

Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor therapie 2013

Myelodysplastic syndromes: guidelines for therapy 2013

A.A. van de Loosdrecht, G. Huls, P. Wijermans, B. Löwenberg, M. Jongen-Lavrencic, T. de Witte, J. Jansen, G.E. de Greef, P. Muus, M. van Marwijk Kooy, R. Schaafsma, T. van Maanen, W. Deenik, A. Beeker, R.E. Brouwer, M. Hoogendoorn, H.G.P. Raaijmakers, D.A. Breems, G.E. Verhoef, H.C. Schouten, P. von dem Borne, J. Kuball, B.J. Biemond, C. Eeltink, E. Vellenga en G.J. Ossenkoppele, namens de HOVON-werkgroep MDS/AML

Samenvatting

Namens de werkgroep AML/MDS van de Nederlands/Belgische Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON) is een richtlijn voor behandeling van het myelodysplastisch syndroom (MDS) opgesteld. Gezien de heterogeniteit van het ziektebeeld en de toenemende mogelijkheden van behandeling vormt adequate en volledige diagnostiek met een prognostische classificatie van MDS de basis voor therapiekeuze. In de vorige uitgave zijn de huidige richtlijnen voor diagnose en prognose besproken.

(Ned Tijdschr Hematol 2013;10:43-53)

Summary

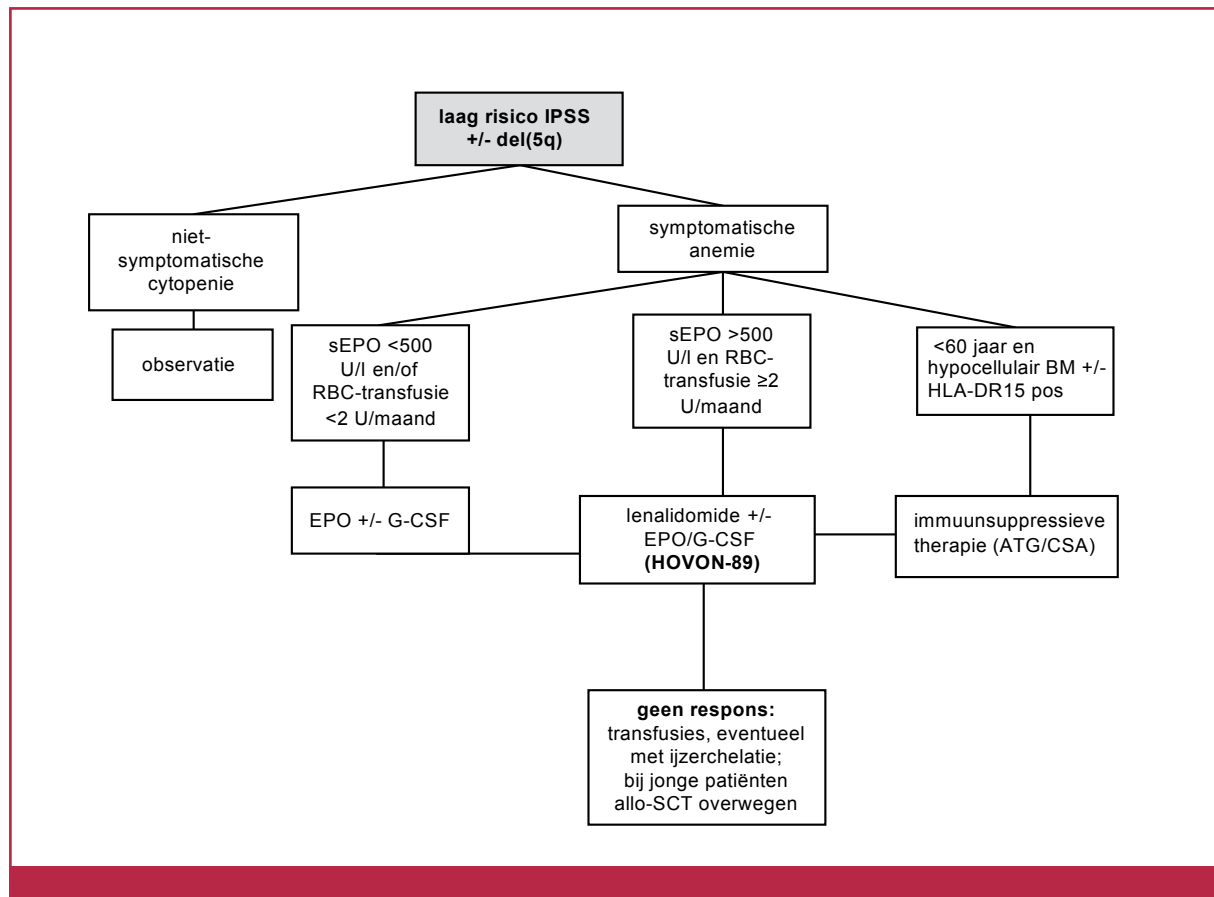
On behalf of the working party AML/MDS of the Dutch/Belgian Hemato-Oncology Foundation for Adults in The Netherlands (HOVON), we present a guideline for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). Due to the heterogeneity of MDS and the emerging role of new drugs in the treatment of MDS, an optimal and complete diagnostic and prognostic approach is warranted. In the previous issue the current guidelines for diagnosis and prognosis have been discussed.

