

# Conceptrichtlijn Essentiele Trombocytemie (ET) 2018

Initiatiefnemer: HOVON werkgroep CML/MPN

Autorisatiedatum: [volgt]

## **Werkgroepleden:**

- dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist
- dr. S. Kersting, internist-hematoloog
- dr. R. Raymakers, internist-hematoloog
- dr. N.P.M. Schaap, internist-hematoloog
- dr. M. Wondergem, internist-hematoloog
  
- drs. F. Baboe, internist-hematoloog
- dr. P. van Balen, internist-hematoloog
- dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog
- dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog
- dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog
- dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog/medisch oncoloog
- dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog
- dr. V. Novotny, internist-hematoloog
- dr. N. Rayman, internist-hematoloog
- dr. B. van der Reijden, moleculair-bioloog
- drs. B. Santbergen, internist-hematoloog
- prof. Dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog
- dr. T.J.F. Snijders, internist-hematoloog
- dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog
- dr. N. Thielen, internist-hematoloog
- dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog
- drs. T. de Waal, internist-hematoloog
- dr. P. Westerweel, internist-hematoloog, internist-hematoloog
- drs. S. Wittebol, internist-hematoloog
- prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

## Inleiding

Essentiele trombocytemie (ET) behoort samen met polycythemia vera (PV) en primaire myelofibrose (PMF) tot de Philadelphia chromosoom-negatieve myeloproliferatieve aandoeningen (MPN). Het is een relatief zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 0,2-2,3 per 100.000 inwoners per jaar. De ziekte manifesteert zich meestal in patiënten tussen 50-60 jaar, iets meer bij vrouwen dan bij mannen. Bij 50-60% van de ET patiënten kan een *JAK2 V617F* mutatie aangetoond worden, bij 30% een *CALR* mutatie en bij 3% een *MPL* mutatie. Ongeveer 12% van de patiënten heeft geen van deze 3 mutaties (tripel negatief). <sup>Swerdlow 2017</sup>

De bestaande richtlijn dateert uit 2011 en is toe aan actualisatie vanwege herziening van de diagnostische criteria in 2016. <sup>Arber 2016</sup> Recent zijn de richtlijnen van European Leukemia\_Net (ELN) consortium herzien. <sup>Barbui 2018</sup> De huidige richtlijn is grotendeels gebaseerd op deze aanbevelingen.

### Doelgroep

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

### Doelstelling

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

**Actualisatie: 2022**

# Diagnostiek

## Uitgangsvraag 1.

### Welk onderzoek is nodig bij de diagnose ET?

#### Aanbevelingen:

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

Tabel 1: Diagnostische criteria WHO 2016<sup>Arber 2016</sup>

<b>Major criteria:</b>
1. Trombocyten aantal $\geq 450 \times 10^9/l$
2. BM bipt met proliferatie van met name de megakaryocyttaire reeks met toename van aantal van vergrote, rijpe megakaryocyten met hyperlobulaire nuclei. Geen significante toename of links verschuiving in de neutrofiële granulopoïese of erythropoïese en zeer zelden beperkte toename (graad 1) van reticuline vezels.
3. Uitsluiten van <i>BCR-ABL1</i> <sup>+</sup> CML, PV, PMF, MDS of andere myeloïde maligniteiten volgens de WHO criteria
4. Aanwezigheid van <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> of <i>MPL</i> mutatie
<b>Minor criterium:</b>
• Aanwezigheid van een clonale marker of afwezig zijn van reactieve trombocytose
<b>Diagnose ET</b>
• 4 major criteria
• 1e 3 major criteria en het minor criterium

## Onderbouwing

Om de diagnose volgens WHO criteria te stellen is onderzoek van bloedbeeld en moleculair onderzoek noodzakelijk in combinatie met een beenmergonderzoek. Hiermee kan een onderscheid gemaakt worden tussen ET en pre-fibrotische myelofibrose.<sup>Arber 2016</sup> Indien er bij bloedonderzoek al een moleculaire driver mutatie (*JAK2*, *CALR*, *MPL* mutatie) gevonden is en er een geïsoleerde trombocytose is zonder indicatie voor het starten van cytoreductieve therapie, kan overwogen worden het beenmergonderzoek uit te stellen.

