

Het myelodysplastisch syndroom: behandelingsprotocollen in Nederland anno 2004

Auteurs A.A. van de Loosdrecht en M. Oosterveld

Trefwoorden myelodysplastisch syndroom, klinische trials in Nederland, HOVON, EORTC, EBMT.

Samenvatting

Dit overzicht behandelt de verschillende therapie mogelijkheden voor patiënten met een laag- en hoogrisico-myelodysplastisch syndroom in Nederland anno 2004. Indien naast de gebruikelijke ondersteunende zorg een behandelings-

protocol wordt overwogen, is voor een juiste keuze intensief overleg met een specialistisch centrum meestal gewenst.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2004;1(4):162-165)

Inleiding

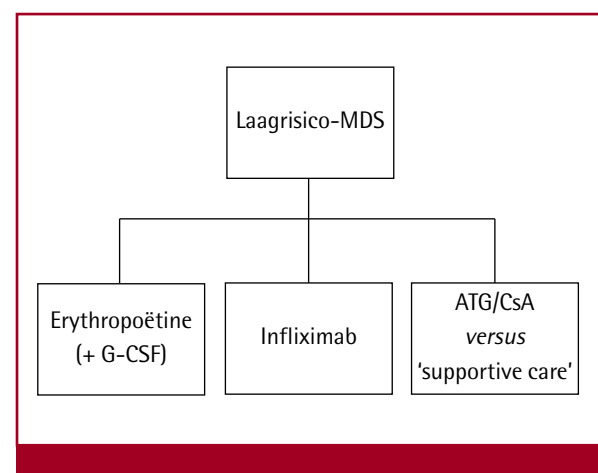
Wijermans heeft recent in dit tijdschrift een fraai overzicht gegeven van de diagnostiek, de risicoanalyse en de behandeling van patiënten met een myelodysplastisch syndroom (MDS).^{1,2} In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige behandelingsprotocollen voor zowel laag- als hoogrisico-MDS-patiënten. De volledige inclusie- en exclusiecriteria zijn te vinden op de verschillende websites die worden vermeld bij de in dit artikel genoemde studies of op te vragen bij de studiegroepen.

Studies voor patiënten met laagrisico-MDS

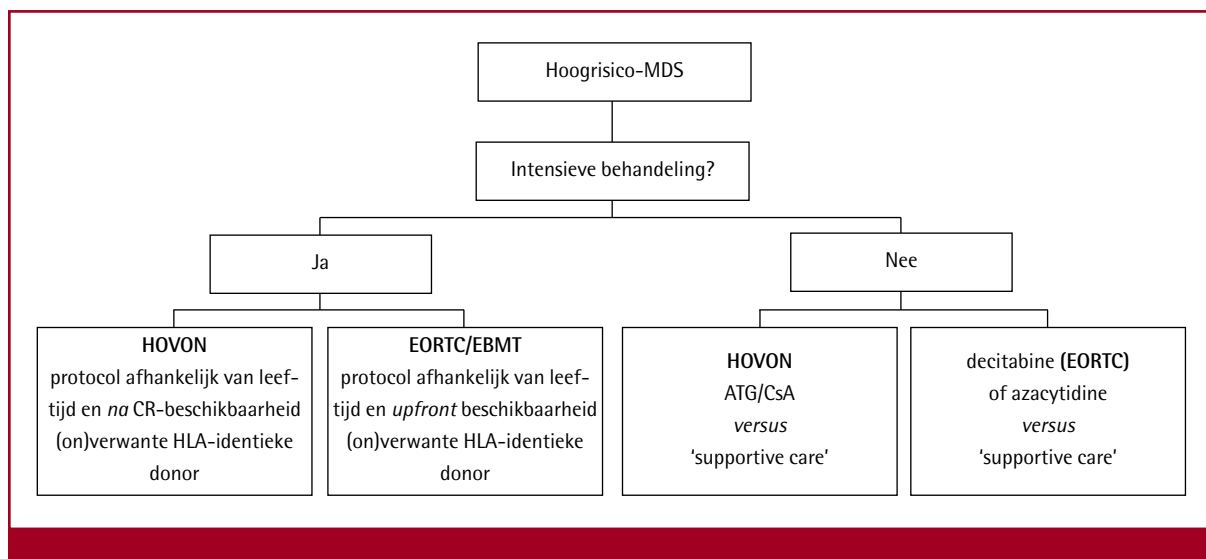
Voor patiënten met een laagrisico-MDS zijn verschillende behandelingsmogelijkheden voorhanden (zie *Figuur 1*). De keuze wordt mede bepaald door bijvoorbeeld de initiële erythropoëtinespiegel en de aanwezigheid van hypocellulair beenmerg (HOVON 60). Erythropoëtine lijkt een gunstige invloed uit te oefenen op de waargenomen toename van apoptose van hematopoëtische voorlopercellen bij patiënten met laagrisico-MDS. Apoptose kan tevens gunstig worden beïnvloed door de toevoeging van granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF) aan erythropoëtine en vormt tevens de rationale voor het gebruik van infliximab (anti-TNF α). De keuze van immuunsuppressietherapie (ATG/CsA) is gebaseerd op het feit dat cytotoxische lymfocy-

ten een belangrijke rol spelen bij vooral de hypoplastische vorm van MDS.

