

Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van polycythaemia vera

Inleiding	246
1. Anamnese	246
1.1 Bloedingen	246
1.2 Trombo-embolische processen	246
1.3 Symptomatologie	246
1.3.1 CZS	246
1.3.2 Cardiovasculair	246
1.3.3 Gastro-intestinaal	246
1.3.4 Bloedingen	246
1.3.5 Jeuk	246
1.3.6 Overmatig transpireren	246
1.3.7 Erythromelalgie	246
2. Onderzoek	247
2.1 Lichamelijk onderzoek	247
3. Laboratorium	247
4. Histologie en cytomorfologie	247
4.1 Cristabiopsie	247
4.2 Beenmergpunctie	247
5. Radiodiagnostiek	247
6. Criteria voor de diagnose polycythaemia vera	247
6.1 Categorie A	247
6.2 Categorie B	248
6.3 Categorie C	248
6.4 Categorie D	248
6.5 Categorie E	248
6.6 Categorie F	249
7. Differentiaal diagnose afgrenzing ten opzichte van andere vormen van erythrocytose	249
7.1 Relatieve polycythaemie	249
7.2 Secundaire polycythaemie	249
7.3 Idiopatische polycythaemie	249
8. Therapie	250
8.1 Aderlating	250
8.2 Myelosuppressieve therapie	250
8.3 Ondersteunende therapie	251
9. Beloop	251

Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van polycythaemia vera

Inleiding

Polycythaemia vera is een chronisch myeloproliferatieve aandoening als gevolg van een defect in de pluripotente stamcel. Tijdens de proliferatieve fase is er in het beenmerg een overproductie van cellen afkomstig van alle drie cellijnen. In het beenmerg en in het perifere bloed zijn twee populaties van erythroïde voorlopercellen aanwezig. De waarschijnlijk normale populatie is afhankelijk van erythropoïetine (Epo) voor zijn proliferatie en differentiatie, de andere is daar niet van afhankelijk (spontane koloniegroei).

Voorkomen

Polycythaemia vera wordt bij 1 op 150.000 inwoners per jaar vastgesteld. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 60 jaar, 5% is jonger dan 40 jaar.

De verhouding man:vrouw = 1,5:1.

1. Anamnese

De optredende klachten kunnen zeer variabel zijn naar gelang het orgaansysteem dat het meest gestoord is. De stoornissen zijn in het algemeen het gevolg van toegenomen bloedvolume, viscositeit en sludging. Te noemen zijn:

1.1 Bloedingen

(kunnen aandoening maskeren).

1.2 Trombo-embolische processen

Zowel arterieel als veneus. Bij presentatie en ook bij de behandeling komt frequent trombose voor. Bij 1/3 gaat het om een CVA, bij 30% om een hartinfarct, perifere vaat-afsluiting, longinfarct of veneuze trombose anders dan in de benen (Budd Chiari).

1.3 Symptomatologie

De symptomatologie is gerelateerd aan de toegenomen hoeveelheid rode bloedcellen en thrombocytose.

1.3.1 CZS

Hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen, visusklachten.

1.3.2 Cardiovasculair

Angina pectoris, claudicatio intermittens.

1.3.3 Gastro-intestinaal

Dyspepsie, ulcus pepticum (+ bloeding), klachten t.g.v. splenomegalie.

1.3.4 Bloedingen

Huid- en slijmvliesbloedingen, per- en postoperatieve bloedingen.

1.3.5 Jeuk

Na baden en douchen.

1.3.6 Overmatig transpireren

1.3.7 Erythromelalgie

2. Onderzoek (specifiek gericht op het stellen van de diagnose)

2.1 Lichamelijk onderzoek

- Urticaria;
- Plethorisch gelaat, cyanotische acra;
- Congestieve veranderingen van de conjunctiva, retina (fundoscopie), mond-slijmvlies;
- Spleno- en hepatomegalie.

3. Laboratorium (voor diagnose essentiële bepalingen)

Bij erythrocytose:

- BSE, Hb, Ht, leucocyten en trombocyten;
- Rode cel- en plasmavolumebepaling; tenzij Ht bij mannen ≥ 60 en bij vrouwen ≥ 56
- Urinezuur.