Auteurs: dhr. prof. dr. A.A. van de Loosdrecht en dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematologen, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. dr. G. Huls, mw. dr. P. Muus en dhr. prof. dr. T. de Witte, internist-hematologen, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, dhr. dr. J. Jansen, Laboratorium Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, dhr. dr. P. Wijermans, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, dhr. prof. dr. B. Löwenberg, mw. dr. M. Jongen-Lavrencic, mw. dr. G.E. de Greef en dhr. dr. H.G.P. Raaijmakers, internist-hematologen, afdeling Hematologie, Erasmus MC, dhr. dr. M. Van Marwijk Kooy, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Isala klinieken, dhr. dr. R. Schaafsma, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, mw. dr. T. Van Maanen, internist-hematoloog, Westfries Gasthuis, mw. dr. W. Deenik, internist-hematoloog, Tergooiziekenhuizen, locatie Hilversum, dhr. drs. A. Beeker, internist-hematoloog, Spaarne Ziekenhuis, dhr. dr. R.E. Brouwer, internist-hematoloog, Reinier de Graaf Ziekenhuis, dhr. dr. M. Hoogendoorn, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, dhr. dr. D.A. Breems, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen-Stuivenberg/Middelheim, Antwerpen, België, dhr. prof. dr. G.E. Verhoef, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Gasthuisberg, Leuven, België, dhr. prof. dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. P. von dem Borne, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. J. Kuball, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, mw. C. Eeltink, specialistisch verpleegkundige, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, namens de HOVON-werkgroep MDS/AML. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, VUmc Cancer Center Amsterdam, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel: 020 444 26 04, e-mailadres: a.vandeloosdrecht@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, HOVON, myelodysplastische syndromen, richtlijn

Key words: guideline, HOVON, myelodysplastic syndromes, therapy



Figuur 1. Behandelrichtlijn 2013: laagrisico-MDS volgens het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS). MDS=myelodysplastisch syndroom, BM=beenmerg, EPO=erytropoëetine, RBC=rode bloedcel, allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, G-CSF='granulocyte colony-stimulating factor'.

