaire erytrocytose
- erytropoëtinereceptordefect
- hemoglobinevariant met verhoogde zuurstofaffiniteit
- bisfosfoglyceraatmutasedeficiëntie
- verstoorde regulatie van de zuurstofhomeostase door 'hypoxia inducible factor' (HIF); mutaties in von hippel-lindau-tumorsuppressor (chuvash-erytrocytose), prolylhydroxylase-2 en HIF2-α

oorzaken van verworven secundaire erytrocytose
- centrale hypoxie (bijvoorbeeld door chronische longziekte, roken, slaapapneusyndroom, koolmonoxidevergiftiging, verblijf op grote hoogte)
- lokale, renale hypoxie (bijvoorbeeld nierarteriestenose, cyste nieren, postniertransplantatie)
- pathologische erytropoëtineproductie (bijvoorbeeld door cerebellair hemangioblastoom, meningioom, niercelcarcinoom, hepatocellulair carcinoom)
- exogene toediening van erytropoëtine

trombocytose kan dan achterwege blijven. Aangezien deze mutatie bij zowel patiënten met essentiële trombocytose (1%) als bij patiënten met primaire myelofibrose (5%) kan voorkomen, blijft ook bij het vinden van deze klonale afwijking beenmergdiagnostiek noodzakelijk om tot een correcte diagnose te kunnen komen.[2,3] Door het laagfrequente voorkomen van *MPL*-mutaties is de diagnostische waarde beperkt.

Diagnostiek ter vaststelling van het risicoprofiel

Cardiovasculaire risicofactoren

Tijdens de diagnostische fase moet aandacht worden besteed aan cardiovasculaire risicofactoren die van invloed zijn op de risico-indeling bij essentiële trombocytose en daarmee op de behandelindicatie (zie *Behandeling essentiële trombocytose*, pagina 70). Tot cardiovasculaire risicofactoren worden gerekend: roken, hypertensie, diabetes mellitus en hypercholesterolemie.

Hemostase-onderzoek

Bij een trombocytenaantal >1.000-1.500 x 10^9/l en een verhoogde bloedingsneiging dient aanvullend onderzoek te worden verricht om een verworven ziekte van von Willebrand aan te tonen dan wel uit te sluiten. De ziekte van von Willebrand wordt veroorzaakt door een toegenomen absorptie van de grote multimeren van vonwillebrandfactor door geactiveerde trombocyten, hetgeen proteolyse door ADAMTS13 induceert.

1.2 Diagnostiek polycythaemia vera

Diagnostiek voor aantonen van polycythaemia vera

De diagnose 'PV' mag worden gesteld indien wordt voldaan aan de criteria, zoals genoemd in *Tabel 2B*, pagina 66.

'Major' en 'minor' criteria

Een evident verhoogd hematocriet (Ht)-gehalte (Ht ≥0,52 l/l of hemoglobine (Hb) ≥11,6 mmol/l bij mannen en Ht ≥0,48 l/l of Hb ≥10,3 mmol/l bij vrouwen) en aantoonbaarheid van de *JAK2V617F*-mutatie of een functioneel gelijkende mutatie (*JAK2exon12*-mutatie), vormen major criteria voor het stellen van de diagnose 'PV'. Om de diagnose 'PV' te mogen stellen, dient vervolgens nog 1 minor criterium aanwezig te zijn. Het verrichten van een botbiopt verdient de voorkeur, omdat niet alleen specifieke histologische veranderingen de diagnose 'PV' bevestigen. Ook de mate van eventueel aanwezige beenmergfibrose kan worden vastgesteld en een botbiopt kan een primaire beenmergfibrose minder waarschijnlijk maken. Deze informatie kan tevens van prognostische waarde zijn. Indien er echter geen klinische aanwijzingen zijn voor beenmergfibrose (geen anemie, leuko-erytroblastair bloedbeeld of uitgesproken splenomegalie) of de prognostische waarde van minder belang is, zoals bij hoge leeftijd van de patiënt, kan van een beenmergbiopt worden afgezien en worden overgegaan tot het bepalen van de erytropoëtinespiegel, die verlaagd is bij PV. In de criteria wordt ook nog spontane erytroïde kolonie-

vorming vermeld. Dit onderzoek is echter bewerkelijk, niet sensitief en vereist ook beenmergonderzoek. Redenen waarom de werkgroep adviseert dit onderzoek alleen in geval van twijfel als diagnostische test te gebruiken. De diagnose 'PV' kan ook worden gesteld indien de combinatie van 1 major en 2 of meer minor criteria aanwezig is.

JAK2V617F-mutatie en polycythaemia vera
Een functionele *JAK2V617F*-mutatie wordt bij >95% van de patiënten met PV aangetoond. Met de toevoeging van het aantonen van een functionele *JAK2*-mutatie aan de diagnostiek van PV, is de in het verleden veel toegepaste bepaling van het erytrocyten- en plasmavolume vrijwel overbodig geworden. Spontane groei van 'erythroid burst-forming units', dus in afwezigheid van erytropoëtine, kan in twijfelgevallen als diagnostische test worden gebruikt.

Secundaire erytrocytose
Indien sprake is van erytrocytose waarbij de diagnose 'PV' niet kan worden gesteld, dient men bedacht te zijn op congenitale of secundaire verworven aandoeningen. In *Tabel 3* is een overzicht gepresenteerd waarin mogelijke oorzaken hiervan staan weergegeven. Indien verworven oorzaken van erytrocytose zijn uitgesloten, kan verder genetisch onderzoek worden overwogen.

1.3 Diagnostiek primaire myelofibrose

Diagnostiek voor aantonen van primaire myelofibrose

De diagnose 'PMF' kan worden gesteld als wordt voldaan aan de criteria zoals genoemd in *Tabel 2C*, pagina 66.