Alleen indien het rode celvolume te hoog is verder gaan met:

- Arteriële zuurstof saturatie of pulse oxymetrie;
- Leucocyten alkalische fosfatase;
- Vitamine B12;
- Hb-elektroforese, ter opsporing van verhoogde zuurstof affiniteit als oorzaak van polycythaemie;
- HbCo;
- Echo lever, milt en nieren.

4. Histologie en cytomorfologie

4.1 Cristabiopsie

Hypercellulair beeld. Hyperplasie van alle beenmerg cellen en verdringing vetmerg. Bij ca 10% van de onbehandelde patiënten bij diagnose normale cellulariteit.

4.2 Beenmergpunctie

Hypercellulair beeld vooral van de rode reeks, afname extracellulair Fe.

5. Radiodiagnostiek

Echografie van lever, nieren en milt (bepaling grootte en letten op vena portae thrombose).

6. Criteria voor de diagnose polycythaemia vera

Welk van de 3 sets diagnostische criteria (A/B, C/D, of E/F) men gebruikt hangt onder andere af van de mogelijkheden in betreffend ziekenhuis.

6.1 Categorie A

- Rode celvolume: man > 36 ml/kg, vrouw > 32 ml/kg;
- Normale arteriële zuurstofsaturatie;
- Splenomegalie.

6.2 Categorie B

- Thrombocyten $> 400 \times 10^9/L$
- Leucocyten $> 12 \times 10^9/L$ (bij afwezigheid van koorts of infectie)
- LAF > 100 (bij afwezigheid van koorts of infectie)
- Vitamine B12 > 900 pg/ml.

De diagnose polycythaemia vera kan alleen gesteld worden indien alle A criteria aanwezig zijn of 2A en 2B criteria.

In de beginfase van de ziekte, als het beeld nog incompleet is, kan de in vitro groei van de rode voorlopercel steun geven aan de diagnose polycythaemia vera. Normaliter groeit de rode voorlopercel in vitro alleen in aanwezigheid van erythropoïetine, bij polycythaemia vera is er een Epo onafhankelijke koloniegroei. Indien er problemen zijn met het stellen van de diagnose dan kan een hoge Epo-spiegel de diagnose uitsluiten.

Een ander ook regelmatig gebruikt systeem maakt gebruik van de volgende criteria:

6.3 Categorie C

1. Rode cel volume $> 125\%$ van de gemiddelde normale waarde
2. Geen aanwijzingen voor secundaire polycythemie (lever, nieren, Hb-electroferese, SO_2 , Epo, cerebellum)
3. Palpabele milt
4. Cytogenetische afwijkingen (20q-, trisomie 8, trisomie 9, 13q-)

6.4 Categorie D

1. Thrombocyten $> 400 \times 10^9/l$
2. Neutrof. $> 10 \times 10^9/l$ of bij rokers > 12.5
3. Splenomegalie bij echo/scan
4. Spontane BFU-E of te laag Epo

De diagnose polycythaemia vera wordt gesteld bij $C_1 + C_2 + C_3/C_4$ of $C_1 + C_2 + 2 D$ criteria.

6.5 Categorie E

De WHO heeft de volgende (nog) niet gevalideerde criteria (E en F) voorgesteld.

1. Rode cel massa $> 25\%$ boven gemiddelde voorspelde waarde of Hb > 11.5 voor mannen of Hb > 10 voor vrouwen
2. Geen aanwijzingen voor secundaire erythrocytose inclusief: familiale erythrocytose, geen verhoogde Epo spiegel als gevolg van: hypoxie ($PO_2 < 92\%$), hoge zuurstof affiniteit van Hb, truncated Epo receptor of Epo productie door tumor
3. Splenomegalie
4. Cytogenetische afwijking anders dan BCR/ABL
5. Spontane erythroïde koloniegroei (BFU-E)

6.6 Categorie F

1. Thrombocyten $> 400 \times 10^9/l$
2. Leukocyten $> 12 \times 10^9/l$
3. Beenmerg biopsie met trilineaire hyperplasie met name van erythroïde en megakaryocyttaire reeks
4. Lage serum Epo spiegels

Diagnose PV: E_{1-5} of E_{1+2} in combinatie met 2 F criteria

7. Differentiaal diagnose, afgrenzing ten opzichte van andere vormen van erythrocytose

7.1 Relatieve polycythaemie

Deze patiënten hebben een normaal rode celvolume doch een afgenomen plasmavolume. Dit kan bijvoorbeeld voorkomen bij:

- Hypoxie;
- Roken;
- Hartinfarct;
- Acute psychische stress;
- Essentiële hypertensie;
- CVA;
- Contusio cerebri (kan veroorzaakt worden door een verschuiving van het plasmavolume);
- Syndroom van Guillain Barré (kan veroorzaakt worden door een verschuiving van het plasmavolume).