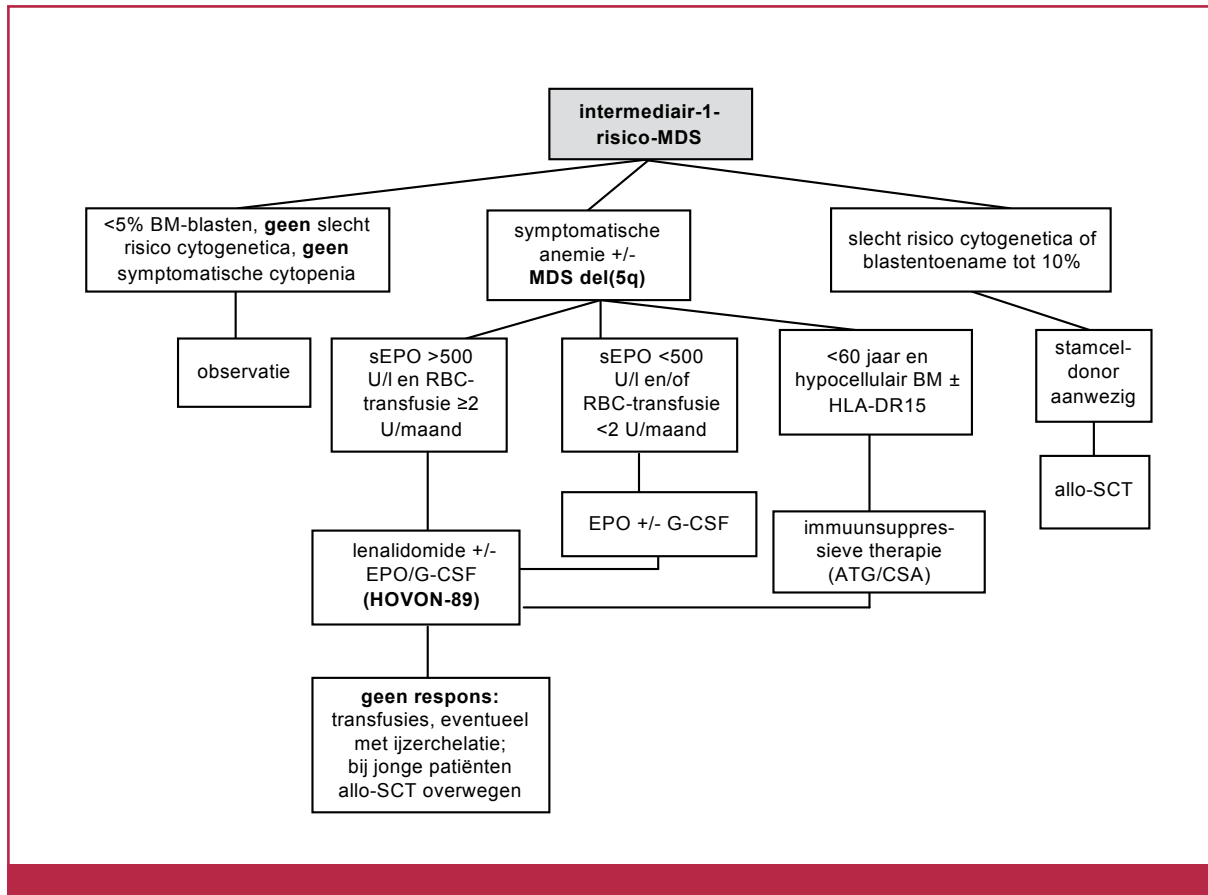
Inleiding

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is een heterogene ziekte gekenmerkt door inefficiënte hematopoëse, resulterend in cytopenieën waarbij bij een deel van de patiënten evolutie naar een acute myeloïde leukemie (AML) optreedt. De diagnose MDS wordt gesteld bij aanwezigheid van cytopenie door middel van morfologisch onderzoek van bloed en beenmerg.¹ Cytogenetisch onderzoek is, behalve bijdragend aan de diagnose, ook belangrijk voor de prognose.² De prognose van patiënten met MDS kan variëren van enkele maanden tot vele jaren.³ Dit heeft uiteraard invloed op de therapiekeuze, waarbij een keuze moet worden gemaakt uit vele modaliteiten, variërend van ondersteunende zorg tot allogene hematopoëtische (stam)celtransplantatie (allo-SCT). De behandeling van myelodysplasie is sterk in beweging door de introductie van nieuwe geneesmiddelen die aangrijpen in ziektespecifieke biologische processen. In de vorige uitgave van het Nederlands Tijdschrift voor Hemato-

logie zijn de richtlijnen besproken voor diagnostiek en prognose bij MDS.⁴ In dit artikel zullen de huidige inzichten in behandelingen worden besproken met richtlijnen voor therapeutische strategieën.