Aangezien het risico op trombotische complicaties bij ET afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren dienen deze bij diagnose bepaald te worden.<sup>Barbui2018</sup> Verworven von Willebrand ziekte type II (VvWD) kan voorkomen bij extreme trombocytose maar ook bij lagere trombocytentellingen, waarbij een verminderde ratio van von Willebrand ristocetine activiteit ten opzichte van von Willebrand antigeen het meest voorspellend is.<sup>Tiede 2011</sup> De werkgroep adviseert daarom in geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien er ingrepen met hoog bloedingsrisico verricht gaan worden VvWD uit te sluiten.

Ook patiënten met ET hebben vaak klachten die kwaliteit van leven beïnvloeden. Dit kan bij diagnose en follow-up vastgelegd worden met de MPN-SAF vragenlijst.<sup>Emanuel 2012</sup>

## Zoekverantwoording

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

## Referenties:

Arber 2016

Barbui2018

Tiede 2011

Emanuel 2012

# Prognosticering

## Uitgangsvraag 2.

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

### Aanbevelingen:

- Inschatten risico op thrombo-embolische complicaties op basis van IPSET criteria (tabel 2) (SORT B)

Tabel 2: IPSET criteria voor trombose risico <sup>Barbui2012</sup>

Risico factor	HR	score
Leeftijd >60 jaar	1.50	1
Cardiovasculaire risicofactoren	1.56	1
Eerdere trombo-embolische complicatie	1.93	2
JAK2V617F mutatie	2.04	2
Laag risico score 0-1		
Intermediair risico 2		
Hoog risico $\geq 3$		

### Onderbouwing:

Patiënten met ET hebben een verhoogd risico op het optreden van trombo-embolische complicaties, veroorzaakt door meerdere factoren. Dit kan ingeschat worden met de IPSET criteria, waarbij ook de klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus worden meegenomen. <sup>Barbui 2012</sup> Deze risico inschatting is met name behulpzaam indien er een afweging gemaakt moet worden tussen wel of niet starten van trombocyten aggregatieremming bij laag risico patiënten.

Conform de ELN criteria is de werkgroep van mening dat alle patiënten ouder dan 60 jaar ongeacht behandeld moeten worden met trombocyten aggregatie remming en cyto-reductieve therapie. <sup>Barbui 2018</sup>

### Zoekverantwoording

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

### Referentie:

Barbui 2012, 2018

# Stadierung

## Uitgangsvraag 3.

### Wanneer is gebruik van trombocyten aggregatieremming geïndiceerd bij ET?

#### Aanbevelingen:

- Alle patiënten met ET tenzij bloedingsneiging of VvWD: (SORT A)
  - Acetylsalicylzuur 80mg/carbasalaatcalcium 100mg per dag
- **Op indicatie:** (SORT C)
  - indien patiënt <60 jaar en 0 punten bij IPSET, overweeg geen trombocyten aggregatieremming

#### Onderbouwing:

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties is trombocyten aggregatieremming in principe bij alle patiënten geïndiceerd.<sup>Barbui 2018</sup> Indien er sprake is van klinische bloedingsneiging en/of VvWD (activiteit <30%) dient dit eerst met cytoreductieve therapie behandeld te worden. Indien patiënt om andere redenen een verhoogd risico op bloedingen heeft, moet dit worden afgewogen tegen het risico op trombose. Hierbij kan de IPSET criteria voor trombose risico (tabel 2) behulpzaam zijn. Bij patiënten een laag trombose risico hebben vanwege jonge leeftijd, geen cardiovasculaire risicofactoren en geen *JAK2V617F* mutatie kan overwogen worden geen trombocyten aggregatieremming te starten.<sup>Barbui2018</sup> In een retrospectieve studie bij patiënten met CALR mutatie bleek een hogere incidentie op bloedingen en geen effect op trombose.<sup>Alvarez-Larrán 2016</sup>

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

#### Zoekverantwoording

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

#### Referenties:

Barbui 2018

Alvarez-Larrán 2016

## Uitgangsvraag 4.

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

#### Aanbevelingen:

- Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandeldoel:
  - Leeftijd >60 jaar, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/l (SORT B)
  - (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/l (SORT B)

- Trombocyten  $>1500 \times 10^9/l$  of VvWD, streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD (SORT C)
- Symptomatische splenomegalie, streef verminderen klachten splenomegalie (SORT C)
- ET gerelateerde symptomen die niet verbeteren na start trombocyten aggregatieremming (SORT C)

