

Achtergronden bij de richtlijn Primaire Myelofibrose 2019

Background with the guideline Primary Myelofibrosis 2019

dr. P.A.W. te Boekhorst¹, dr. N.P.M. Schaap², dr. M.J. Wondergem³, dr. S. Kersting⁴, dr. R.A.P. Raymakers⁵
namens de CML-MPN werkgroep

SAMENVATTING

Recentelijk zijn de richtlijnen diagnostiek en behandeling van de myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) essentiële trombocytose (ET), polycythemie vera (PV) en primaire myelofibrose (PMF) verschenen, gebaseerd op de WHO 2016. De veranderingen van de richtlijn worden per ziektebeeld in drie artikelen toegelicht. In dit derde deel worden de belangrijkste wijzigingen in de richtlijn PMF met betrekking tot diagnostiek en behandeling toegelicht.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:230-9)

SUMMARY

Recently, the updated Dutch guidelines for diagnosis and treatment of the myeloproliferative neoplasms (MPN) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF) were published. In this last of three publications we will focus on updated issues in diagnosing and treating PMF patients.

INLEIDING

De Nederlandse richtlijn Primaire Myelofibrose (PMF), als onderdeel van de richtlijnen myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), dateerde uit 2014 en was daarmee aan revisie toe. Niet alleen zijn met de laatste WHO-classificatie (2016) de diagnostische criteria gewijzigd, ook zijn er nieuwe risicoclassificaties die behulpzaam zijn bij het identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie.¹ Ook internationaal zijn er gereviseerde

richtlijnen verschenen. De belangrijkste internationale richtlijn is afkomstig van het 'European LeukemiaNet' (ELN) en werd gepubliceerd in 2018.² Aan deze richtlijn werkten diverse internationale experts mee. De Nederlandse richtlijn heeft zo veel mogelijk gebruikgemaakt van deze expertise en sluit daarmee zo veel mogelijk aan op de internationale inzichten. De richtlijn PMF werd geautoriseerd op 09-01-2019 en de definitieve en volledige tekst is terug te vinden via de navolgende link: <https://www.hematologienederland.nl/node/1168>.

¹internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc,

³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis,

⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst, afdeling Hematologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 DR Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: p.teboekhorst@erasmusmc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: dr. P.A.W. te Boekhorst: adviesraden Novartis en Celgene; dr. S. Kersting: adviesraden Novartis, AbbVie en Janssen, onderzoeksgelden Roche, AbbVie en Novartis; dr. R. Raymakers: adviesraad Novartis, sprekersgeld Novartis; dr. N.P.M. Schaap: adviesraden Novartis en Celgene; prof. dr. H.C. Schouten: adviesraden Novartis en Sanofi; dr. P. Westerweel: adviesraad Novartis, onderzoeksgelden Novartis; dr. M. Wondergem: adviesraden Novartis en Sanofi, sprekersgelden Novartis en Gilead; prof. dr. S. Zweegman: adviesraden Celgene, Takeda en Janssen, onderzoeksgelden Celgene, Takeda, Janssen en Amgen.

Trefwoorden: myeloproliferatieve neoplasieën, pre-fibrotische myelofibrose, primaire myelofibrose, richtlijnen

Keywords: guidelines, myeloproliferative neoplasms, pre-fibrotic myelofibrosis, primary myelofibrosis

ONTVANGEN 29 MEI 2019, GEACCEPTTEERD 3 JUNI 2019.

TABEL 1. Diagnostische criteria pre-PMF WHO 2016.¹**'Major' criteria**

1. Megakaryocytaire proliferatie en atypie, zonder reticuline fibrose >graad 1, met toegenomen celrijckdom van het beenmerg (gecorrigeerd voor de leeftijd), granulocytaire proliferatie, en vaak verminderde erytropoëse
2. Niet voldoen aan WHO-criteria voor PV, ET, *BCR-ABL1*⁺-CML, MDS of andere myeloïde neoplasie
3. Aantonen van een *JAK2*-, *CALR*- of *MPL*-mutatie of indien deze mutaties niet aantoonbaar zijn een andere klonale marker* of afwezig zijn van reactieve oorzaken voor beenmergfibrose**

'Minor' criterium (laboratoriumafwijkingen bij twee opeenvolgende metingen bepaald)

- Anemie niet verklaard door andere oorzaken
- Leukocytose $\geq 11 \times 10^9/l$
- Palpabele splenomegalie
- LDH boven de normaalwaarde

Diagnose pre-PMF

- Drie 'major' criteria in combinatie met minimaal één 'minor' criterium

* In de afwezigheid van de drie klonale markers, kan het bepalen van andere somatische mutaties behulpzaam zijn bij het aantonen van klonaliteit (bijvoorbeeld: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, enz.).