Therapie

De heterogeniteit van MDS maakt dat de behandeling van MDS een uitdaging is. De veelal oudere patiënt (gemiddelde leeftijd 74 jaar) met MDS heeft naast zijn hematologische ziekte vaak andere aan leeftijd gerelateerde ziekten. De keuze van therapie wordt, behalve door comorbiditeit, ook bepaald door andere individuele factoren, zoals sociale situatie, vitaliteit en levensfilosofie van de patiënt. Ook het risicoprofiel, weergegeven door het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS) voor MDS, geeft richting aan de therapiekeuze.⁵ De richtlijnen voor behandeling zijn derhalve ingedeeld naar risicoprofiel, gebaseerd op de huidige IPSS-classificatie. De Nederlandse richt-



Figuur 2. Behandelrichtlijn 2013: intermediair-1-risico-MDS volgens het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS). MDS=myelodysplastisch syndroom, BM=beenmerg, EPO=erytropoëetine, RBC=rode bloedcel, allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, G-CSF='granulocyte colony-stimulating factor'.

lijn volgt voor een belangrijk deel tevens de richtlijn geformuleerd door de aanbevelingen van het 'European LeukemiaNet' (ELN), die in 2013 zullen worden gepubliceerd.⁶

Laag- en intermediair-1-risico-MDS volgens IPSS

De behandeling van laag- en intermediair-1-risico-MDS-patiënten is gericht op het corrigeren van de bloedbeeldafwijkingen, met name anemie, en de daarmee samenhangende symptomen, teneinde de kwaliteit van leven van deze patiënten te verbeteren. Voor deze patiënten zijn, naast optimaal ondersteunende zorg, verschillende behandelmogelijkheden beschikbaar die kunnen worden ingezet als er een behandelindicatie is. De verschillende behandelmodaliteiten worden hieronder besproken. In de Figuren 1 en 2 worden de overwegingen voor behandelingen in een stroomdiagram weergegeven bij het laag- en intermediair-1-risico-MDS.

Therapie met erytropoëetine en granulocytenstimulerende factoren

Erytropoëetine (EPO) en granulocytenstimulerende factoren (G-CSF)

Bij een symptomatische anemie dient, voor start van bloedtransfusies, te worden overwogen de patiënt te behandelen met erytropoësestimulerende middelen (EPO) eventueel in combinatie met G-CSF (granulocytenstimulerende factor).⁷ Beide middelen remmen apoptose van hematopoëtische voorlopercellen. De beste respons van behandeling met EPO en/of G-CSF treedt op bij patiënten die nog niet of nauwelijks transfusiebehoefte zijn (<2 RBC/maand) en een lage endogene erytropoëtiënspiegel (<500 U/l) hebben.^{8,9} De geschatte kans op respons bij met EPO/G-CSF behandelde patiënten met een transfusiebehoefte <2 RBC/maand en een EPO-spiegel <500 U/l is 74%. Patiënten met of een EPO-spiegel >500 U/l of een transfusiebehoefte van >2 RBC/maand hebben een lagere responskans (23%). Patiën-

ten met een transfusiebehoefte van >2 RBC/maand en een EPO-spiegel >500 U/l hebben slechts een kans op respons van 7%. Hoewel een ondergrens van EPO van 500 U/l wordt gehanteerd, aangezien deze drempel als enige is gevalideerd in een predictief model voor respons op EPO/G-CSF, laten studies zien dat een drempel van de endogene erythropoëtine-spiegel van 200 U/l een betere inschatting van de respons op EPO +/- G-CSF voorspelt.¹⁰ In het bijzonder bij het refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS)-subtype is aangetoond dat toevoeging van G-CSF bijdragend is.¹¹ De mediane responsduur van de behandeling met EPO +/- G-CSF is ongeveer 24 maanden. De meest gebruikte EPO's zijn erythropoëtine- α (Eprex[®]), erythropoëtine- β (NeoRecormon[®]) en het langwerkende darbepoëtine (Aranesp[®]); 30.000 IE van erythropoëtine- α en erythropoëtine- β komt overeen met 150 μ g darbepoëtine. De startdosering is 30.000 IE s.c. 1 x/week of equivalente dosering 150 μ g darbepoëtine/week (of 300 μ g/2 weken of 500 μ g/3 weken). Indien na 6 weken het hemoglobine (Hb)-gehalte niet stijgt met ten minste 0,6 mmol/l, wordt de dosering verhoogd tot 60.000 IE erythropoëtine- α /erythropoëtine- β of 300 μ g darbepoëtine. Indien na nog eens 6 weken geen stijging in het Hb-gehalte is bereikt, dan kan worden gestart met G-CSF (filgrastim); 300 μ g 1-3 x/week op geleide van het leukocytenaantal. Indien het leukocytenaantal boven $30 \times 10^9/l$ stijgt, wordt kortdurend gestopt en kan G-CSF worden herstart met een dosisreductie van 50% na normalisering van het leukocytenaantal. Indien na 3 maanden geen stijging in het Hb-gehalte is vastgesteld, is verdere behandeling met EPO/G-CSF niet zinvol. De behandeling met groeifactoren leidt bij responderende patiënten tot een overlevingsvoordeel en verbetering van kwaliteit van leven.¹¹⁻¹³ Een versnelde progressie van MDS naar AML, ten gevolge van gebruik van deze groeifactoren, is in verschillende onafhankelijke studies niet geobjectiveerd.¹¹⁻¹⁴ Bij patiënten met neutropenie kan G-CSF zinvol zijn ter voorkoming van recidiverende infecties. De dosering G-CSF zal worden getitreerd van 300 μ g 1 x/dag tot 1-3 x/week op basis van het absolute neutrofielenaantal (ANC). Het doel van deze behandeling is niet het normaliseren van het aantal neutrofielen, maar het streven naar een ANC van $>0,5 \times 10^9/l$ én het voorkomen van (ernstige) infecties. Ondanks het feit dat er geen gegevens ter beschikking zijn, lijkt het gebruik van het gepegyleerde G-CSF (pegfil-