Major en minor criteria
Bij het stellen van de diagnose staan 3 major criteria centraal, waarbij een beenmergbiopt verricht hoort te worden om kenmerkende histologische veranderingen in met name de megakaryocytaire reeks aan te tonen. Tevens kan het beenmergonderzoek een bijdrage leveren aan het uitsluiten van andere hemopoëtische maligniteiten, waarmee aan het tweede major criterium kan worden voldaan.
In de diagnostiek naar PMF zal ook onderzoek naar het al dan niet aantoonbaar zijn van de *JAK2V617F*-mutatie of ander klonale markers moeten worden ingezet. Indien een specifieke mutatie kan worden aangetoond, zijn reactieve oorzaken van beenmergfibrose, zoals maligniteiten of inflammatoire aandoeningen, uitgesloten. In geval van het ontbreken van een dergelijke klonale afwijking dienen secundaire oorzaken wel te worden uitgesloten.
Naast het voldoen aan de 3 major criteria, zijn nog 2 of meer minor criteria vereist om de diagnose 'PMF' te kunnen stellen. Deze minor criteria kunnen bestaan uit verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH), anemie, splenomegalie of de aanwezigheid van een leuko-erytroblastair bloedbeeld.
De diagnostiek kan met name moeilijk zijn in de zogenoemde prefibrotische en vroege fase van PMF. In deze fase is nog geen sprake van significante toename van reticuline en/of collageenvezels in het beenmerg. Wel is er hypercellulair beenmerg met afwijkende megakaryocyten die tot de diagnose kunnen leiden.[1,4] Bij progressie van reticulinevorming en collageenvezels zal uiteindelijk het fibrotische stadium herkenbaar worden. Klinisch kan dan toenemende splenomegalie, een dalend Hb en trombocytenaantal, verhoogd LDH en uiteindelijk een leuko-erytroblastair bloedbeeld worden gevonden. In deze fase kan tevens extramedullaire hematopoëse in andere organen dan de milt en lever ontstaan. Uiteindelijk kunnen patiënten ernstige constitutionele symptomen ontwikkelen, die het klinische beeld in belangrijke mate bepalen.

JAK2V617F-mutatie en primaire myelofibrose
De *JAK2V617F*-mutatie kan bij ongeveer 50% van de patiënten met PMF worden aangetoond. Zoals eerder gesteld komen *MPL*-mutaties bij ongeveer 5% van de patiënten voor, soms in combinatie met de *JAK2V617F*-mutatie.[3]

2. Behandeling

Algemeen
Klinische problemen die zich bij patiënten met PV en ET kunnen voordoen zijn veneuze en arteriële trombo-embolische complicaties, het optreden van bloedingen en het ontwikkelen van secundaire myelofibrose. Als gevolg van myelofibrose kunnen anemie, splenomegalie en constitutionele symptomen ontstaan. Bij PMF staan met name de laatstgenoemde verschijnselen op de voorgrond. Afhankelijk van het type MPN en de ziekteduur kan progressie optreden

Tabel 4a. Risico-indeling en therapie bij essentiële trombocytose.

Risicoprofiel	Definitie	Therapie
laag risico	leeftijd <60 jaar **zonder** trombotische complicatie in voorgeschiedenis* **en zonder** cardiovasculaire risicofactoren** **en** trombocyten <1.500 x 10^9/l	carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg
intermediair risico	geen laag of hoog risico	carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg cytoreductieve therapie optioneel bij trombocyten >1.000 x 10^9/l en cardiovasculaire risicofactoren
hoog risico	leeftijd ≥60 jaar **of** trombotische complicatie in voorgeschiedenis **of** trombocyten >1.500 x 10^9/l	carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg cytoreductieve therapie

*Hiertoe worden ook trombotische complicaties gerekend die zijn opgetreden voor het stellen van de diagnose.

**Cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie, roken, diabetes mellitus, hypercholesterolemie.

NB: geen trombocytenaggregatieremmers indien trombocyten >1.500 x 10^9/l, bij verhoogde bloedingsneiging of bij aangetoonde verworven ziekte van von Willebrand type 2.

Tabel 4b. Therapie bij polycythaemia vera.

Algemeen	
verlagen hematocriet (streefwaarde: man <0,45 l/l; vrouw <0,42 l/l)	flebotomieën cytoreductieve therapie indien hoge frequentie of bijwerkingen: hydroxycarbamide, gepegyleerd interferon-α, eventueel busulfan (zie *Tabel 5*, pagina 72)
trombocytenaggregatieremming	carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicyl zuur eenmaal daags 80 mg
Specifiek	
jichtprofylaxe indien hoog urinezuur	allopurinol
jeuk	voorkeur: gepegyleerd interferon-α, eventueel antihistaminica, H2-antagonisten, antidepressiva, fototherapie
cytoreductieve therapie indien (eerdere) trombo-embolische complicatie en indien trombocyten >400 x10^9/l, streefwaarde trombocyten: <400 x 10^9/l	hydroxycarbamide, gepegyleerd interferon-α, eventueel busulfan (zie *Tabel 5*, pagina 72)

NB: IJzersuppletie is niet geïndiceerd.

naar acute myeloïde leukemie. Het risico op leukemische transformatie varieert van 1-3% bij langdurig bestaande ET tot 5-30% bij PMF-patiënten.[1,4]
Aangezien vooralsnog geen curatieve behandelmogelijkheden door middel van medicamenteuze interventie beschikbaar zijn voor MPN-patiënten, is het beleid gericht op preventie van trombo-embolische complicaties. Dit kan worden bereikt door het starten met trombocytenaggregatieremmers en, indien geïndiceerd, met cytoreductieve therapie. De

Tabel 4c. Therapie bij primaire myelofibrose.

Algemeen	
trombocytenaggregatieremming	carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg
Specifiek	
cytoreductieve therapie: myeloproliferatie die therapie behoeft (onder andere leukocytose, trombocytose, extramedullaire hematopoëse)	zie *Tabel 5*, pagina 72
splenomegalie en onvoldoende resultaat van cytoreductieve therapie	splenectomie (cave: hoog risico op complicaties en mortaliteit), indien contra-indicatie dan eventueel miltbestraling overwegen (cave: toxiciteit en beperkte duur effect)
anemie	erytropoëtine, androgenen, immuunmodulerende middelen
allogene stamceltransplantatie	intermediair-2/hoog risico volgens *Risicoscoretabel 7*, pagina 77, 7 en leeftijd ≤65 jaar (in bijzondere gevallen <70 jaar)

enige curatieve behandelingsmogelijkheid is allogene stamceltransplantatie. Dit wordt echter alleen toegepast bij MPN-patiënten met een slechte prognose, gezien de aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Hierbij wordt een leeftijdsgrens gehanteerd tot en met 65 jaar, waarbij in sommige situaties kan worden overwogen te transplanteren bij patiënten tussen 65 en 70 jaar.