** Beenmergfibrose secundair aan infectie, auto-immuunaandoening, chronisch inflammatoire aandoening, 'hairy cell'-leukemie of ander lymfatische neoplasie, gemetastaseerde ziekte of toxische beenmergafwijkingen.

DIAGNOSTIEK

De in 2016 herziene WHO-classificatie maakt bij de diagnose myelofibrose onderscheid tussen pre-fibrotische myelofibrose en de 'overt' myelofibrose. De diagnostische criteria om tot deze diagnoses te komen zijn weergegeven in *Tabel 1* en 2.¹ Hierbij is naast onderzoek van het bloedbeeld en beenmergdiagnostiek ook moleculair onderzoek noodzakelijk om moleculaire 'driver'-mutaties aan te tonen (*JAK2*, *CALR* of *MPL*). Ook dient altijd chronische myeloïde leukemie (CML) te worden uitgesloten door het bepalen van een *BCR/ABL*-mutatie, ook in geval van de aanwezigheid van een 'driver'-mutatie.² Indien geïndiceerd kunnen additionele mutaties worden bepaald. Met behulp van de vernieuwde diagnostische criteria kan onderscheid worden gemaakt tussen de diagnoses essentiële trombocytose (ET) en pre-fibrotische myelofibrose. Het belang van een onderscheid tussen deze twee diagnoses is vooral het verschil in progressie naar het 'overt' stadium van myelofibrose, en daarmee de prognose, waarbij de risico's op overgang bij pre-MF groter zijn. Indien bij bloedonderzoek al een moleculaire 'driver'-mutatie (*JAK2*-, *CALR*-, *MPL*-mutatie) is gevonden bij een bekende een geïsoleerde trombocytose passend bij ET zonder indicatie voor het starten van cytoreductieve therapie, kan naar mening van de werkgroep worden overwogen het beenmergonderzoek uit te stellen. Dit, omdat het voortijdig stellen van de diagnose

pre-PMF geen directe therapeutische consequenties heeft. Aangezien het risico op trombotische complicaties bij PMF net als bij polycythemia vera (PV) en ET mede afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren, dienen deze bij diagnose te worden bepaald.³ Verworven von-Willebrandziekte (VvWD) type II kan voorkomen bij extreme trombocytose, maar ook bij lagere trombocytentaallen ($< 1.000 \times 10^9/l$).⁴ Een verminderde ratio van von-Willebrand-ristocetineactiviteit ten opzichte van von-Willebrand-antigeen is daarbij het meest voorspellend.⁵ De werkgroep adviseert daarom in geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien ingrepen met hoog bloedingsrisico worden verricht VvWD uit te sluiten. Indien VvWD wordt aangetoond, zijn trombocytenuitremmers gecontra-indiceerd en behoort cytoreductieve therapie te worden gestart, zeker voorafgaand aan een ingreep (beenmergpunctie) of geplande operatie. Bij het verdwijnen van VvWD kan trombocytenuitremming worden hervat. Bij cytoreductie op deze indicatie wordt gestreefd naar normalisering van het trombocytentaal waarbij de VvWD verdwijnt.