7.2 Secundaire polycythaemie

Het rode celvolume is toegenomen. Bij het ontstaan speelt hypoxie een centrale rol. Dit kan gevolg zijn van :

- Chronische longziekten;
- Alveolaire hypoventilatie (slaapapneu-syndroom, extreme obesitas, neurologische stoornissen);
- Cyanotische hartziekten;
- Toegenomen HbCO of methaemoglobine;
- Haemoglobinopathie met toegenomen zuurstofaffiniteit.

Secundaire polycythaemie kan verder voorkomen bij:

- Niercysten, hepatoma, cerebellair hemangioblastoom.

7.3 Idiopatische polycythaemie

Ook deze patiënten hebben een toegenomen rode celvolume, doch kunnen niet verder geïnclassificeerd worden.

8. Therapie Polycythaemia Vera

De behandeling is met name gericht op het voorkomen van trombose, verminderen van klachten en preventie fibrose. De meeste symptomen worden verminderd of voorkomen door reductie van totaal bloedvolume en rode celvolume. Het doel is de Ht terug te brengen tot onder de 0,45. Risicofactoren voor het krijgen van trombose zijn oudere leeftijd > 65 jaar, trombose in de voorgeschiedenis en een aderlatingsfrequentie > 1x per 8 weken.

Uit langdurig follow-up is gebleken dat patiënten die alleen met aderlatingen zijn behandeld een grote kans maken op de ontwikkeling van myelofibrose: > 30% voor het 10e jaar van de ziekte. Van patiënten die myelosuppressieve behandeling kregen ontwikkelde niemand voor het 10e jaar van de ziekte fibrose, 19% had fibrose na 15 jaar en na 20 jaar had 53% fibrose. Het staat nog ter discussie of jonge patiënten met polycythaemia vera vanaf het begin behandeld zouden moeten worden met myelosuppressieve therapie. Dit geldt evenzo voor patiënten met thrombocytose; behandeling ervan leidt tot minder fibrose, doch effect op thrombo-embolie en overleving is niet bekend.

- | | |
|-------------|--|
| Laag risico | (geen trombose in de voorgeschiedenis, < 65 jaar, < 1x per 8 wk aderlating)
Aderlaten en aspirine 80 mg/dag |
| Laag risico | (geen trombose in de voorgeschiedenis, < 65 jaar, < 1x per 8 wk aderlating) +
Thrombocyten > 400 x 10 ⁹ /l
Interferon; aspirine 80 mg/dag |
| Hoog risico | (trombose in de voorgeschiedenis, > 65 jaar, > 1x per 8 weken aderlaten) <ul style="list-style-type: none"> • > 65 jr, bij een levensverwachting < 10-15 jaar, ³²P, evt. Busulfan • < 65 jaar Interferon of Hydroxy-ureum • in beide gevallen aspirine, 80 mg/dag |

8.1 Aderlating

Bij Ht boven 0,45. Zo mogelijk 500 ml per dag. Bij ouderen 2 x per week 200-300 ml. Leucocytose en thrombocytose worden hierdoor niet beïnvloed. Asymptotisch Fegebrek is op zich geen reden tot het veranderen van het beleid. Wanneer er onvoldoende effect is van aderlatingen dan myelosuppressieve therapie.