Bij het Integraal Kankercentrum Oost (IKO) en het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) vindt een registratiestudie plaats waar patiënten met een (mogelijke) MDS kunnen worden aangemeld en follow-up gegevens worden verzameld. Het doel van deze studie is om gegevens over de incidentie van MDS te verkrijgen. Daarnaast inventariseert deze studie het percentage patiënten dat tijdens de registratie niet voldeed aan de criteria om de diagnose MDS te stellen, maar in de loop van de tijd alsnog MDS heeft ontwikkeld.



Figuur 1. Protocolaire behandeling van het laagrisico myelodysplastisch syndroom in Nederland.



Figuur 2. Protocolaire behandeling van het hoogrisico-myelodysplastisch syndroom in Nederland: keuze in behandeling volgens HOVON of EORTC/EBMT.

Hieronder volgt een opsomming van de studies gericht op patiënten met laagrisico-MDS:

1. Rol van erythropoëtine (Aranesp®) in de behandeling van het laagrisico-MDS. Universitair Medisch Centrum Nijmegen (datacentrum@hemat.umcn.nl).
2. 'Impact on apoptosis of immature myeloid and erythroid progenitor cells and its relation to immune escape mechanisms of a standardized regimen of epoetine beta (NeoRecormon®) and granulocyte colony-stimulating-factor (Neupogen®) in low-risk myelodysplasia.' VU medisch centrum Amsterdam (www.hematologie.nl).
3. 'Randomized phase II trial with infliximab (Remicade®) in patients with myelodysplastic syndrome and a relatively low risk of developing acute leukaemia' (EORTC 06023; www.eortc.be).
4. 'Antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine (CsA) to treat patients with MDS. A randomized trial comparing ATG and CsA with best supportive care' (HOVON 60; www.hovon.nl).

Studies voor patiënten met hoogrisico-MDS

De HOVON-studies onderscheiden de patiënten met een hoogrisico-MDS naar leeftijd (≤ 60 jaar of ≥ 61 jaar). De EORTC-studies onderscheiden patiënten door de beschikbaarheid van een (on)verwante HLA-identieke donor *voor* aanvang van de behandeling. Binnen de HOVON-studies wordt een allogene perifere stamceltransplantatie overwogen indien een (on)verwante HLA-identieke donor

beschikbaar is *na intensieve* inductiechemotherapie (zie *Figuur 2*).

In de HOVON 42-studie (≤ 60 jaar) wordt onderzocht of een hogere dosis Ara-C, met of zonder G-CSF, als inductiebehandeling het remissiepercentage verbetert. Indien geen (on)verwante HLA-identieke donor beschikbaar is, vindt een tweede randomisatie plaats tussen conventionele consolidatiebehandeling en een autologe perifere stamceltransplantatie. In de HOVON 43-studie (≥ 61 jaar) wordt het effect van een hogere dosis daunorubicine onderzocht in de remissie-inductietherapie op het remissiepercentage. De tweede randomisatie onderzoekt de toegevoegde waarde van anti-CD33 in de onderhoudsbehandeling. Indien patiënten de beschikking hebben over een (on)verwante HLA-identieke donor kunnen zij afhankelijk van hun leeftijd een allogene stamceltransplantatie ondergaan waarbij verschillende zogenaamde 'reduced intensity conditioning'-protocollen worden onderzocht op haalbaarheid en effectiviteit (respectievelijk HOVON 59 en 53).

De EORTC 06013-studie onderzoekt of het remissiepercentage na intensieve chemotherapie verbeterd kan worden door anti-CD33 toe te voegen aan de remissie-inductiebehandeling. Het is nog onduidelijk of de resultaten van allogene stamceltransplantatie beter zijn wanneer patiënten met een blastenpercentage tussen de 5 en 20% worden voorbehandeld met intensieve chemotherapie voor transplantatie. In de EBMT 2x2-studie worden patiënten met een HLA-identieke donor, die een stabiel beeld vertonen gedurende een observatieperiode van twee maanden

Definities van het myelodysplastisch syndroom (MDS)

Laagrisico-MDS: IPSS < 1,5 (laag en intermediair-1 risico)*

Volgens het 'French-American-British'-classificatiesysteem van MDS vallen in het algemeen hieronder: RA, RARS, RAEB met < 10% blasten.

Volgens de 'World Health Organization'-classificatie van MDS vallen in het algemeen hieronder: RA, RARS, RCMD +/- RS, MDS-U en RAEB-I.

Hoogrisico-MDS: IPSS ≥ 1,5 (intermediair-2 en hoog risico)*

Volgens het 'French-American-British'-classificatiesysteem van MDS vallen in het algemeen hieronder: RAEB, RAEBt.

Volgens de 'World Health Organization'-classificatie van MDS vallen in het algemeen hieronder: RAEB I-II.