Daarnaast hebben patiënten met PMF vaak, meer nog dan bij ET en PV, klachten die de kwaliteit van leven beïnvloeden, zoals vermoeidheid, concentratiezwakte, nachtelijk transpireren en botpijn. Dit kan bij diagnose en follow-up worden vastgelegd met de MPN-SAF-vragenlijst.⁶

TABEL 2. Diagnostische criteria 'overte' PMF WHO 2016.¹**'Major' criteria**

1. Megakaryocytaire proliferatie en atypie, met reticuline en/of collageenfibrose graad 2 of 3
2. Niet voldoen aan WHO-criteria voor PV, ET, *BCR-ABL1*⁺-CML, MDS of andere myeloïde neoplasie
3. Aantonen van een *JAK2*-, *CALR*- of *MPL*-mutatie of indien deze mutaties niet aantoonbaar zijn een andere klonale marker* of afwezig zijn van reactieve oorzaken voor beenmergfibrose**

'Minor' criterium (laboratoriumafwijkingen bij twee opeenvolgende metingen bepaald)

- Anemie niet verklaard door andere oorzaken
- Leukocytose $\geq 11 \times 10^9/l$
- Palpabele splenomegalie
- LDH boven de normaalwaarde
- Leuko-erytroblastair bloedbeeld

Diagnose 'overte' PMF

- Drie 'major' criteria in combinatie met minimaal één 'minor' criterium

* In de afwezigheid van de drie klonale markers, kan het bepalen van andere somatische mutaties behulpzaam zijn bij het aantonen van klonaliteit (bijvoorbeeld: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, enz.)

** Beenmergfibrose secundair aan infectie, auto-immuunaandoening, chronisch inflammatoire aandoening, 'hairy cell'-leukemie of ander lymfatische neoplasie, gemetastaseerde ziekte of toxische beenmergafwijkingen

Bij PMF is er vaker (84%) en pre-MF (64%) een splenomegalie dan bij patiënten met ET en PV. Omdat de prognose en symptomatologie van post-PV-MF en post-ET-MF gelijk zijn aan die van PMF, is het raadzaam om progressie naar MF vast te stellen. In de WHO 2016 worden geen aparte diagnostische criteria voor deze diagnoses geformuleerd. Deze zijn echter zowel in de WHO 2008 als ook door de 'International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment' (IWG-MRT) vastgesteld.^{7,8} De diagnostische criteria om tot de diagnose post-ET- of post-PV-MF te komen zijn weergegeven in *Tabel 3* en *4* op pagina 233.

RISICO-INDELING, BEHANDELINDICATIES EN BEHANDELING

De 'overall survival' (OS) van patiënten met MF is beperkt, mediaan ongeveer zeven jaar.⁹ Indien de aanwezigheid van negatief prognostische risicofactoren een zeer beperkte OS laat zien, kunnen deze patiënten in aanmerking komen voor een curatieve behandeling door middel van een allogene stamceltransplantatie. Uiteraard dienen de geschiktheids-criteria voor een dergelijke behandeling hierbij mede te worden overwogen. Indien geen reden of mogelijkheid bestaat om deze behandeling aan te bieden, zal de behandeling bestaan uit het terugdringen van het risico op trombo-embolische complicaties en het bestrijden van ziekte-gerelateerde klach-

ten zoals jeuk, vermoeidheid, nachtzweeten, concentratiestoornissen en symptomatische splenomegalie. Bij de nieuw gediagnosticeerde, jongere patiënt en gedurende de follow-up zullen deze behandelmodaliteiten steeds moeten worden overwogen. Het risico op transformatie naar acute leukemie wordt behoudens door een allogene stamceltransplantatie niet beïnvloed met de huidige beschikbare medicamenteuze behandel mogelijkheden.

RISICO-INDELING

Gezien het belang van het inschatten van prognose en eventueel het identificeren van kandidaten voor allogene stamceltransplantatie, zijn diverse risicoscores ontwikkeld. Voor het inschatten van de OS kan gebruik worden gemaakt van de 'Dynamic International Prognostic Scoring System Plus' (DIPSS Plus).¹⁰ De parameters om deze score te kunnen berekenen en de daaruit voortkomende en mediane OS zijn weergegeven in *Tabel 5*, pagina 234. In deze risicoscore wordt de aanwezigheid van de mutaties niet meegenomen. In de recent ontwikkelde en gepubliceerde MIPSS70- en MIPSS70-Plus-risicoscores is dit wel het geval (*ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *EZH2*).¹¹ Deze scores zijn gevalideerd voor patiënten tot en met de leeftijd van 70 jaar; de categorie patiënten die mogelijk nog in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie. Indien cytogenetische afwij-