2.1 Behandeling essentiële trombocytose

De behandeling van ET wordt ingezet ter reductie van het risico op trombo-embolische complicaties. De incidentie van deze complicaties varieert in diverse studies van 10 tot 85%, met een gemiddelde incidentie van 6,6% per patiëntjaar.[4] De bekende risicofactoren zijn leeftijd (incidentie 15,1% per patiëntjaar bij leeftijd >60 jaar) en het al dan niet aanwezig zijn van eerdere trombo-embolische complicaties (incidentie 31,4% per patiëntjaar). In enkele publicaties worden cardiovasculaire factoren zoals roken, hypertensie, diabetes mellitus en hypercholesterolemie ook als risicofactor op trombo-embolische complicaties herkend. In andere publicaties is de relatie echter minder duidelijk.[5-7] Ondanks deze conflicterende bevindingen verdient het volgens de werkgroep toch de aanbeveling deze in de risicoweging, en daarmee in het therapeutisch beleid, mee te nemen. Bij een trombocytenaantal van >1.500 x 10^9/l neemt vooral de kans op bloedingen toe.[8]

Op basis van deze gegevens wordt voor de behandeling een risicostratificatie gehanteerd die in *Tabel 4A* is weergegeven.

De prognose van een behandelde ET-patiënt is over het algemeen uitstekend, de levensverwachting is min of meer conform zijn of haar leeftijdsgenoten.

Laag risico: indelingscriteria en behandeladvies

Indien het trombocytenaantal <1.500 x 10^9/l is, er geen cardiovasculaire risicofactoren zijn, de leeftijd <60 jaar is en er geen trombo-embolische complicaties zijn geweest, wordt gesproken van een laag risico. Het advies van de werkgroep is om deze patiënten trombocytenaggregatieremming te geven, hoewel prospectieve gegevens verkregen uit klinische studies over het nut hiervan ontbreken. Voor patiënten met PV zijn die gegevens er wel (zie *Behandeling polycythaemia vera*, pagina 73). Tevens is er een recente, retrospectieve studie die voordeel van trombocytenaggregatieremming toonde in de preventie van arteriële trombotische complicaties bij ET-patiënten die tevens cardiovasculaire risicofactoren hadden (hypertensie, hypercholesterolemie en roken).[7] Ook werd voordeel gezien in preventie van veneuze trombotische complicaties indien de *JAK2V617F*-mutatie aantoonbaar was. Anderzijds was het aantal bloedingen significant verhoogd in de groep patiënten met een trombocytenaantal van >1.000 x 10^9/l. In de risicostratificatie wordt >1.500 x 10^9/l als grens

voor een hogere kans op bloedingen aangehouden. Bij patiënten met klinische bloedingsneiging, met een trombocytenaantal >1.500 of bij aangetoonde verworven ziekte van von Willebrand wordt het gebruik van trombocytenaggregratieremmers daarom ontraden.

Intermediair risico: indelingscriteria en behandeladvies
Patiënten met ET die niet voldoen aan de criteria voor hoog of laag risico, worden tot de intermediaire risicogroep gerekend. Naast trombocytenaggregatieremmers kan afhankelijk van cardiovasculaire risicofactoren en hoogte van het trombocytenaantal met cytoreductieve therapie worden gestart. Momenteel is nog geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar of cytoreductieve therapie voor- of nadelig is voor deze patiëntengroep. Een momenteel lopende studie van de Britse 'Medical Research Council' kan in de toekomst wellicht antwoord geven op deze vraag.

Hoog risico: indelingscriteria en behandeladvies
In geval van leeftijd ≥60 jaar, eerdere trombo-embolische complicaties - ook indien deze zich hebben voorgedaan voor het stellen van de diagnose en starten van trombocytenaggregatieremmers - of een trombocytenaantal van >1.500 x 10^9/l, is er sprake van hoogrisico-ET. Het risico op trombo-embolische complicaties is bij de eerste 2 genoemde factoren verhoogd, het risico op bloedingen bij de derde genoemde factor is onder meer verhoogd door het risico op het ontstaan van een verworven ziekte van von Willebrand. De behandeling van deze categorie dient te bestaan uit trombocytenaggregatieremming, tenzij het trombocytenaantal >1.500 x 10^9/l is, in combinatie met cytoreductieve therapie. De streefwaarde van het trombocytenaantal is <400 x 10^9/l. Deze waarde is gebaseerd op studies waaruit bleek dat bij een trombocytenaantal van <400 x 10^9/l het optreden van trombotische complicaties lager was in vergelijking met hogere trombocytenaantallen.[9,10] Hierbij werden incidentiepercentages gerapporteerd van trombotische complicaties variërend van 22, 15 en 4% bij trombocytenaantallen van respectievelijk <600, <500 en <400 x 10^9/l.[9] Over het combineren van vitamine-K-antagonisten en trombocytenaggregatieremmers ter behandeling van trombo-embolische complicaties bestaan momenteel geen gegevens om hierover een eensluidend advies te geven.

Essentiële trombocytose en trombocytenaggregatieremmers
Het verminderen van de kans op trombose bij patiënten met ET kan alleen worden afgeleid uit de zogenoemde 'European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythaemia vera' (ECLAP)-studie.[11] Patiënten met PV en een hoog risico op trombose die werden behandeld met acetylsalicylzuur, bleken een significant verminderd risico te hebben op non-fataal myocardinfarct, non-fataal herseninfarct, veneuze trombose en dood door cardiovasculaire oorzaak ten opzichte van de placebogroep.

