Richtlijn Haarcelleukemie Variant (Hairy Cell Leukemia Variant) (HCLv) 2018

Versiedatum: 23-2-2018

**INITITATIEFNEMER:** werkgroep chronische lymfatische leukemie van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland

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

**SAMENSTELLING SUBWERKGROEP (ALFABETISCH)**

M. Hoogendoorn, Internist-hematoloog, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

A.P. Kater, Internist-hematoloog, AMC, Amsterdam, voorzitter

S. Kersting, Internist-hematoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag

A. O. de Graaf, moleculair bioloog, Radboud UMC, Nijmegen

E.F.M. Posthuma, Internist-hematoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

R. Raymakers, Internist-hematoloog, UMCU, Utrecht

E. van der Spek, Internist-hematoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Met medewerking van:

K.M Hebeda, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen

? commissie belangenbehartiging, Stichting Hematon, Utrecht

W.A.T. Slieker, medisch immunoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Met ondersteuning van Hilde de Vegte, beleidsmedewerker NVvH

**Colofon**

RICHTLIJN HAIRY-CELLLEUKEMIE variant (HCLv)

©2017

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

VU medisch centrum

PK 5X 172

Postbus 7057 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

www.hovon.nl

r.raymakers@umcutrecht.nl

Inhoud

**Tabel bijwerken als indeling compleet**

Inleiding

De haarcelleukemie variant of hairy-cell leukemia variant (HCLv) is een rijpcellige chronische B cel maligniteit die lijkt op klassieke haarcelleukemie (HCLc), maar andere cytologische en hematologische kenmerken heeft. Deze is 10x zo zeldzaam als HCLc (diagnose HCLc 60 keer per jaar in Nederland Dinmohamed 2017 en komt iets vaker bij mannen dan bij vrouwen voor. Er is sprake van lymfocytose en er kunnen klachten zijn gerelateerd aan splenomegalie of cytopenie als gevolg van sequestratie in de milt. Monocyten zijn wel aanwezig in tegenstelling tot bij HCLc. Het immunofenotype is anders dan HCLc en de BRAFV600E mutatie is afwezig. Ook de goede respons op monotherapie met purine-analogen, zoals bij HCLc, wordt bij HCLv niet gezien. HCLv wordt dan ook beschouwd als niet biologisch verwant aan HCLc. In de World Health Organisation Classification voorlopige indeling behoort HCLv samen met diffuus kleincellig B-cel lymfoom van de rode pulpa van de milt (SDRPL) tot de groep splenaal B-cel lymfoom/leukemie onclassificeerbaar. Swerdlow 2017

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

**Doelgroep:** Internisten (hematologen)

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

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

**Actualisatie:** 2020

Samenvatting aanbevelingen

Diagnostiek

### Uitgangsvraag

### Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLv?

### Aanbevelingen

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

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

Bloedonderzoek:

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

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Optioneel indien diagnose niet eenduidig op basis van immunofenotypering bloed:

Beenmerg onderzoek :

cytomorfologie

immunofenotypering (zie tabel 1)

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

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

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

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

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

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

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

Stadiëring

### Uitgangsvraag

### Wat zijn criteria voor symptomatische HCLv?

### Aanbevelingen

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

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 109/l

Prognosticering

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

Behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij asymptomatische HCLv?

### Aanbevelingen

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

### Uitgangsvraag

### Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLv?

### Aanbevelingen

Cladribine in combinatie met rituximab Kreitman 2013

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

Rituximab 375mg/m2 8x a 1 week

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

splenectomie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

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

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is het doel van behandeling bij HCLv?

### Aanbevelingen

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

### Uitgangsvraag

### Wat is de behandeling van recidief of refractair symptomatisch HCLv?

### Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

### Aanbevelingen

Symptomatisch recidief:

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

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

Splenectomie, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie

Alternatief indien contra-indicatie voor een van bovenstaande opties:

### Ibrutinib 1dd420mg

.