TABEL 3. Diagnostische criteria post-PV-MF.**Vereiste criteria**

1. Documentatie van voorafgaande diagnose polycythemia vera (WHO-gedefinieerd)
2. Beenmergfibrose graad 2-3

Aanvullende criteria

- Anemie of afname van flebotomiefrequentie (zonder gebruik van cytoreductieve therapie) of het staken van cytoreductieve therapie ter controle van erythrocytose
- Toename van splenomegalie gedefinieerd als een toename van palpabele splenomegalie ≥ 5 cm t.o.v. baseline of nieuw ontstane splenomegalie
- Ontwikkelen van ≥ 1 van de drie constitutionele symptomen: $>10\%$ gewichtsverlies in zes maanden, nachtzweeten, onverklaarde koorts ($>37,5^\circ\text{C}$)
- Leuko-erythroblastair bloedbeeld en traandruppelcellen

Diagnose post-PV-MF

- Twee vereiste criteria in combinatie met minimaal twee aanvullende criteria

TABEL 4. Diagnostische criteria post-ET-MF.**Vereiste criteria**

1. Documentatie van voorafgaande diagnose essentiële trombocytose (WHO-gedefinieerd)
2. Beenmergfibrose graad 2-3

Aanvullende criteria

- Anemie of $\geq 1,2$ mmol/l Hb-daling t.o.v. baseline
- Toename van splenomegalie gedefinieerd als een toename van palpabele splenomegalie ≥ 5 cm t.o.v. baseline of nieuw ontstane splenomegalie
- Ontwikkelen van ≥ 1 van de drie constitutionele symptomen: $>10\%$ gewichtsverlies in zes maanden, nachtzweeten, onverklaarde koorts ($>37,5^\circ\text{C}$)
- Verhoogd LDH ($>$ normaalwaarde)
- Leuko-erythroblastair bloedbeeld

Diagnose post-PV-MF

- Twee vereiste criteria in combinatie met minimaal twee aanvullende criteria

kingen zijn bepaald, kunnen deze ook in de score worden meegenomen: MIPSS70-Plus (zie ook Tabel 6 en 7).

Deze scoresystemen zijn overigens niet gevalideerd voor de patiëntencategorie die ruxolitinib gebruiken of hebben gebruikt. Alhoewel de meeste scoresystemen zijn gevalideerd voor PMF, worden deze in de praktijk ook gebruikt voor post-ET-MF en post-PV-MF.

Er is een onderzoek waarbij de prognostische scoresystemen IPSS/DIPSS en DIPSS-Plus werden toegepast bij zowel PMF

als post-ET- en post-PV-MF. De overleving was niet significant verschillend tussen deze groepen.^{1,2}

BEHANDELING**ALGEMEEN**

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties is trombocytenuitremming in principe bij alle patiënten geïndiceerd, tenzij sprake is van trombocytopenie.³ In geval van klinische bloedingsneiging en/of VvWD (activi-

TABEL 5. 'Dynamic International Prognostic Scoring System Plus' (DIPSS-Plus).

Parameter		Score
• Leeftijd >65 jaar		1
• Constitutionele symptomen		1
• Hb <6,2 mmol/l		1
• Leukocytose >25 x 10 ⁹ /l		1
• Blasten perifeer bloed ≥1%		1
• Trombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l)		1
• Cytogenetica: complex, +8, -7/7q-, i(17q),5/5q-,12p-, inv(3), of 11q23 'rearrangement'		1
• Erytrocytentransfusieafhankelijkheid		1
Risico-indeling DIPSS-Plus	Risicofactoren	Mediane 'overall survival' (maanden)
Laag	0	185
Intermediair-1	1	78
Intermediair-2	2-3	35
Hoog	≥4	16

teit <30%) is het raadzaam eerst met cytoreductieve therapie het trombocytengetal te normaliseren voordat aggregatierepressoren worden gestart. Indien de patiënt om andere redenen een verhoogd risico op bloedingen heeft, moet dit worden afgewogen tegen het risico op trombose. In het verleden zijn diverse risicofactoren op het krijgen van trombo-embolische complicaties bij MPN-patiënten beschreven, waarbij het retrospectieve karakter van de verschillende onderzoeken de interpretatie daarvan bemoeilijkt.