Essentiële trombocytose en cytoreductieve therapie
De keuze voor cytoreductieve medicatie is beperkt tot hydroxycarbamide, interferon-α, anagrelide, eventueel busulfan en ^{32}fosforbehandeling. De reductie van trombotische complicaties door het starten van hydroxycarbamide bij hoogrisico-ET-patiënten werd door Cortelazzo et al. in 1995 gepubliceerd.[5] In deze prospectieve, gerandomiseerde studie leidde het gebruik van hydroxycarbamide tot een reductie van het optreden van trombotische complicaties van 24% in de onbehandelde groep naar 3,6% in de met hydroxycarbamide behandelde groep. De streefwaarde van het trombocytenaantal in de groep met cytoreductie in deze studie was <600 x 10^9/l. Zowel anagrelide als interferon-α bleken in andere studies effectief in het reduceren van het aantal trombocyten en daarmee het reduceren van trombo-embolische complicaties.[12,13] Hematologische responspercentages in deze studies schommelen rond 80%.
Er zijn slechts weinig vergelijkende studies naar effectiviteit van de diverse cytoreductieve therapieën gepubliceerd. Een vergelijkende studie tussen hydroxyureum en anagrelide liet een klein verschil zien in het aantal arteriële trombotische complicaties (5-jaars gebeurtenisvrije overleving 94% in de met hydroxycarbamide behandelde groep versus 89% in de met anagrelide behandelde groep) en bloedingscomplicaties (5-jaars gebeurtenisvrije overleving 97% versus 94%) ten nadele van de anagrelidegroep.[14] Het aantal veneuze trombo-embolische complicaties in deze studie was in de hydroxyureumgroep echter wat hoger. Na 5 jaar bleek het percentage patiënten behandeld met hydroxyureum die geen veneuze complicaties hadden doorgemaakt 99% versus 96% van de patiënten die waren behandeld met anagrelide. Een andere vergelijkende studie liet deze verschillen echter niet zien.[15] Vergelijkende studies met (gepegy-

Tabel 5. Cytoreductieve therapie.

Middel	Dosering/toelichting
hydroxycarbamide	startdosering: een- tot tweemaal daags 500 mg per os (p.o.), indien dosering >1.500 mg/dag zonder bereiken therapeutisch doel: beschouwen als resistent
interferon	gepegyleerd interferon-α 2a (Pegasys®), startdosering: 90 mcg/week, subcutaan (s.c.) gepegyleerd interferon-α 2b (PEG-Intron®), startdosering: 50 mcg/week s.c. interferon wordt beschouwd als voorkeursbehandeling bij jeukklachten
anagrelide	indien alleen verlaging van het trombocytenaantal gewenst is: anagrelide, startdosering: tweemaal daags 0,5 mg p.o. (max 10 mg/dag), maximale dosering per gift: 2 mg
^{32}fosfor	3 mCi intraveneus, eventueel herhalen na 3 maanden, gezien leukemogene effecten alleen toepassen indien levensverwachting <10 jaar
busulfan	indien therapierefractair en behandelindicatie en beperkte levensverwachting (cave: leukemogeniciteit!), startdosering: 2-4 mg per dag, maximaal 6 weken (cave: langdurige cytopenie)

leerd) interferon-α en andere vormen van cytoreductie zijn momenteel niet beschikbaar. In de nabije toekomst zal een internationale studie worden geïnitieerd, waarbij gepegyleerd interferon-α wordt vergeleken met hydroxyureum bij patiënten met ET en PV, waarin ook enkele centra in Nederland zullen participeren.

Alhoewel ^{32}fosfor als cytoreductieve therapie kan worden ingezet, moet deze mogelijkheid met terughoudendheid worden toegepast, gezien de gerapporteerde leukemogeniciteit op de lange termijn.[16] Bij oudere patiënten met een korte levensverwachting (<10 jaar) kan behandeling met dit middel worden overwogen indien er een contra-indicatie is voor gebruik van andere middelen. Deze aanbeveling geldt tevens voor andere leukemogene middelen als busulfan. Hoewel hydroxycarbamide vaak niet op jonge leeftijd (<60 jaar) wordt voorgeschreven uit angst voor eventuele leukemogene effecten op langere termijn, dient men zich te realiseren dat hier geen duidelijk bewijs voor is.[17-19] Hoewel een kleine retrospectieve studie een verhoogde incidentie liet zien van acute myeloïde leukemie/myelodysplastisch syndroom met een 17p-deletie bij patiënten met ET die eerder met hydroxyureum waren behandeld ten opzichte van patiënten die niet waren behandeld, hebben andere studies dit niet kunnen bevestigen.[20] Naar alle waarschijnlijkheid is het gevonden verschil veroorzaakt door een selectiebias in deze retrospectieve studie, omdat er een biologisch verschil zal zijn tussen patiënten die behandeling behoeven en zij die geen behandeling nodig hebben.[21]
Tabel 5 geeft een overzicht van de verschillende mogelijkheden tot cytoreductieve therapie.

Overige overwegingen bij het voorschrijven van cytoreductieve therapie

Bij het voorschrijven van cytoreductieve behandelingen moet men bedacht zijn op het optreden van specifieke bijwerkingen van de verschillende therapieën. Hydroxycarbamidebehandeling kan worden gecompliceerd door het ontstaan van ulcera (benen), basaliomen en plaveiselcelcarcinomen. Bij anagrelidebehandeling kunnen onder meer palpitaties en tachycardie optreden. Bij hartfalen is behandeling met anagrelide dan ook gecontra-indiceerd. Het gebruik van (gepegyleerd) interferon-α kan worden gecompliceerd door het optreden van griepachtige verschijnselen en het onstaan of verergeren van klachten van depressieve aard.
Hoewel de *JAK2V617F*-mutatie geen rol speelt bij de keuze van het soort cytoreductieve therapie, zijn er wel aanwijzingen dat patiënten, waarbij de mutatie aantoonbaar is, voordeel kunnen hebben bij behandeling met hydroxycarbamide in vergelijking met anagrelide.[14] Aangezien een verhoogd leukocytenaantal geassocieerd is met een verhoogde incidentie van trombotische complicaties, kan het verlagen van het leukocytenaantal door behandeling met hydroxyureum dit voordeel mogelijk verklaren.[22]