8.2 Myelosuppressieve therapie

- 8.2.1 Hydroxyureum (15 mg/kg/dag 500 mg capsule) gedurende enkele weken gevolgd door een onderhoudsdosering. De behandeling wordt in het begin ondersteund door aderlatingen. De voornaamste korte termijn bijwerkingen zijn megaloblastaire anemie, leukopenie, stomatitis, been ulcera, acne, maagpijn en diarree, hetgeen bij 11% van de patiënten leidt tot het staken van de medicatie. Bij ca 15% van de patiënten lukt het niet de thrombocytose te verminderen. De mutageniciteit van Hydroxyureum is controversieel; er zijn aanwijzingen dat na langdurig gebruik (5-10 jaar) de kans op leukemie toeneemt.
- 8.2.2 Recombinant Interferon alpha (startdosis 3x per week 1.5 ME/m² sc, na enkele

weken dosis aanpassen aan resultaat). Met dit subcutaan toe te dienen geneesmiddel lukt het bij ca 80% van de patiënten de polycythaemie onder controle te krijgen; bij 75% tevens splenomegalie en/of de jeuk. Echter ca 25% van de patiënten staakt het middel in verband met persisterende bijwerkingen als een griepachtig beeld, moeheid, anorexie, vermagering, algehele malaise en haaruitval. Tot op heden zijn er geen leukemogene effecten beschreven. In plaats van recombinant Interferon kan men ook het 1x per week toe te dienen PEG-Intron gebruiken: 10 ME/week Interferon komt overeen met 1 mcg/kg PEG-Intron (per pen: 50,80, 100, 120 of 150 mcg).

- 8.2.3 ^{32}P (0.1 mCi/kg, max 7; indien > 80 jr 75% van de dosis) kan herhaald worden 1-2x per jaar. Het heeft vrijwel geen korte termijn bijwerkingen. Na 10 jaar is er een oversterfte als gevolg van leukemie/lymfomen. Bij ouderen, met een levensverwachting < 10 jaar en een grote kans op trombose kan het overwogen worden.
- 8.2.4 Busulfan=myleran, 2 mg/tablet; dosering 2-4 mg/dag. Na 10 jaar oversterfte aan secundaire maligniteiten. De daling van bloedcellen gaat weken na staken van de medicatie door. Bij te lang doorgaan of te hoog doseren is er kans op aplasie die maanden tot soms een jaar kan duren.
- 8.2.5 Acetylsalicylzuur. Het valt te overwegen om alle patiënten ter preventie van thrombotische complicaties te behandelen met een lage dosering aspirine (80 mg/dag).

8.3 Ondersteunende therapie

- Recombinant Interferon-alpha kan een gunstig effect hebben op anders niet te beïnvloeden jeuk;
- Hyperuricaemie kan behandeld worden met Allopurinol;
- Trombo-embolische processen worden in principe behandeld als bij afwezigheid van een myeloproliferatief proces;
- Erytromelalgie wordt behandeld met aanvankelijk 500 mg Acetylsalicylzuur/dag later eventueel met 80 mg/dag.

9. Beloop

Na de proliferatieve fase kan een stabiele fase volgen waarin de patiënten geen therapie meer nodig hebben. Circa 10-30% van de patiënten ontwikkelt een post-polycythaemische myeloïde metaplasie ook wel spent fase genoemd. Deze fase wordt gekenmerkt door progressieve splenomegalie en fibrose van het beenmerg. Er is een anemie, thrombopenie, pijn door miltinfarcten en varicesbloedingen. Acute leukemie komt voor bij 1,5% van de patiënten die alleen met aderlatingen werden behandeld. Het is onbekend hoe vaak het voorkomt bij patiënten die Hydroxyreum en/of Interferon hebben gebruikt. Na de spent fase komt een overgang naar AML voor bij 23% van de patiënten.

Referenties

- 1 Berk PD et al. Therapeutic recommendations in Polycythemia Vera based on Polycythemia Vera Study Group Protocols. *Sem Hematol* 1986; 23:132-43
- 2 Najean Y et al. Treatment of Polycythemia Vera: use of ³²P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood* 1997;89:2319-27
- 3 Najean Y et al. Treatment of Polycythemia Vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997; 90: 3370-7
- 4 Tatarsky I et al. Management of Polycythemia Vera with Hydroxyurea. *Sem Hem* 1997; 34:24-8
- 5 Elliott M and Tefferi A. Interferon- α therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Sem TH* 1997;23:463-72
- 6 Pearson TC et al. A polycythemia Vera Update: diagnosis, pathobiology, and treatment. *ASH*. 2000; 51-68
- 7 Pierre Pet al. Polycythaemia vera, In: Jaffe ES. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. IARCPress, Lyon 2001