Allogene stamceltransplantatie kan worden overwogen indien sprake is van een slecht risicoprofiel op basis van de daartoe gevalideerde prognostische scores (MIPSS70- en MIPSS70-Plus). De indicatie is mede afhankelijk van leeftijd en comorbiditeit.

SPECIFIEK

Indicatie voor allogene stamceltransplantatie

Allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) blijft vooralsnog de enige curatieve behandelmogelijkheid, echter met een transplantatie-gerelateerde mortaliteit van 30-40%, naast een relapsrisico en morbiditeit door 'graft-versus-host disease' (GvHD).^{13,14} De remissiepercentages worden wisselend gerapporteerd, mede veroorzaakt door de verschillende responscriteria die worden gebruikt. Bij de beoordeling of een patiënt met MF in aanmerking komt voor allo-SCT dienen diverse afwegingen te worden gemaakt, zoals leeftijd, comorbiditeit en prognostisch risicoprofiel. De leeftijdsgrens en de inten-

siteit van conditioning worden lokaal in de transplantatiecentra bepaald.

Voor het inschatten van de prognose kunnen diverse score-systemen worden gebruikt. Recentelijk zijn twee risicoscore-systemen gepubliceerd (MIPSS70 en MIPSS70-Plus, zie Tabel 6 en 7, pagina 235) die klinische parameters, cytogenetica en moleculaire diagnostiek integreren om tot een prognostische risico-inschatting te komen. De scoresystemen zijn ontwikkeld met als doel identificatie van kandidaten voor allo-SCT op basis van analyse van gegevens van 805 PMF-patiënten afkomstig uit twee centra. De gegevens van patiënten werden na analyse gebruikt als ontwikkel- en validatiecohorten. De MIPSS70 onderscheidt drie risicogroepen (laag, intermediair en hoog). De mediane overleving in deze groepen is respectievelijk 27,7, 7,1 en 2,3 jaar. De MIPSS70-Plus-score onderscheidt vier groepen (laag, intermediair, hoog en zeer hoog) met de daarbij behorende OS van respectievelijk 20,0, 6,3, 3,9 en 1,7 jaar (zie Tabel 6 en 7).¹¹ Alhoewel deze scoresystemen in een niet-dynamisch model zijn ontwikkeld, werd ter validatie wel een dynamisch cohort gebruikt. Deze scoresystemen kunnen derhalve wel als dynamisch model worden gebruikt.

De werkgroep adviseert bij MF-patiënten die in de MIPSS70 in de hoogrisicocategorie vallen en MF-patiënten die in de MIPSS70-Plus in de hoog- of zeerhoogrisicogroep vallen, allo-SCT te overwegen. Het stellen van de indicatie kan daarbij worden losgezien van de 'timing' van een allo-SCT.

TABEL 6. MIPSS70, prognostische score met incorporatie van de moleculaire diagnostiek.

Parameter	Score
• Constitutionele symptomen	1
• Hb <6,2 mmol/l	1
• Leukocytose >25 x 10 ⁹ /l	2
• Blasten perifeer bloed ≥2%	1
• Trombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l)	2
• Beenmergfibrose graad 2 of graad 3	1
• Hoog moleculair risico: 1 HMR-afwijking*	1
• Twee of meer HMR-mutaties*	2
• Afwezigheid CALR-type 1-mutatie	1

*ASXL1, SRSF2, IDH1/2, EZH2

Risico-indeling MIPSS70	Score	Mediane 'overall survival' (jaren)
Laag	0-1	27,7
Intermediair	2-4	7,1
Hoog	>5	2,3

Ten aanzien van behandeling met een JAK2-remmer voorafgaand aan allo-SCT zijn vooralsnog weinig gegevens beschikbaar. Het behandelen van MF-patiënten met een JAK2-remmer voorafgaand aan een allo-SCT zou in theorie gunstig kunnen zijn met betrekking tot de transplantatieuitkomsten. Hierbij kan worden gedacht aan vermindering van splenomegalie, verbeterde klinische conditie en een mogelijk effect op GvHD. Toekomstige onderzoeken zullen moeten aantonen of dit zinvol is of niet.