R benda van Visentin et al in oncotarget 2017 september

### Uitgangsvraag

Wat is de follow-up na behandelde HCLv?

### Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten > 1,0 x 109/l passend bij remissie?

### Aanbevelingen

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

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

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 109/l

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

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

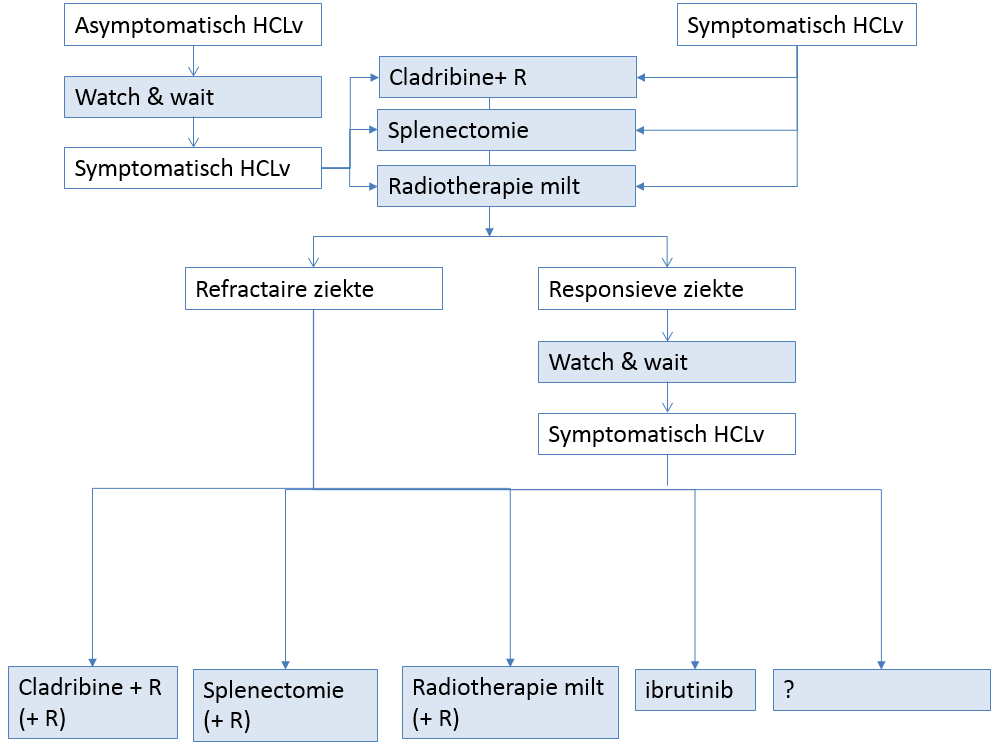
Uitleg over mogelijkheid valaciclovir en cotrimoxazol wel of niet gebruiken en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

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

Advies griepvaccinatie

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

Stroomdiagram behandeling



Diagnostiek

### Uitgangsvraag

### Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLv?

### Aanbevelingen

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

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

Bloedonderzoek:

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

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Optioneel indien diagnose niet eenduidig op basis van immunofenotypering bloed:

Beenmerg onderzoek :

cytomorfologie

immunofenotypering (zie tabel 1)

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

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

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

Tabel 1: Immunofenotypering met flowcytometrie bij HCLv

|  |  |
| --- | --- |
| **Minimaal vereist** | **Expressiepatroon HCLv** |
| CD45 | positief |
| CD5 | negatief |
| CD10 | negatief |
| CD19 | positief |
| CD20 | positief |
| CD23 | negatief |
| CD38 | negatief |
| CD11c | positief |
| CD25 | negatief |
| CD 103 | positief |
| smIg-Kappa, smIg-Lambda | smIg lichte keten restrictie (Kappa of Lambda) |
| **Additionele markers** |  |
| CD22 | positief |
| CD123 | merendeel negatief |
| FCM7 | positief |
| CD200 | merendeel negatief |