#### **Onderbouwing:**

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties dat afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt en zijn voorgeschiedenis, is het advies te starten met cytoreductieve therapie zodra patiënt 60 jaar wordt of indien er een trombo-embolische complicatie heeft plaatsgevonden. Het doel van de therapie is het verminderen van het risico op (nieuwe) trombo-embolische complicaties door bereiken van normale aantal trombocyten.<sup>Barbui2016</sup> Om het risico op bloedingen te verkleinen, dient cytoreductieve therapie plaats te vinden bij patiënten met trombocyten  $>1500 \times 10^9/l$  of VvWD. Om het bloedingsrisico te verkleinen is normalisatie van trombocyten aantal niet per se noodzakelijk, zolang er complete remissie is van VvWD. Indien alleen trombocytose gerelateerde symptomen de reden zijn om te starten met therapie kan de laagst effectieve dosering cytoreductie gegeven worden.

#### **Zoekverantwoording**

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

#### **Referentie:**

Barbui 2018

# Behandeling

## Uitgangsvraag 5.

### Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij ET?

#### Aanbevelingen:

- 1<sup>e</sup> lijn: (SORT B)
  - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
  - Gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
- 2<sup>e</sup> lijn:
  - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal (SORT C)
  - Gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®), start dosering 90 microgram/week s.c. (SORT C)
  - Anagrelide, start dosering 2dd 0,5mg, ieder week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocyten aantal. Maximale dosis 10 mg/dag en 2 mg/gift. (SORT C)
  - Combinatie van behandelingen

#### Onderbouwing:

Hydroxycarbamide en gepegyleerd interferon  $\alpha$  zijn gelijkwaardige 1<sup>e</sup> lijns behandel opties.<sup>Barbui2018</sup> De keus voor 1 van beide middelen is sterk afhankelijk van individuele patiënt factoren en wensen en dient door de behandelaar samen met de patiënt genomen te worden. Indien patiënt intolerant is of onvoldoende respons heeft op behandeling is er uitgebreide keuze aan 2<sup>e</sup> lijns behandel mogelijkheden. Anagrelide is een goede 2<sup>e</sup> lijns mogelijkheid voor patiënten die zowel op hydroxycarbamide als gepegyleerd interferon  $\alpha$  onvoldoende respons hebben of de noodzakelijke dosering niet verdragen en heeft het voordeel dat het niet leukemogeen is.<sup>Barbui2018</sup> Ruxolitinib is niet geregistreerd voor ET en er zijn onvoldoende gegevens om off-label gebruik te adviseren.

#### Zoekverantwoording

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

#### Referentie:

Barbui 2018

## Uitgangsvraag 6.

### Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met ET?

#### Aanbevelingen:

(SORT C)

- **Behandeling bij geen risicofactoren (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Profylactische dosering laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) in het kraambed



- Indien stijging trombocyten aantal >1000 x10<sup>9</sup>/l start gepegyleerd interferon α
- **Behandeling bij risicofactor trombocyten >1000 x 10<sup>9</sup>/l (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/ dag
  - Start gepegyleerd interferon α, streef naar trombocyten <400 x10<sup>9</sup>/l
  - Profylactische dosering LMWH in het kraambed
- **Behandeling bij andere risicofactor dan trombocytose (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/ dag
  - Start gepegyleerd interferon α, streef naar trombocyten <400 x10<sup>9</sup>/l
  - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH.

**Tabel 3: risicofactoren bij zwangerschap**

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

### Onderbouwing

Zwangere patiënten met myeloproliferatieve ziektes hebben meer risico op het krijgen van complicaties van zowel moeder als kind. Het risico hierop kan ingeschat worden op basis van klassieke risicofactoren bij ET (zoals trombose, bloeding en trombocytose) en zwangerschapsspecifieke risicofactoren.<sup>Harrison 2011</sup> (zie tabel 3) Behandeling is erop gericht het risico te verkleinen door middel van geneesmiddelen die veilig geacht worden in de zwangerschap. In het kraambed dient tromboseprofylaxe gegeven te worden.