Indicatie voor cytoreductieve therapie pre-PMF

Patiënten met pre-PMF hebben vaak een beeld lijkend op ET. Het tromboserisico is bij beide ziekte-entiteiten verhoogd. Er zijn geen prognostische scores die het tromboserisico bij pre-PMF kunnen voorspellen; de bij ET gebruikte 'International Prognostic Score of Thrombosis' (IPSET) is niet gevalideerd voor gebruik bij pre-PMF.¹⁵ Naar analogie van het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties bij ET kunnen voor het starten van cytoreductieve therapie de indicaties worden overwogen zoals beschreven in de richtlijn Diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose.¹⁶ Hierbij vormt het optreden of aanwezig zijn van eerdere trombo-embolische complicaties een goede indicatie. Leeftijd en leukocytose kunnen als relatieve indicaties worden beschouwd. Het doel van de therapie is het verminderen van het risico op (nieuwe) trombo-embolische complicaties

door het bereiken van een normaal aantal trombocytten.³ Soms is cytoreductie echter niet mogelijk door reeds bestaande anemie. VvWD is zeldzaam bij pre-PMF. Om het risico op bloedingen te verkleinen, dient cytoreductieve therapie te worden overwogen bij patiënten met VvWD, zeker bij een geplande ingreep. Om het bloedingsrisico te verkleinen is volledige normalisatie van het trombocytenaantal niet per se noodzakelijk, zolang de ristocetineactiviteit normaliseert. Ook pre-PMF-gerelateerde symptomen of symptomatische splenomegalie kunnen een indicatie zijn voor cytoreductieve therapie, mits de cytopenie dit toelaat.

Leukocytose is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van trombo-embolische complicaties bij PV. Naar analogie hiervan kan worden overwogen om bij leukocytose te starten met cytoreductie. Een samenvatting voor het starten van cytoreductieve therapie is weergegeven in Tabel 8.

PMF

Voor patiënten met DIPSS-Plus laag- of intermediair-1-risico-PMF is geen behandeling die het ziektebeloop kan beïnvloeden. Behandeling is daarom alleen geïndiceerd indien er klachten zijn (constitutionele symptomen of splenomegalie-gerelateerde klachten) of indien door de myeloproliferatie klachten of complicaties te verwachten zijn.³ Een samenvatting voor het starten van cytoreductieve therapie is weergegeven in Tabel 8. Hierbij worden leeftijd en leukocytose

TABEL 7. MIPSS70-Plus, prognostische score met incorporatie van moleculaire diagnostiek en cytogenetica.

Parameter	Score
• Constitutionele symptomen	1
• Hb <6,2 mmol/l	1
• Blasten perifeer bloed ≥2%	1
• Hoog moleculair risico: 1 HMR-afwijking*	1
• Twee of meer HMR-mutaties*	2
• Afwezigheid CALR-type 1-mutatie	2
• 'Unfavourable' karyotype**	3

* ASXL1, SRSF2, IDH1/2, EZH2
 ** Ieder afwijkend karyotype, behalve 20q-, 13q-, +9 chromosoom 1-translocatie/duplicatie, -y of geslacht chromosoomafwijking anders dan -y

Risico-indeling MIPSS70-Plus	Score	Mediane 'overall survival' (jaren)
Laag	0-2	20
Intermediair	3	6,3
Hoog	4-6	3,9
Zeer hoog	>7	1,7

als relatieve risicofactoren beschouwd gezien het ontbreken van 'evidence-based' onderbouwing. De Nederlandse richtlijn blijft hiermee in overeenstemming met de ELN-richtlijn. Behandel mogelijkheden zijn weergegeven in Tabel 9, pagina 237.