Tabel 2: immunohistochemische kleuringen beenmergbiopt

|  |  |
| --- | --- |
| **Minimaal vereist (indien geen flowcytometrie)** | **Optionele markers voor differentiaal diagnose** |
| CD20 | Immuunhistochemische kleuring *BRA*FV600E |
| CD79a | Annexine A1 |
| CD5 | CD25 |
| Cycline D1 | SOX 11 |
| CD23 | LEF1 |
| CD123 | CD10 |
|  | BCL6 |
|  | CD138 |

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Immunofenotypering bloed/beenmerg | B |
| Beenmergonderzoek aspiraat/biopt | B |
| Beeldvorming | B |

### Onderbouwing

*HCLv is een zeer zeldzame diagnose die overwogen moet worden bij een patiënt die zich presenteert met een monoklonale B cel lymfocytose die lijkt op klassieke haarcelleukemie (classic hairy cell leukemia=HCLc), maar hier niet bij past. Typisch is er sprake van leukocytose van rond de 30 x 109/L, aanwezigheid van monocyten en circulerende cellen met kenmerken van zowel HCLc als prolymfocyten leukemie. De kern heeft vaak dens chromatine met prominente centrale nucleoli, maar kan ook lichter zijn met een zeer onregelmatige contour. Het cytoplasma heeft bijna altijd uitlopers. Swerdlow 2017 Er is meestal sprake van splenomegalie met anemie en trombopenie op basis van hypersplenisme.Matutes 2015 De lever is vergroot bij een derde van de patiënten en lymfadenopathie is zeldzaam.Swerdlow 2017*

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

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

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

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

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

*Swerdlow 2017*

*Stetler-Stevenson 2011*

*Jones 2012*

*Shao 2013*

*Matutes 2015*

*Del Giudice 2004*

*Dong 2009*

*Venkataraman 2011*

*Pillai 2013*

*Robak 2011*

*Cornet 2014*

*Robak 2015*

*Quest 2015*

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

### Referenties

*Swerdlow 2017*

*Matutes 2015*

*Troussard 2017*

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

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

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

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

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Bloedonderzoek | Expert opinion |
| Beeldvorming | Expert opinon |

### Onderbouwing

*Aanvullend onderzoek is erop gericht om symptomatologie en uitgebreidheid van de ziekte in kaart te brengen. In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek miltgrootte goed vast te leggen is. Bepaling van de nierfunctie is belangrijk vanwege eventueel noodzakelijke dosisaanpassingen van cladribine. (http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cladribine\_monograph\_1Sept2013\_formatted.pdf)*

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

### Zoekverantwoording

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

### Referentie

*Grever 2017*

Stadiëring

### Uitgangsvraag

### Wat zijn criteria voor symptomatische HCLv?

### Aanbevelingen

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

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 109/l

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Bloedonderzoek | Expert opinion |

### Onderbouwing

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

### Zoekverantwoording

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

### Referentie

*Matutes 2015*

Prognosticering

## 

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Geen aanvullend onderzoek | Expert opinion |

### Onderbouwing

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

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

*Swerdlow 2017*

*Hockley 2012*

*Matutes 2015*

Behandeling

**Open/geplande HOVON-studies**

http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cll.html

### Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij asymptomatische HCLv?

### Aanbevelingen

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

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Wait and see bij asymptomatische HCLv | C |

### Onderbouwing

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

### Zoekverantwoording

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

### Referentie

*Matutes 2015*

### Uitgangsvraag

### Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLv?

### Aanbevelingen

Cladribine in combinatie met rituximab Kreitman 2013

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

Rituximab 375mg/m2 8x a 1 week

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

splenectomie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt

### Conclusies

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

### Onderbouwing

*Behandeling met monotherapie purine-analogen is niet effectief bij HCLv, in tegenstelling tot bij HCLc. Combinatie van cladribine met rituximab lijkt wel effectief, waarbij in een kleine studie 9 van de 10 patiënten een complete remissie behaalden en 8 deze respons behielden bij een mediane follow-up van 27 maanden.matutes 2015,* Kreitman 2013 *Indien er nog onvoldoende respons is na 1 cyclus kan overwogen worden deze te herhalen.* *Splenectomie was van oudsher de eerstelijns behandeling bij HCL. Bij patiënten met HCLv kan het een goede optie zijn indien er symptomatische splenomegalie is en een laag operatie risico. Goede hematologische responsen werden bij 14 van 19 (74%) patiënten gezien met een mediane duur van 48 maanden tot wel 8 jaar. Miltbestraling kan een alternatief zijn. Matutes 2015*