*) Zie Tabel 1 voor uitleg van het 'International Prognostic Scorings System' (IPSS).

IPSS='International Prognostic Scorings Systeem' van MDS, MDS=myelodysplastisch syndroom, MDS-U=myelodysplastisch syndroom niet nader te classificeren, RA=refractaire anemie, RARS=refractaire anemie met ring sideroblasten, RAEB=refractaire anemie met toename aantal blasten, RAEBt=refractaire anemie met toename van blasten in transformatie, RCMD=refractaire cytopenie met dysplasie in meerdere cellijnen.

den, gerandomiseerd tussen directe transplantatie en transplantatie na intensieve chemotherapie. De rol van de zogenaamde 'reduced intensity conditioning' bij oudere patiënten met een familiedonor en bij jongere patiënten met een onverwante donor wordt onderzocht in de EBMT RIC-studie.

Hieronder volgt een opsomming van de studies gericht op patiënten met hoogrisico-MDS:

1. 'Randomized induction and post induction therapy in adult patients (≤ 60 yrs of age) with acute myelocytic leukemia (AML) or refractory anemia

with excess of blasts (RAEB, RAEB-t) with IPSS score ≥ 1,5' (HOVON 42; www.hovon.nl).

2. 'Randomized induction and post induction therapy in older patients (≥ 61 yrs of age) with acute myelocytic leukemia (AML) and refractory anemia with excess of blasts (RAEB, RAEB-t) with IPSS score ≥ 1,5' (HOVON 43; www.hovon.nl).

3. 'Allografting as consolidative immunotherapy for older patients with AML (and refractory anemia with excess of blasts (RAEB, RAEB-t)) in complete remission (according to HOVON 43) Using Low Dose TBI, PBSC Infusion And Post-

Tabel 1. 'International Prognostic Scorings System' (IPSS).¹

Punten	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Percentage blasten	<5	5-10		11-20	20-30
Cytogenetica	laag risico	intermediair risico	hoog risico		
Deficiënte cellijnen	0-1	2-3			

Risicoscore: IPSS laagrisico score=0 punten, IPSS intermediair-1 score=0,5-1 punt, IPSS intermediair-2 score=1,5-2 punten en IPSS hoogrisico score=>2,5 punten.

- Transplant Immunosuppression With Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil' (HOVON 53; www.hovon.nl).
4. 'Anti-CD33 antibody (Gemtuzumab Ozogamicin) prior to allografting with reduced intensity conditioning in patients with acute myelocytic leukemia (AML) or myelodysplasia: a phase II feasibility study.' (www.hovon.nl).
 5. 'Idarubicin and Ara-C in combination with Gemtuzumab Ozogamycin (IAGO) for young untreated patients, without an HLA identical sibling, with high risk MDS or AML developing after a preceding period with MDS during 6 months duration: a phase II study' (EORTC 06013; www.eortc.be).
 6. 'A prospective 2 x 2 randomized multicenter study evaluating the role of remission-induction and consolidation chemotherapy prior to allogeneic transplantation and of G-CSF mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow stem cells using HLA-identical sibling donors in patients less than 50 years of age with myelodysplastic syndromes and between 5% and 20% bone marrow blasts' (EBMT 200502; www.ebmt.org).
 7. 'Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with MDS or sAML >50 years of age or with a voluntary unrelated donor (18-50 years). A randomized phase III study' (EBMT RIC; www.ebmt.org).
 8. 'Intravenous low-dose decitabine versus supportive care in elderly patients with primary Myelodysplastic Syndrome (MDS) (>10% blasts or high-risk cytogenetics), secondary MDS or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) who are not eligible for intensive therapy: an EORTC-German MDS Study Group randomized phase III study' (EORTC 06011; www.eortc.be).
 9. 'A multicenter randomized open label parallel group phase III trial of subcutaneous azacitidine plus best supportive care versus conventional care regimens plus best supportive care for the treatment of Myelodysplastic Syndromes (MDS)' (datacentrum@hemat.umcn.nl).

Dankwoord

Voor het maken van de flowdiagrammen danken de auteurs mw. C. Eeltink, nurse practitioner/hoofdtrial bureau VUmc.

Referenties

1. Wijermans PW. Het myelodysplastische syndroom: diagnostiek en risicoanalyse. *Ned Tijdsch Hematol* 2004;1:60-5.
2. Wijermans PW. De behandeling van het myelodysplastische syndroom. *Ned Tijdsch Hematol* 2004;1:113-20.

Ontvangen 19 juli 2004, geaccepteerd 27 september 2004.

Correspondentieadres

Dr. A.A. van de Loosdrecht,
internist-hematoloog

VU medisch Centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel: 020-4442604
Fax: 020-4442601
E-mail: a.vandeloosdrecht@vumc.nl

Mw. drs. M. Oosterveld,
internist-hematoloog

Universitair medisch Centrum St. Radboud
Afdeling Hematologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel: 024-3614762
E-mail: m.oosterveld@hemat.umcn.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.