Bij DIPSS-Plus laag- of intermediair-risico-PMF met splenomegalie is hydroxycarbamide een goede behandelmogelijkheid, tenzij er symptomatologie is die ruxolitinib-behandeling rechtvaardigt. Ook interferon kan effectief zijn in geval van een myeloproliferatief beeld, maar is minder geschikt om te gebruiken bij een gevorderd stadium van PMF.¹⁷ Interferon heeft over het algemeen geen effect op splenomegalie. Bij

DIPSS-Plus intermediair-2- of hoogrisico-PMF is ruxolitinib eerste keus bij splenomegalie. Bij deze patiënten zijn er aanwijzingen dat ruxolitinib een verbetering in OS kan bewerkstelligen. Dit is bepaald door extrapolatie van overlevingsgegevens verkregen via prospectieve onderzoeken waarbij de powerberekening er overigens niet op was gebaseerd om een overlevingsvoordeel aan te tonen. Splenectomie is een mogelijkheid als patiënten resistent of intolerant zijn tegen de medicamenteuze behandelingen.³ Verricht splenectomie zo mogelijk voordat het trombocytenaantal <50 x 10⁹/l vanwege bloedingsrisico bij operatie. Miltbestraling is ook een mogelijkheid bij mechanische bezwaren van splenomegalie.

TABEL 8. Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandel doel (pre-)PMF.

- (Doorgemaakte) trombo-embolische complicatie, streef naar trombocytenwaarde <400 x 10⁹/l
- Verworven von-Willebrand-ziekte (VvWD), streef naar verlagen trombocyten en/of remissie VvWD
- Symptomatische splenomegalie
- PMF-gerelateerde symptomen

Overweeg cytoreductie:

- Leeftijd >60 jaar, streef naar trombocytenwaarde <400 x 10⁹/l
- Progressieve myeloproliferatie (leukocyten >25 x 10⁹/l), streef naar leukocyten <15 x 10⁹/l

TABEL 9. Behandel mogelijkheden bij (pre-)PMF.**Eerste lijn**

- **Alle indicaties:** hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal
- **Indien alleen trombocytose of leukocytose:** gepegyleerd interferon α -2a (Pegasys®), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
- **Indien PMF-gerelateerde symptomen:** ruxolitinib, startdosering 2 dd 20 mg, afhankelijk van trombocytenwaarde startdosering aanpassen

Tweede lijn

- **Indien splenomegalie of PMF-gerelateerde symptomen:** startdosering 2 dd 20 mg, afhankelijk van trombocytenwaarde startdosering aanpassen; aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in *Tabel 8*
- Hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal
- Gepegyleerd interferon α -2a (Pegasys®), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
- Combinatie van behandelingen
- **Indien alleen trombocytose:** anagrelide, startdosering 2 dd 0,5 mg, iedere week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocytenaantal, maximale dosis 10 mg/dag en 2,5 mg/gift
- **Indien met name anemie en splenomegalie:** lenalidomide, monotherapie of in combinatie met corticosteroiden (bijvoorbeeld lenalidomide 1 dd 10-15 mg + prednison 3 maanden 1 dd 20 mg, daarna 1 dd 10 mg)

Overige mogelijkheden

- Splenectomie
- Miltbestraling

Gezien de hoge kans op pancytopenie moet worden gekozen voor een lage fractiedosis. De mediane responsduur is ongeveer zes maanden. Gezien de lage frequentie van zowel splenectomie als miltbestraling bij PMF, het ontbreken van een eenduidige indicatie en hoge kans op complicaties of pancytopenie is overleg met een consulterend behandelcentrum aanbevolen.

Behandeling van PMF-geassocieerde anemie is mogelijk met erytropoëtine, danazol, corticosteroiden en immuunmodu-

lerende geneesmiddelen (IMiD's). Bij de keuze voor een specifieke behandeling dienen de toxiciteit van de behandeling en individuele patiëntkenmerken te worden meegewogen.³ De kans op een respons met erytropoëtine is bij een laag serum erytropoëtine ongeveer 50%; bij een normaal serum erytropoëtine veel lager.¹⁸ Risico van behandeling is verergering van splenomegalie. Behandeling met danazol geeft bij ongeveer 30% respons na 3-6 maanden, waarvan bij de helft een duurzame respons met 100-200 mg/dag onderhouds-

BELANGRIJKSTE WIJZIGINGEN PMF-RICHTLIJN 2018 TEN OPZICHTE VAN PMF-RICHTLIJN 2014

- 1** De MPN-classificatie van de WHO 2016 heeft de WHO 2008 vervangen ten aanzien van de diagnostische criteria. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen twee stadia: de pre-fibrotisch PMF en het 'overte' stadium.
- 2** Bij het beoordelen van de indicatie voor allogene stamceltransplantatie adviseert de werkgroep gebruik te maken van de MIPSS70 en MIPSS70-Plus. Hiervoor is aanvullende moleculaire diagnostiek nodig (*ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *EZH2*).
- 3** Ernstige ziekte-gerelateerde klachten, waaronder hevige jeuk, vormen een indicatie voor behandeling met ruxolitinib.