### Zoekverantwoording

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

### Referentie:

Harrison 2011

### Uitgangsvraag 7.

**Wat is het beleid bij een splanchnicus trombose?**

**Aanbeveling:**

- Cyto-reductieve therapie indien trombocytten  $>450 \times 10^9/l$  en streef bij behandeling naar trombocytten aantal  $<400 \times 10^9/l$  (SORT B)
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie) (SORT C)
- Overweeg trombocytten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico (SORT C)

**Onderbouwing**

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

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

**Zoekverantwoording**

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

**Referenties:**

Barbui 2018

Riva 2012

# Samenvatting van aanbevelingen

## Welk onderzoek is nodig bij de diagnose ET?

### Aanbevelingen:

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, met name constitutionele symptomen (bij voorkeur door gebruik van het Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten), bloedingsneiging en cardiovasculaire risico factoren.
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leucocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, ferritine, CRP, glucose, cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F*, *BCR-ABL1* mutatie (ter uitsluiting CML) en bij een negatieve testuitslag *CALR* en *MPL* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- Beenmergbiopsie
- **Op indicatie:**
  - Echo milt bij twijfel over splenomegalie
  - In geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien trombocytose voorafgaand aan ingrepen met bloedingsrisico: sluit verworven von Willebrand type II (VvWD) uit middels bepaling van von Willebrand ristocetine activiteit en antigeen (verstoorde ratio)
  - Cytogenetisch onderzoek (bijvoorbeeld ter uitsluiting MDS) indien geen mutaties aangetoond

## Welke (prognostische) risico groepen kunnen worden onderscheiden bij ET?

### Aanbevelingen:

- Inschatten risico op thrombo-embolische complicaties op basis van IPSET criteria (tabel 2)

## Wanneer is gebruik van trombocytten aggregatieremming geïndiceerd bij ET?

### Aanbevelingen:

- Alle patiënten met ET tenzij bloedingsneiging of VvWD
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg per dag
- **Op indicatie:**
  - indien patiënt <60 jaar en 0 punten bij IPSET, overweeg geen trombocytten aggregatieremming

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

### Aanbevelingen:

- Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandeldoel:
  - Leeftijd >60 jaar, streef trombocytten waarde <400 x10<sup>9</sup>/l
  - (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocytten waarde <400 x10<sup>9</sup>/l
  - Trombocytten >1500 x10<sup>9</sup>/l of VvWD, streef verlagen trombocytten en/of remissie VvWD
  - Symptomatische splenomegalie, streef verminderen klachten
  - ET gerelateerde symptomen die niet verbeteren na start trombocytten aggregatieremming, streef verminderen klachten

### Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij ET?

#### Aanbevelingen:

- 1<sup>e</sup> lijn:
  - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
  - Gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
- 2<sup>e</sup> lijn:
  - Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
  - Gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
  - Anagrelide, start dosering 2dd 0,5 mg, ieder week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocyten aantal. Maximale dosis 10 mg/dag en 2,5 mg/gift.
  - Combinatie van behandelingen

### Wat is het therapeutisch beleid bij zwangere met ET?

#### Aanbevelingen:

- **Behandeling bij geen risicofactoren (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Profylactische dosering laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
  - Indien stijging trombocyten aantal  $>1000 \times 10^9/l$  start gepegyleerd interferon  $\alpha$
- **Behandeling bij risicofactor trombocyten  $>1000 \times 10^9/l$  (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Start gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a, streef naar trombocyten  $<400 \times 10^9/l$
  - Profylactische dosering LMWH in het kraambed
- **Behandeling bij andere risicofactor dan trombocytose (zie tabel 3):**
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Start gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a, streef naar trombocyten  $<400 \times 10^9/l$
  - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed. Therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH.

### Wat is het beleid bij een splanchnicus trombose?

#### Aanbeveling:

- Cytoreductieve therapie indien trombocyten  $>450 \times 10^9/l$  en streef bij behandeling naar trombocyten aantal  $<400 \times 10^9/l$
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico

# Kwaliteitsindicatoren

## Diagnostiek:

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

## Behandeling:

3. Bij alle patiënten wordt behandeling met trombocyten aggregatieremmers overwogen

# Verantwoording

## **Autorisatiedatum en geldigheid:**

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

## **Richtlijnwerkgroep**

### *Totstandkoming*

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

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

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

### *Procedure voor commentaar en autorisatie*

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

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

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

## **Implementatie:**

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

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

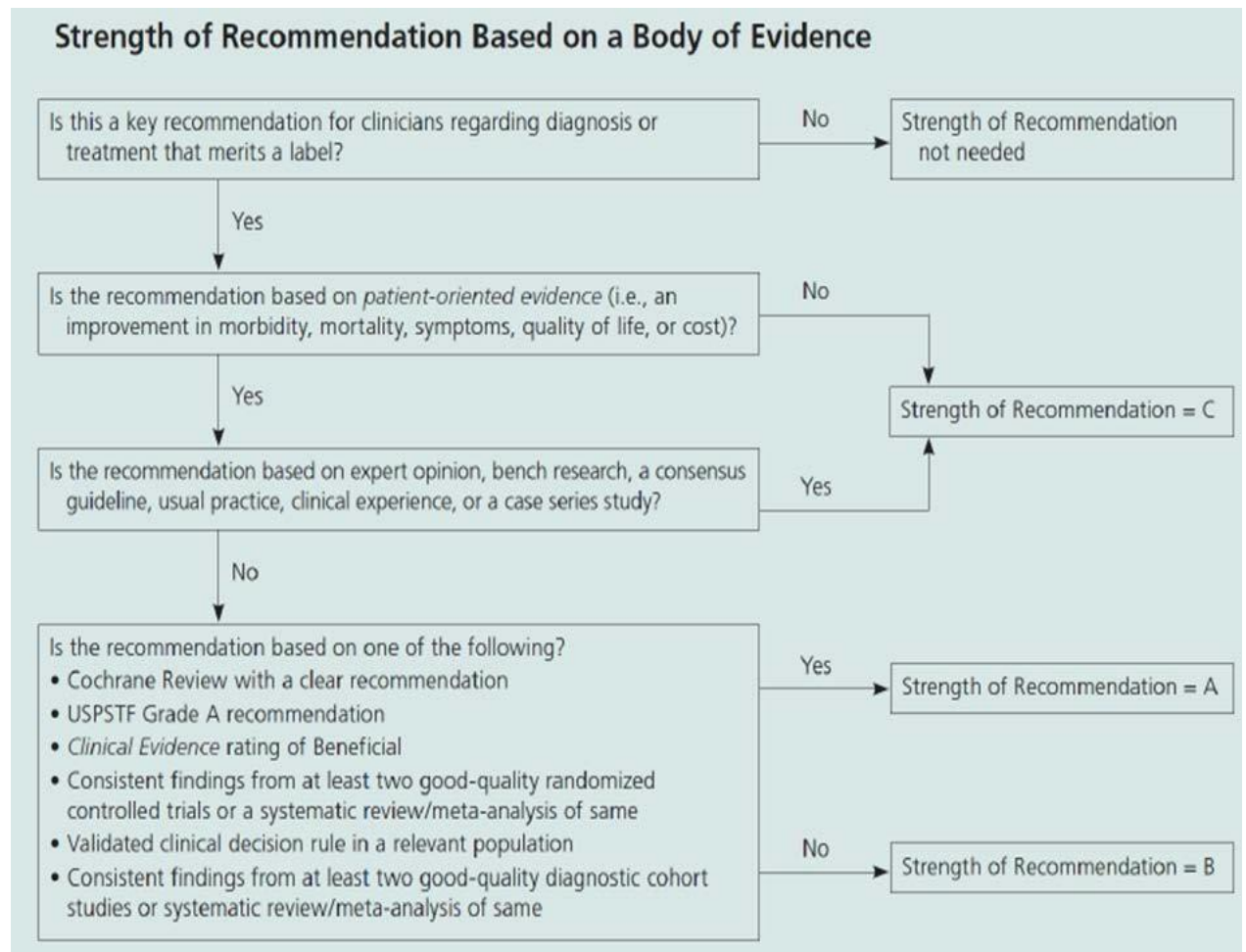
#### **Juridische betekenis**

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

#### **Inbreng patiënten organisatie**

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

## SORT grading





## Belangenverklaringen

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

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

## Referenties (alfabetisch)

- Alvarez-Larrán A, Arturo Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica* 2016 101(8): 926–931
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 127:2391-2405
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120:5128–33
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-69
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4098-103.
- Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 25:261-75
- Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organization;2017
- Tiede A, Rand J, Budde U, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011 117(25):6777-6785