Post-ET-myelofibrose en acute myeloïde leukemie
Gedurende het beloop van de ziekte kan sporadisch (<5%) secundaire beenmergfibrose optreden. Dientengevolge kan zich dan anemie, splenomegalie en/of extramedullaire hematopoëse ontwikkelen. De behandeling is dan net als bij PMF veelal symptomatisch of in geval van patiënten ≤65-70 jaar door middel van allogene stamceltransplantatie (zie *Behandeling primaire myelofibrose*). Het optreden van acute myeloïde leukemie is zeldzaam en ligt rond 1-3%.[4,17]

2.2 Behandeling polycythaemia vera

Algemeen
De behandeling van PV is eveneens gericht op het voorkomen van trombo-embolische complicaties. De verlaging van de Ht, en daarmee van de viscositeit van het bloed en het daarmee samenhangend risico op complicaties, staat hierbij centraal. Het regelmatig verrichten van flebotomieën op geleide van de Ht, streefwaarde <0,45 l/l voor mannen en <0,42 l/l voor vrouwen, verdient in eerste instantie aanbeveling, alhoewel dit onderscheid op geslacht niet met studies is onderbouwd.[23,24] Bij het niet verdragen van aderlatingen of bij een hoge frequentie van aderlatingen kan worden gekozen voor cytoreductieve therapie (zie *Tabel 5*, pagina 72). Uiteraard kan dit laatste ook worden gecombineerd met aderlatingen om het gewenste effect te verkrijgen.

Naast Ht-beheersing heeft toevoeging van carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg een evidente verlaging van het risico op trombo-embolische complicaties tot gevolg. De ECLAP-studie toonde een significant lager risico op cardiovasculaire incidenten in de groep patiënten die trombocytenaggregatieremmers gebruikten (hazard-ratio 0,72; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,53-0,97; p=0,0315) ten opzichte van de controlegroep.[11]
Voor patiënten met een hoogrisicoprofiel, gedefinieerd als PV met eerdere trombo-embolische complicaties in de voorgeschiedenis, wordt geadviseerd om naast carbasalaatcalcium en verlaging van de Ht-waarde, tevens het trombocytenaantal, indien verhoogd, te verlagen tot <400 x 10^9/l met behulp van cytoreductieve therapie.[23]

De keuze tussen de verschillende mogelijkheden van cytoreductieve therapie hangt af van individuele patiëntfactoren, zoals leeftijd, klachten en het verdragen van de verschillende therapieën. Internationaal is momenteel nog geen consensus bereikt met betrekking tot therapiekeuze. Naar verwachting kunnen voorgenomen internationale gerandomiseerde studies, waarbij hydroxyureum en gepegyleerd interferon-α worden gebruikt, hierin duidelijkheid geven. De resultaten van deze studies zullen mogelijk ook meer inzicht geven in het effect van gepegyleerd interferon-α op de *JAK2V617F*-last en het optreden van moleculaire respons, zoals onlangs werd beschreven.[25]
Een overzicht van de therapeutische mogelijkheden is weergegeven in *Tabel 4B*, pagina 69.

Overige maatregelen
Jeuk
In geval van jeuk heeft medicamenteuze behandeling met gepegyleerd interferon, naast eventueel H2-receptorantagonisten, de voorkeur. Overige in de literatuur beschreven therapieën zijn onder meer het gebruik van antihistaminica, antidepressiva en fototherapie. Helaas zijn met deze behandelingen sterk wisselende resultaten bereikt. Recente studies toonden goede effecten van JAK2-remmers en de mTOR-remmer rapamycine.[26] Momenteel kunnen deze laatste 2 middelen nog niet voor deze indicatie worden voorgeschreven.

Jichtprofylaxe
Gezien de hoge celaanmaak en -afbraak is het urinezuurgehalte vaak verhoogd en is er een verhoogd risico op het optreden van jichtaanvallen. In voorkomende gevallen kan allopurinol als profylaxe worden gegeven.

IJzersuppletie
Door flebotomieën worden ijzergebrek en een microcytair bloedbeeld geïnduceerd. Het suppleren van ijzer zal leiden tot toename van de flebotomiefrequentie om de Ht binnen acceptabele waarden te houden. Om deze reden is ijzersuppletie niet geïndiceerd. Bij een onverklaarde daling van het Hb-gehalte of van de aderlatingfrequentie dient men extra bedacht te zijn op bloedverlies via de tractus digestivus. Een aanknopingspunt door het verlaagde gemiddelde corpusculair volume ontbreekt meestal doordat er door aderlatingen een microcytair bloedbeeld is ontstaan.

Post-PV-myelofibrose
Gedurende het beloop van de ziekte kan gemiddeld 10-15 jaar na het stellen van de diagnose anemie en beenmergfibrose optreden, alsmede extramedullaire hematopoëse. Het relatieve risico op het ontwikkelen van post-PV-myelofibrose is 5,7% bij een ziekteduur van >6 jaar en 15,2% bij >10 jaar.[27] De behandeling is dan veelal symptomatisch (zie *Behandeling primaire myelofibrose*) of, in geval van patiënten ≤65 jaar en in het bijzonder gevallen tot 70 jaar, door middel van allogene stamceltransplantatie (zie *Allogene stamceltransplantatie*, pagina 77).

2.3 Behandeling primaire myelofibrose

Algemeen
De behandeling van PMF is gericht op het voorkomen van eventuele trombo-embolische complicaties en op symptomatische behandeling van optredende anemie, pancytopenie en extramedullaire hematopoëse, zoals splenomegalie.
Een recente, retrospectieve studie bij PMF-patiënten toonde een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire complicaties die vergelijkbaar was met het risico op dit soort complicaties bij ET-patiënten.[28] Alhoewel er geen directe studies zijn die de preventie van trombo-embolische complicaties bij PMF door middel van trombocytenaggregatieremmers hebben onderzocht, verdient het de aanbeveling om dit ook bij deze patiëntencategorie te starten.[11,28]
Specifieke maatregelen kunnen worden genomen indien sprake is van progressieve myeloproliferatie, zoals leukocytose, trombocytose en/of splenomegalie, of specifieke therapie gericht op anemie.
De enige curatieve mogelijkheid is een allogene stamceltransplantatie. Dit is echter alleen geschikt voor patiënten ≤65 jaar en indien sprake is van de aanwezigheid van negatiefprognostische factoren die een korte mediane overleving voorspellen (zie *Allogene stamceltransplantatie*, pagina 75). In uitzonderingsgevallen kan worden overwogen om patiënten tot de leeftijd van 70 jaar te transplanteren.
Een samenvatting van de therapeutische mogelijkheden is weergegeven in *Tabel 4C*, pagina 70.