### Zoekverantwoording

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

### Referentie

*Matutes 2015*

*Kreitman 2013*

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

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

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

### Conclusies

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

### Onderbouwing

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

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

*Thompson 2017*

*Grever2017*

*CBO richtlijn bloedtransfusie 2011*

### Uitgangsvraag

Wat is het doel van behandeling bij HCLv?

### Aanbevelingen

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

### Conclusie

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

### Onderbouwing

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

Tabel 2: respons beoordeling HCL

|  |  |
| --- | --- |
| Respons | Criteria voor respons |
| Complete remissie\* | Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100x10^9/L, neutrofiele granulocyten > 1,5x10^9/L. Normale milt bij lichamelijk onderzoek. Morfologische afwezigheid van HCL in perifeer bloed en beenmerg |
| Complete remissie +/- MRD | Complete remissie + op beenmergbiopt immunohistochemische beoordeling van percentage HCL infiltraten |
| Partiële remissie | Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100x10^9/L, neutrofiele granulocyten > 1,5x10^9/L, > 50% afname in organomegalie en > 50% afname in HCL infiltraten in beenmergbiopt |
| Stabiele ziekte | Geen tekenen van remissie |
| Progressieve ziekte | Toename van ziekte symptomen, 25% toename in organomegalie of 25% afname in perifere bloedwaardes (niet veroorzaakt door therapie) |
| Morfologisch recidief | Terugkeer van HCL in perifeer bloed en/of beenmerg zonder cytopenie |
| Hematologisch recidief | Hb < 6.8 mmol/L, trombocyten < 100x10^9/L, neutrofiele granulocyten <1,5x10^9/L |

\* beenmergonderzoek niet verrichten voor 4-6 maanden na cladribine

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

*Matutes 2015*

*Grever2017*

### Uitgangsvraag

### Wat is de behandeling van recidief of refractair symptomatisch HCLv?

### Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

### Aanbevelingen

Symptomatisch recidief:

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

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

Splenectomie, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie

Alternatief bij symptomatische splenomegalie en verhoogd chirurgisch risico:

Radiotherapie van de milt, eventueel gevolgd door rituximab consolidatie

Alternatief indien contra-indicatie voor alle bovenstaande opties:

Ibrutinib 1dd420mg *Bohn 2017*

.

R benda van Visentin et al in oncotarget 2017 september

### Conclusies

|  |  |
| --- | --- |
| Conclusie | Grade |
| Cladribine-rituximab | Expert opinion |
| Splenectomie | Expert opinion |
| Radiotherapie | Expert opinion |
| Rituximab consolidatie | Expert opinion |
| Ibrutinib | Expert opinion |
|  |  |

### Onderbouwing

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

*Preklinische data laten gevoeligheid voor ibrutinib zien in HCLv cellen, waardoor dit potentieel een optie is bij HCLv.Thompson 2017  Dit werd bevestigd in een recente case-report.Bohn2017*

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

*Matutes 2015*

*Thompson 2017*

*Sivina 2014*

*Bohn 2017*

## 

### Uitgangsvraag

Wat is de follow-up na behandelde HCLv?

### Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten > 1,0 x 109/l passend bij remissie?