grastim; Neulasta[®]), dat bij chemotherapiegeïnduceerde neutropenie van belang is, minder rationeel bij patiënten met MDS. De farmacologische beschikbaarheid van pegfilgrastim is namelijk (omgekeerd) gerelateerd aan de aanwezigheid van neutrofiële granulocyten. Bij deze groep wordt tevens antibiotische profylaxe en snelle gerichte behandeling van ernstige infecties geadviseerd.

Trombopenie en trombopoëtine

Trombocytentransfusies in geval van trombopenie zijn alleen geïndiceerd tijdens acute bloedingsepisoden of profylactisch bij diagnostische invasieve of chirurgische ingrepen. Het standaard toedienen van trombocytenconcentraten bij patiënten met een trombopenie ($<10 \times 10^9/l$) zonder bloedingen leidt tot antistofvorming tegen plaatjes en is derhalve niet geïndiceerd. Het gebruik van tranexaminezuur ter preventie van slijmvliesbloedingen is van additioneel belang, maar is nimmer gevalideerd. Het handhaven van een hematocrietgehalte boven 30% lijkt bloedingen bij trombopenie te verminderen. Het gebruik van trombopoëtine (TPO) bij patiënten met trombopenie wordt momenteel onderzocht en kan vooralsnog niet als standaardtherapie worden toegepast.^{15,16}

Therapie met immuunsuppressieve en immuunmodulerende middelen

Immuunsuppressie

Immuunsuppressieve therapie, waaronder anti-thymocytenglobuline (ATG) en/of ciclosporine, lijken voornamelijk nuttig bij jongere patiënten die HLA-DR15-positief zijn.¹⁷⁻¹⁹ De waarde van alemtuzumab (anti-CD52) bij deze patiënten is niet duidelijk op dit moment. Er zijn geen aanwijzingen dat immuunsuppressieve behandeling de progressie van MDS naar AML bevordert. Patiënten met RARS en refractaire anemie met multilineaire dysplasie en ringsideroblasten (RCMD-RS) responderen meestal niet op immuunsuppressie en komen primair in aanmerking, indien er een behandelindicatie is, voor de combinatie van EPO en/of G-CSF.

Immuunmodulatie

Immuunmodulerende agentia (IMiD's), zoals thalidomide en lenalidomide, werken anti-angiogeen (onder andere via remming van 'vascular endothelial growth factor' (VEGF)-receptoren), maar ook anti-apoptotisch

door remming van de productie van TNF- α . Met thalidomide worden in kleine, niet-gerandomiseerde, fase II-studies bescheiden hematologische responsen beschreven.^{20,21} De neurologische bijwerkingen van thalidomide bleken hinderlijk, vooral bij hogere doseringen (>200 mg thalidomide per dag), met als gevolg vroegtijdig staken van de thalidomide bij een groot deel van de patiënten. Vanwege geringe effectiviteit en bijwerkingenprofiel lijkt er geen indicatie voor het gebruik van thalidomide bij MDS.