Specifieke maatregelen
Cytoreductieve therapie
Indien sprake is van myeloproliferatie die therapie behoeft, zoals bij ernstige leukocytose, trombocytose of symptomatische splenomegalie, kan worden getracht met cytoreductieve therapie te behandelen. Ondanks de bevinding dat bij splenomegalie pancytopenie kan optreden, vormt dit geen contra-indicatie voor het starten van cytoreductieve therapie. De aanvangsdosering moet echter lager zijn. Het kan de toepassing van deze therapie wel bemoeilijken en bij uitgesproken pancytopenie zelfs onmogelijk maken. *Tabel 5*, pagina 72, geeft een overzicht van de verschillende mogelijkheden tot cytoreductieve therapie.

Splenectomie
Indien cytoreductieve therapie onvoldoende effect heeft op symptomatische splenomegalie, kan splenectomie worden overwogen. Bij voorkeur dient dit plaats te vinden voordat het trombocytenaantal $<50 \times 10^9$/l is. De resthematopoëse in het beenmerg is, ondanks het beeld van uitgebreide fibrosering, over het algemeen voldoende om de extramedullaire hematopoëse in de milt te vervangen. Bij ongeveer 10-25% van de patiënten treedt na splenectomie hepatomegalie op.[29] Het risico op perioperatieve complicaties, die voornamelijk bestaan uit infecties, bloedingen en trombose, is hoog en wordt geschat rond 30%. De mortaliteit is ongeveer 10% en wordt met name veroorzaakt door bloedingen en infecties.[4]
Voor splenectomie behoort vaccinatie tegen pneumokokken, meningokokken en *Haemophilus Influenzae* type B plaats te vinden. Tevens dient de patiënt te zijn geïnstrueerd over het gebruik van 'on-demand' antibiotica bij koorts of na honden- of kattenbeten.

Miltbestraling
Indien er een contra-indicatie is voor splenectomie en/of falen van cytoreductieve therapie, kan miltbestraling worden overwogen indien splenomegalie leidt tot anemie en/of trombopenie en/of mechanische bezwaren. Gezien de hoge kans op pancytopenie moet worden gekozen voor een lage fractiedosis. De mediane responsduur is relatief kort en bedraagt ongeveer 6 maanden.[29,30]
Gezien de lage frequentie, het ontbreken van eenduidige indicatie en hoge kans op pancytopenie is overleg met het consulterend behandelcentrum aanbevolen.

Erytropoëtine
Indien sprake is van transfusieafhankelijke anemie en een lage endogene erytropoëtinespiegel is erytro-

Tabel 6. Risicoclassificatie en beleid bij zwangerschap en myeloproliferatieve neoplasieën.

Risicogroep	Definitie	Beleid
normaal risico	• geen hoog risico	• carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg • hematocriet <0,40 l/l • trombocyten <1.000 x 10^9/l • profylactisch LMWH in kraambed • controle gynaecoloog en echodoppler uteriene vaten (20-24 weken zwangerschap)
hoog risico	• trombotische complicatie of bloeding in verleden • ≥3 spontane abortus in eerste trimester, of ≥2 in tweede/derde trimester • eerdere intra-uteriene vruchtdood • trombocyten >1.000 x 10^9/l • pre-eclampsie <37 weken • abnormale flow uteriene vaten bij 20-24 weken zwangerschap	• carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg of acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg • hematocriet <0,40 l/l • trombocyten <400 x 10^9/l • profylactisch LMWH tijdens zwangerschap en in kraambed • indien voor zwangerschap therapeutisch antistolling: therapeutisch LMWH tijdens zwangerschap en kraambed • controle gynaecoloog en echodoppler uteriene vaten (20-24 weken zwangerschap)

LMWH=laagmoleculairgewichtheparine.

poëtine geïndiceerd. Responspercentages variërend van 45 tot 55% zijn gerapporteerd in studies met kleine patiëntaantallen.[31] Bij multivariate analyse bleek een serumerytropoëtinespiegel <125 U/l geassocieerd met een gunstige respons.

Androgenen

In geval van transfusieafhankelijke anemie kan behandeling met androgenen in de vorm van danazol worden overwogen. De maximale dosering is 600-800 mg per dag. Het effect kan pas worden gevalueerd na 3-6 maanden behandeling. Het responspercentage bedraagt 40%.[32]

Thalidomide en nieuwere immuunmodulerende middelen

Deze middelen kunnen worden overwogen in geval van transfusieafhankelijke anemie. Het werkingsmechanisme berust op remming van de verhoogde cytokineaanmaak, waarbij ook afname van miltgrootte en beenmergfibrose kan voorkomen.[33] Studies laten zien dat een lage dosis thalidomide eenmaal daags 50 mg, eventueel gecombineerd met prednison, effectief kan zijn. Het responspercentage bedraagt ongeveer 20-40%.[33,34] Andere thalidomideanalogen, zoals lenalidomide en pomalidomide, worden in onderzoeksverband beoordeeld op bruikbaarheid bij PMF. De eerste gegevens met betrekking tot lenalidomide in combinatie met steroïden laten een responspercentage zien van 35% bij transfusieafhankelijke myelofibrosepatiënten.[35]

Allogene stamceltransplantatie

Een recente publicatie heeft verschillende risicofactoren beschreven die van belang zijn met betrekking tot de overleving van PMF-patiënten.[36] Aan de hand van de risicofactoren is een risicoclassificatie opgesteld die is weergegeven in *Tabel 6*. PMF-patiënten met een slechte prognose, te weten de intermediair-2- en hoogrisicogroep, zouden bij een leeftijd ≤65 jaar, en in bijzonder gevallen tot 70 jaar, in aanmerking kunnen komen voor allogene stamceltransplantatie (zie tevens *Myeloproliferatieve neoplasieën en allogene stamceltransplantatie*, pagina 77).