CML-MPN-WERKGROEP (OVERIGE LEDEN)

- Drs. F. Baboe, internist-hematoloog, Bravis Ziekenhuis, Roosendaal
- Dr. P. van Balen, internist-hematoloog, LUMC, Leiden
- Prof. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog, Admiraal de Ruijter Ziekenhuis, Goes
- Dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog, Isala, Zwolle
- Drs. F.C.J.I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog, MUMC, Maastricht
- Dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
- Dr. V. Novotny, internist-hematoloog, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn
- Dr. N. Rayman, internist-hematoloog, Franciscus-Vlietlandgroep, Schiedam
- Dr. B. van der Reijden, moleculair-bioloog, Radboudumc, Nijmegen
- Drs. B. Santbergen, internist-hematoloog, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel
- Prof. dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog, MUMC, Maastricht
- Dr. T.J.F. Snijders, internist-hematoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog, UMCG, Groningen
- Dr. N. Thielen, internist-hematoloog, Diaconessenziekenhuis, Utrecht
- Dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- Drs. T. de Waal, internist-hematoloog, Isala, Zwolle
- Dr. P. Westerweel, internist-hematoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Drs. S. Wittebol, internist-hematoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- Dr. R. van Wijk, universitair hoofddocent, UMC Utrecht, Utrecht
- Prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

behandeling.¹⁹ Bij het voorschrijven van dit middel aan vrouwen dient het risico op virilisatie te worden overwogen, alhoewel dit bij het gebruik van lagere doseringen geen probleem lijkt te zijn. Er zijn positieve resultaten bij lenalidomide, al dan niet in combinatie met corticosteroiden.²⁰

Bijzondere situaties

PMF kan worden gecompliceerd door ernstige tromboembolische complicaties. Een bijzondere complicatie is de splanchnicustrombose, die overigens ook kan voorkomen bij normale bloedwaarden. Het beleid bij een dergelijke complicatie is als bij de overige MPN's, PV en ET. Het beleid hiervan is in een eerder richtlijnartikel in dit blad gepubliceerd.^{16,21}

Aangezien MPN ook kan voorkomen bij jongere patiënten, kan zwangerschap bij deze patiëntengroep voorkomen, wat een specifiek beleid behoeft ter preventie van complicaties. De te nemen voorzorgmaatregelen zijn in het tweede deel van de MPN-richtlijnen (ET) verschenen.¹⁶

REFERENTIES

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
2. Martin-Cabrera P, et al. BCR-ABL1-positive and JAK2 V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Haematol* 2017;176:131-43.
3. Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.
4. Tiede A, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-85.
5. Rottenstreich A, et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017;41:49-54.
6. Emanuel RM, 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;30:4098-103.
7. Barosi G, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera

- and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-8.
8. Swerdlow SH, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth Edition, 2008.
 9. Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901.
 10. Gangat N, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;1;29:392-7.
 11. Guglielmelli P, et al. MIPSS70: mutation-enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;1;36:310-31.
 12. Hernández-Boluda JC, et al. Prognostic risk models for transplant decision-making in myelofibrosis. *Ann Hematol* 2018;97:813-20.
 13. Kerbauy DM, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:355-65.
 14. Kröger N, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 2015; 125:3347-50.
 15. Finazzi F, et al. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8:104.
 16. Te Boekhorst PA, et al. Achtergronden bij Essentiële Trombocytose (ET)-richtlijn 2019. *Ned Tijdschr Hematol* 2019;16:171-7.
 17. Kiladjian JJ. Current therapies and their indications for the Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; e389-96.
 18. Cervantes F, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol* 2015;94:1791-6.
 19. Hernández-Boluda JC, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2017;98:407-14.
 20. Mesa RA, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010; 116:4436-38.
 21. Te Boekhorst PA, et al. Achtergronden bij Polycythemia Vera (PV)-richtlijn 2019. *Ned Tijdschr Hematol* 2019;16:123-30.