Lenalidomide

Lenalidomide is effectief gebleken, vooral bij patiënten met MDS met een geïsoleerde afwijking van het chromosoom 5 (geïsoleerde del(5q)). Het werkingsmechanisme van lenalidomide bij MDS met del(5q) berust waarschijnlijk op een toename van expressie van genen die verminderd tot expressie komen door haplo-insufficiëntie van de 'common-deleted region' (CDR) op chromosoom 5, zoals SPARC en RPS14. Door haplo-insufficiëntie van RPS14 treedt secundair p53-activatie op, met als gevolg apoptose van met name erytroïde voorlopercellen. Andere studies hebben gerapporteerd dat lenalidomide de T-celhomeostase in het beenmergmicromilieu bij MDS beïnvloedt.

Bij MDS-patiënten met del(5q) is lenalidomide een effectief geneesmiddel in een dosering van 10 mg/dag. Effectieve schema's zijn lenalidomide 10 mg/dag 1-21 (elke 4 weken) of 5 mg/dag 1-28 (elke 4 weken). In een belangrijke studie die in 2006 is gepubliceerd werd 67% van de patiënten onafhankelijk van transfusie en kreeg zelfs 44% van de patiënten een complete cytogenetische respons. In deze studie was de mediane duur tot respons 4,6 weken.^{22,23} Deze responsen houden vaak jaren aan. In een gerandomiseerde fase III-studie (MDS-004) bij transfusieafhankelijke patiënten met MDS en een del(5q) chromosomale afwijking, waarbij werd gerandomiseerd voor lenalidomide (in 2 doseringen versus placebo) konden deze resultaten worden bevestigd.²⁴ De impact van additionele cytogenetische afwijkingen naast del(5q) op respons op lenalidomide is niet eenduidig en verschilt per studie. Aanvankelijk zouden er aanwijzingen bestaan over een toename van leukemische evolutie tijdens lenalidomide-gebruik.²⁵ Nieuwe studies laten geen aanwijzingen zien dat de kans op AML-progressie is toegenomen na behandeling met lenalidomide.²⁴ In een recent Nederlands 'named patient program' (Dutch-NPP) hebben we laten zien

dat patiënten met MDS en del(5q)-afwijkingen die een hematologische respons laten zien (HI-E) en complete remissie (CR) bereiken, een verbeterde overleving hebben ten opzichte van hen die geen CR bereiken.²⁶ De toxiciteit in dit Dutch-NPP komt overeen met de gegevens uit de grotere studies. Ondanks de effectiviteit van lenalidomide bij MDS-patiënten met del(5q) is lenalidomide hiervoor nog niet geregistreerd in Nederland. Patiënten kunnen toegang krijgen tot lenalidomide door inclusie in de HOVON-89-studie (zie later). De effectiviteit van lenalidomide bij MDS-patiënten zonder del(5q) is veel geringer. Een fase II-studie liet zien dat ongeveer 26% van de patiënten transfusieonafhankelijk werd en dat ongeveer 10% van de patiënten een complete cytogenetische respons had.²⁷ Een belangrijke vraag van de HOVON-89-studie is of de effectiviteit van lenalidomide kan worden verbeterd door toevoeging van hematopoëtische groeifactoren (EPO +/- G-CSF).

HOVON-89: een fase II-studie met lenalidomide +/- EPO/G-CSF bij het laag- en intermediair-1-risico-MDS

De pleiotrope eigenschappen van lenalidomide (al dan niet gecombineerd met EPO en G-CSF) vormen de basis voor behandeling bij het laag- en intermediair-1-risico-MDS in deze studie. In-vitro-onderzoek suggereert dat lenalidomide de EPO-gevoeligheid van de dysplastische erytropoëse verhoogt. Een stijging van het Hb-gehalte en een afname van de transfusie-behoefte die hier mogelijk het gevolg van is, heeft aan de basis gelegen van de HOVON-89-studie. In deze fase II-studie wordt gerandomiseerd tussen monotherapie lenalidomide of lenalidomide met toevoeging van EPO +/- G-CSF (afhankelijk van hematologische respons) (zie ook www.hovon.nl).