3. Myeloproliferatieve neoplasieën en zwangerschap

Er zijn geen prospectieve of gerandomiseerde studies bij zwangere patiënten met MPN verricht. Retrospectieve gegevens verkregen uit een Europese database hebben geleid tot richtlijnen van experts, die hieronder zijn weergegeven.[37,38]

Bij zwangeren met MPN treedt bij een zeer hoog percentage een spontane abortus op (26-36%).[38,39] De kans op intra-uteriene vruchtdood gedurende de verdere zwangerschap is tevens, maar in mindere mate, verhoogd ten opzichte van zwangeren zonder MPN. Maternale complicaties worden met name later in de zwangerschap en het puerperium gezien en bestaan uit een verhoogde tromboseneiging en een verhoogd risico op bloedingen. Gerapporteerde percentages ernstige bloedingen en ernstige trombo-embolische complicaties bij zwangere ET-patiënten zijn respectievelijk 2 en 3%.[37] Alhoewel het percentage van foetale complicaties in geval van PV-patiënten min of meer vergelijkbaar is, ligt het percentage maternale complicaties met 44% aanzienlijk hoger.[40] Mogelijk ligt het kleine aantal beschreven zwangerschappen bij PV hieraan ten grondslag.

Het beleid behoort met name te bestaan uit bescherming tegen trombo-embolische complicaties en placentaire insufficiëntie door het voortzetten van trombocytenaggregatieremmers gedurende de zwangerschap en puerperium, het strikt reguleren van de Ht in geval van PV (streefwaarde <0,40 l/l) en aanvullende behandeling met laagmoleculaire heparines. Dit laatste is weer afhankelijk van de risicoclassificatie die wordt bepaald door eerdere trombo-embolische complicaties, de eerdere obstetrische voorgeschiedenis en de bloeddoorstroming van de uteriene vaten, echografisch bepaald bij een zwangerschapsduur van 20-24 weken. Uiteraard is gynaecologische controle en een klinische partus geïndiceerd. *Tabel 6* geeft een gedetailleerd overzicht van dit beleid.[37]

Geadviseerd wordt om cytoreductieve therapie te starten indien het trombocytenaantal >1.000 x 10^9/l is in geval van normaalrisicozwangerschap en te starten bij hoogrisicozwangerschap in geval van trombocyten >400 x 10^9/l. Het betreft hier een advies op basis van 'expert opinion', zonder dat dit wetenschappelijk is onderbouwd. De keuze van cytoreductieve therapie is ongepegyleerd interferon. In de loop der jaren is hier uitgebreide ervaring mee opgedaan en lijkt dit middel veilig te kunnen worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

4. Myeloproliferatieve neoplasieën en splanchnicustrombose

Recent onderzoek laat zien dat een groot gedeelte van de patiënten die zich presenteren met splanchnicustrombose een onderliggende MPN heeft.[41,42] De *JAK2V617F*-mutatie kon bijvoorbeeld bij 45% van 104 patiënten met een budd-chiarisyndroom en 34% van 137 patiënten met venaportatrombose worden aangetoond.[42] Bij deze groep konden niet altijd specifiek veranderingen in het beenmergbiopt worden aangetoond, ondanks de aanwezigheid van deze mutatie. Alhoewel geen wetenschappelijke onderbouwing voor het therapeutisch beleid voor deze patiëntengroep beschikbaar is, is de werkgroep van mening dat naast therapeutische antistolling, trombocytenaggregatieremming eveneens moet worden overwogen. In een kleine retrospectieve, nog niet gepubliceerde studie werd in de patiëntgroep (n=12) met een onderliggende MPN en doorgemaakte venaportatrombose geen recidief trombose gezien, indien zij werden behandeld met trombocytenaggregatieremmers al dan niet in combinatie met vitamine-K-antagonisten. Bij MPN-patiënten (n=16) met doorgemaakte venaportatrombose die niet met trombocytenaggregatieremmers werden behandeld, maar wel met vitamine-K-antagonisten, werden significant meer recidief tromboses gezien (persoonlijke communicatie prof. dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum). Cytoreductieve therapie is geïndiceerd bij een trombocytenaantal >400 x 10^9/l. Tevens dient de Ht goed te zijn gereguleerd. Het trombocytenaantal bij deze patiëntencategorie valt vaak door de eveneens aanwezige splenomegalie binnen de normale waarden. Aangezien volgens recente bevindingen het leukocytenaantal is geassocieerd met het optreden van trombose, kan ook worden overwogen cytoreductieve therapie te starten bij een leukocytenaantal >15 x 10^9/l.[43] Internationale studies waarbij deze patiënten met gepegyleerd interferon worden behandeld, zullen binnenkort starten.

Tabel 7. Risicofactoren, prognostische score en invloed op overleving bij primaire myelofibrose.[36]

Risicofactoren	leeftijd >65 jaar	hemoglobine <6,2 mmol/l	% blasten in perifeer bloed >1%	leukocyten >25 x 10^9/l	constitutionele symptomen
Risicogroepen	**Laag**	**Intermediair-1**	**Intermediair-2**	**Hoog**	
prognostische score (aantal factoren)	0	1	2	>3	
mediane overleving (maanden)	135	95	48	27	

Per risicofactor wordt 1 punt verkregen, het totaal van het aantal punten leidt tot de uiteindelijke indeling in een risicogroep.

5. Myeloproliferatieve neoplasieën en allogene stamceltransplantatie

De enige curatieve mogelijkheid voor patiënten met myelofibrose in het kader van MPN is allogene stamceltransplantatie. Bij PMF-patiënten van 65 jaar of jonger (in bijzondere gevallen <70 jaar) en een intermediair-2- of hoogrisicoscore op basis van ongunstig prognostische factoren (zie *Tabel 7*) kan allogene stamceltransplantatie worden overwogen. Ook patiënten met post-ET- of post-PV-myelofibrose kunnen op basis van de matige tot slechte prognose voor deze behandeling in aanmerking komen. Alhoewel slechts 1 prospectieve fase II-studie met een klein patiëntenaantal is gepubliceerd, laat deze, naast enkele recente retrospectieve studies, relatief gunstige resultaten zien.[44,45] In een recente prospectieve studie was de 3-jaars algehele overleving van 84% met een 'non-relapse mortality rate' van 16% na 1 jaar, terwijl in een retrospectieve studie deze getallen respectievelijk 44 en 27% waren.[44,46] Het gebruiken van niet-myeloablatieve conditioneringsschema's heeft hier naar alle waarschijnlijkheid aan bijgedragen.[45] Deze niet-myeloablatieve conditionering zal naast immuunmodulatoire therapie een lage dosering alkylerende middelen (busulfan of melfalan) moeten bevatten, aangezien een retrospectieve analyse in Nederland een hoog percentage graftfalen liet zien zonder deze middelen.[45] Dit werd recentelijk nog eens ondersteund door het lage percentage (2%) graftfalen bij conditionering met een lage dosering busulfan. Toekomstige prospectieve studies zullen de waarde van deze vorm van therapie en het optimale conditioneringsschema gaan onderzoeken.