### Aanbevelingen

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

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

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 109/l of neutrofiele granulocyten < 1,0 x 109/l

### Onderbouwing

*Omdat cladribine langdurige myelosuppressie geeft is het van belang het effect van de behandeling pas 4-6 maanden later te beoordelen. Het beoogde resultaat van behandeling is tenminste partiële remissie. Ook bij partiële remissie kan er jarenlang asymptomatische ziekte zijn. Grever2017De werkgroep is van mening dat buiten studies er geen noodzaak is voor aanvullend beenmergonderzoek indien er bij anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek aanwijzing is voor partiële of complete remissie.*

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

### Zoekverantwoording

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

### Referentie

*Grever2017*

### Uitgangsvraag

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

### Aanbevelingen

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

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

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

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

Advies griepvaccinatie

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

### Onderbouwing

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

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

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

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

### Zoekverantwoording

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

### Referenties

[*https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform*](https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform)

[*https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen*](https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen)

[*https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl*](https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl)

*Grever2017*

*https://www.snpg.nl*

*http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg*

Kennislacunes

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

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

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

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

Kwaliteitsindicatoren

### Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie, immunofenotypering

### Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

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

### Kwaliteitsindicator behandeling

Behandeling met cladribine wordt gecombineerd met rituximab

Implementatie

De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa [] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op [] door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

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

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

SORT grading

****

Literatuur

* *Bohn JP, Wanner D, Steurer M. Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant. Leuk Lymphoma. 2017 May;58(5):1224-1226.*
* *Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al.; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.*
* *Del Giudice L, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica 2004;89:303-308.*
* *Dinmohamed A, Visser O, Posthuma W et al. Relative survival reaches a plateau in Hairy Cell leukemia (HCL): a population-based study on incidence, primary treatment and survival among 1,427 patients diagnosed in the Netherlands, 1989-2014. Poster EHA 2017*
* *Dong HY, Weisberger J, Liu Z, et al. Immunophenotypic analysis of CD103+ B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. Am J Clin Pathol. 2009 Apr;131(4):586-95.*
* *Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017 Feb 2;129(5):553-560*
* *Hockley SL, Else M, Morilla A, et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma.Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):347-54*
* *Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. Br J Haematol. 2012;156:186-195.*
* *Kreitman r, Wilson W, Calvo K, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clincical Cancer Research, 19, 6873-6881*
* [*Matutes E*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matutes%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26614904)*,* [*Martínez-Trillos A*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mart%C3%ADnez-Trillos%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26614904)*,* [*Campo E*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Campo%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26614904)*. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment.* [*Best Pract Res Clin Haematol.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614904) *2015 Dec;28(4):253-63.*
* *Pillai V, Pozdnyakova O, Charest K, et al. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2013 Oct;140(4):536-43.*
* *Quest GR, Johnston JB. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2015 Dec;28(4):180-92.*
* *Richtlijn Bloedtransfusie 2011*
* *Robak T. Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev 2011; 37: 3–10.*
* *Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl 5):v100-v107.*
* *Shao H, Calvo KR, Grönborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Leuk Res. 2013 Apr;37(4):401-409.*
* *Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. Leuk Lymphoma. 2011 Jun;52 Suppl 2:11-3.*
* *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organiszation;2017*
* *Sivina M, Kreitman RJ, Arons E, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach.* *Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):177-88.*
* *Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia.* *N Engl J Med. 2015 Oct 29;373(18):1733-47.*
* *Thompson PA, Ravandi F.* *How I manage patients with hairy cell leukaemia.* *Br J Haematol. 2017 May;177(4):543-556*
* *Troussard X, Cornet E.Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment.Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1382-1390*
* *Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, et al. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):625-30.*

Belangenconflict

De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma’s: Acerta, Celgene, Roche/Genentech, Janssen, Abbvie, BMS, Gilead

A. de Graaf: geen

M. Hoogendoorn: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Novartis

A.Kater: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Abbvie

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Gilead, Abbvie

Ontvangen researchgelden: Sanofi, Celgene, Gilead, Roche, Abbvie, Janssen

S.Kersting: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Novartis, Gilead, Abbvie

E.F.M. Posthuma: Vergoedingen Advisory Board: Roche, Gilead, Abbvie

R. Raymakers: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Novartis

W. Slieker: geen

E. van der Spek: Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Amgen, Abbvie