Anabole steroïden

Individen met insufficiënte bloedproductie kunnen incidenteel baat hebben bij anabole steroïden. Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan worden overwogen om anabole steroïden al of niet samen met ciclosporine te starten. Indien na 3 maanden niet het gewenste effect is bereikt, moet deze behandeling worden gestopt. Men kan dan bijvoorbeeld geven: danazol 2 dd 200-400 mg in combinatie met ciclosporine 200-300 mg per dag p.o. Eventueel oxymethalon 3-4 dd 25 mg (in tegenstelling tot oxymethalon wordt danazol door de meeste verzekeringen wel vergoed).

Ondersteunende behandeling en ijzerchelatie

Ondersteunende behandeling bestaat met name uit het corrigeren van de anemie door middel van bloedtransfusies. Als meer dan 50-100 eenheden rodebloedcel (RBC)-transfusies zijn gegeven, is de kans op ijzerstapeling in vitale organen groot.²⁸⁻³⁰ Bovendien heeft een groot gedeelte van de MDS-patiënten vanwege ineffectieve erythropoëse, analoog aan congenitale hemoglobinopathiën, ook ijzerstapeling, met alle gevaren van dien. Bij patiënten met regelmatige transfusies en een ferritinegehalte boven 2.000 µg/l is het advies ijzerchelatie te geven, mits de levensverwachting van de MDS-patiënt op basis van de IPSS ten minste enige jaren (>3 jaar) betreft. Het is vooralsnog niet duidelijk of de drempel van het ferritinegehalte lager, bijvoorbeeld bij 1.000 µg/l, zou moeten liggen voor start van ijzerchelatie. Vele internationale richtlijnen zijn voorhanden die suggereren om ijzerchelatie te geven bij MDS-patiënten voor zowel lange- als kortetermijncomplicaties van ijzer. Er zijn echter geen prospectief gerandomiseerde gegevens beschikbaar dat ijzerchelatie resulteert in verbeterde overleving.^{31,32} Interessant is de observatie dat bij ongeveer 10-20% van de patiënten met MDS die ijzerchelatietherapie ontvingen, een verbetering van de hematopoëse werd waargenomen, die zelfs tot transfusieonafhankelijkheid leidde.³³ Momenteel is een groot gerandomiseerd prospectief multicentrumonderzoek gaande (TELESTO) waarin de rol van ijzerchelatie door middel van deferasirox bij het laag- en intermediair-1-risico-MDS wordt onderzocht. De resultaten zullen nog enige tijd op zich laten wachten.

Intermediair-2- en hoogrisico-MDS volgens IPSS

Bij het hoogrisico-MDS is het doel van de behandeling de afwijkende kloon te eradiceren of proberen zo lang mogelijk te onderdrukken. In *Figuur 3* wordt in een stroomdiagram de therapeutische richtlijn weergegeven.