Het effect van splenectomie op de transplantatieuitkomsten laat geen eenduidig beeld zien. Een kortere tijdsduur tot repopulatie na allogene stamceltransplantatie is beschreven indien sprake is van ernstige splenomegalie in vergelijking met de tijdsduur tot repopulatie bij patiënten die voor de transplantatie een splenectomie ondergingen.[46] Onduidelijk is in hoeverre de kans op het onstaan van een posttransplantatierecidief wordt beïnvloed door splenectomie.[47] Gezien deze bevindingen en het feit dat splenectomie bij myelofibrosepatiënten een hoge kans op postoperatieve complicaties en mortaliteit kent, kan worden gesteld dat splenomegalie geen contraindicatie vormt voor het verrichten van allogene stamceltransplantatie. Het verrichten van splenectomie voor allogene stamceltransplantatie is niet noodzakelijk.

6. JAK2-remmers

De ontdekking van de *JAK2V617F*-mutatie bij MPN heeft geleid tot het ontwikkelen van 'JAK2-targeted therapy'. Verschillende middelen met al dan niet selectieve remming van JAK2 zijn inmiddels in ontwikkeling.[29,48] De effecten van het middel INCB018424, een remmer van zowel JAK1 als JAK2, is inmiddels uitvoerig in diverse klinische studies bij myelofibrosepatiënten bestudeerd.[29,48,49] Effecten van de JAK2-remmers bestaan vooral uit het verminderen van splenomegalie en constitutionele symptomen. Ook als de *JAK2V617F*-mutatie niet kan worden aangetoond, blijken deze middelen toch effectief te zijn. Terwijl de eerder ontwikkelde middelen geen significante verbetering van cyto-

penieën en beenmergfibrose lieten zien, blijken de allernieuwste middelen wel een gunstig effect op anemie te hebben. Het is nog onduidelijk of myelofibrosepatiënten die met deze middelen worden behandeld een overlevingsvoordeel hebben. Inmiddels zijn ook studies gestart met JAK2-remmers bij hoogrisico-PV-patiënten.

Referenties

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al (Eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008, p. 40-44.

2. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. Blood 2006;108:3472-6.

3. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. Int J Hematol 2010;91:165-73.

4. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, De Witte T, Boogaerts MA (eds). Handboek Hematologie. Utrecht: De Tijdstroom; 2008, p. 489-501.

5. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential trombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1132-7.

6. Barbui T, Finazzi G. When and how I treat essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:85-6.

7. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood 2010;116:1205-10.

8. Van Genderen PJ, Budde U, Michiels JJ, Van Strik R, Van Vliet HH. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. Br J Haematol 1996; 93:962-5.

9. Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav MSO. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. Am J Hematol 1997;56:168-72.

10. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood 2001;97:863-6.

11. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, 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.

12. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, Pytlik R, Lin W, Schlogl E, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. Cancer 2004;101:2239-46.

13. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. Clin Oncol 2009;27:5418-24.

14. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. for the United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45.

15. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Final results of the ANAHYDRET-Study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients. Blood 2008;112:247.

16. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. Semin Hematol 1997;34:29-39.

17. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. Leukemia 2007;21:270-6.

18. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol 2000;110:577-83.

19. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin Hematol 2004;41(Suppl 3):15-7.

20. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood 1998;91:616-22.

21. Tefferi A. Is hydroxyurea leukemogenic in essential thrombocythemia? Blood 1998;92:1459-60.

22. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and JAK2 mutation status. Blood 2007;109:2310-3.

23. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. Semin Hematol 1986;23:132-43.

24. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. Blood 2007;109:5104-11.

25. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 2008;15:112:3065-72.

26. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. Eur J Clin Invest 2010;40:828-34.

27. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol 2005;23:2224-32.

28. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi A, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Trombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood 2010;115:778-82.

29. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. Blood 2009;113:5394-5400.
30. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 1998;103:505-11.
31. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol 2004;127:399-403.
32. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br J Haematol 2005;129:771-5.
33. Holle N, De Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. J Neth Med 2010;68:293-8.
34. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. J Clin Oncol 2004;22:424-31.
35. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 2006;108:1158-64.
36. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-901.
37. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Rev 2008;22:235-45.
38. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy: observations from recent studies and management recommendations. Am J Hematol 2009;84:629-30.
39. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. Haematologica 2005;90:1477-83.
40. Griesshammer M, Struve S, Harrison CM. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. Semin Thromb Hemost 2006;32(4 Pt 2):422-9.
41. Smalberg JH, Darwish Murad S, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. Haematologica 2006;91:1712-3.
42. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood 2008;111:4922-9.
43. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. GIMEMA CMD-Working Party. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica 2008;93:372-80.
44. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2009;114:5264-70.
45. Slot S, Van de Donk WC, Te Boekhorst PA, Lokhorst HM, Janssen JW, Meijer E, Zweegman S. Graft failure in myelofibrosis: non-myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens. Submitted for publication.
46. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang M-J, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:358-67.
47. Rondelli D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Haematologica 2008;93:1449-52.
48. Mesa RA, Tefferi A. Emerging drugs for the therapy of primairy and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis. Expert Opin Emerging Drugs 2009;14:471-9.
49. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani A, Cortes-Franco J, Thomas D, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med 2010;363:1117-27.

Ontvangen 9 januari 2011, geaccepteerd 21 januari 2011.