Intensieve chemotherapie

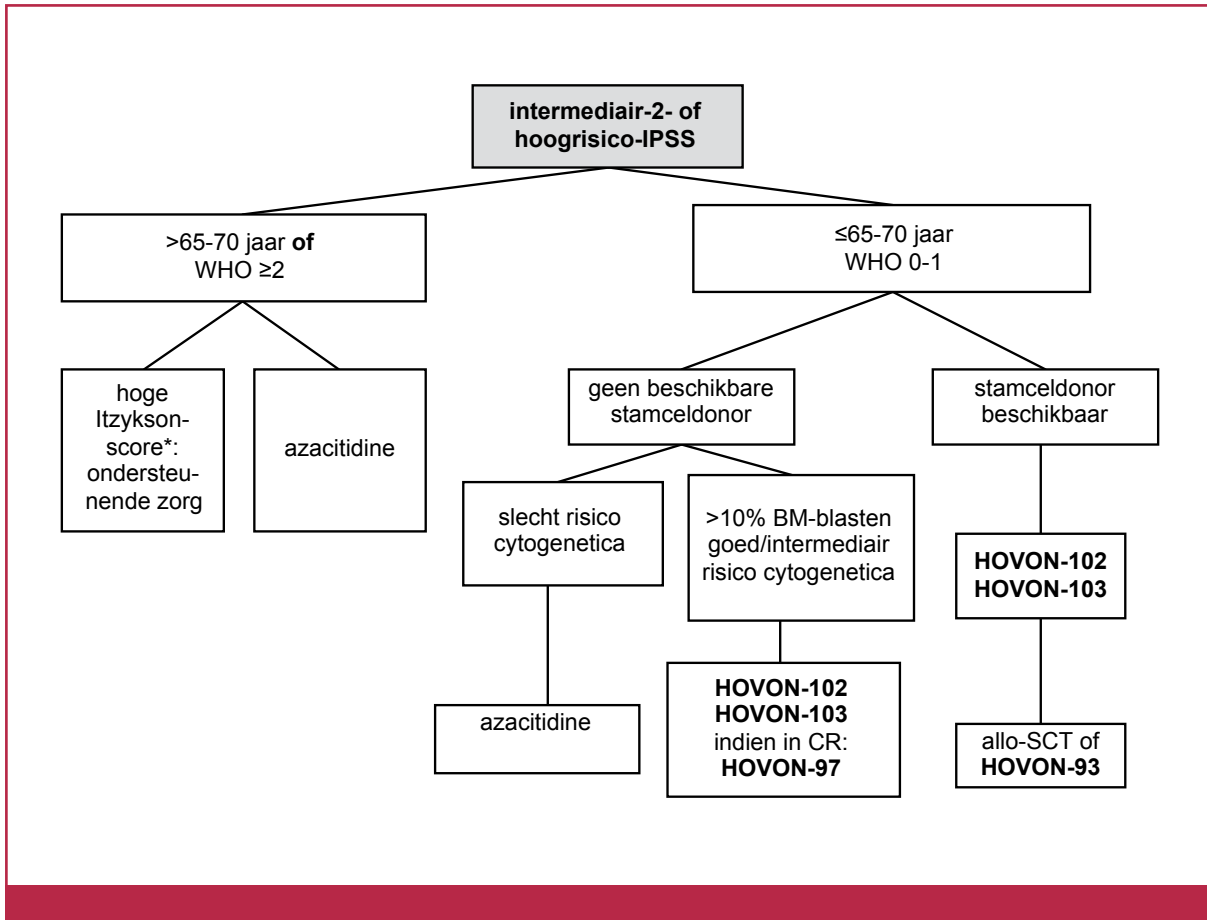
De enige curatieve therapie voor MDS is intensieve chemotherapie, gevolgd door allogene hematopoëtische (stam)celtransplantatie (allo-SCT).³⁴⁻³⁷ Deze intensieve therapie is identiek aan de behandelingschema's zoals die bij AML worden gegeven. Intensieve therapie gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit en morta-

liteit, zodat een goede individuele afweging over de keuze van therapie bij iedere MDS-patiënt dient te worden gemaakt.³⁸ Met op AML gebaseerde intensieve chemotherapie wordt een CR bereikt bij 40-60% van de MDS-patiënten. Omdat de kans op persisterende aplasie bij MDS na een intensieve chemokuur aanzienlijk is, is het verstandig vroegtijdig naar een allogene donor in de familie of in donorbestanden te zoeken. Leeftijd, 'performance status' en karyotype zijn de belangrijke prognostische factoren. Over het algemeen lijkt het CR-percentages en de remissieduur bij MDS korter dan na vergelijkbare behandeling bij primaire (de-novo-)AML. De tweejaars overleving is 30-50% bij patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie gevolgd door allo-SCT.

In Nederland wordt geadviseerd om patiënten met een intermediair-2- en hoogrisico-MDS, gedefinieerd als IPSS $\geq 1,5$, te behandelen in studieverband volgens de vigerende intensieve AML/MDS-chemotherapieprotocollen (HOVON-102 (≤ 65 jaar) en HOVON-103 (>65jaar)). Patiënten <65 jaar moeten worden geconsolideerd met een allo-SCT en patiënten >65 jaar kunnen na inductiechemotherapie, in complete remissie, worden geïncubeerd in de HOVON-93-studie (randomisatie tussen observatie en consolidatie door middel van een allo-SCT; zie www.hovon.nl). De waarde van autologe stamceltransplantatie bij hoogrisico-MDS is uiterst beperkt.³⁴ Of een recidief na 2 intensieve chemokuren kan worden voorkomen of worden uitgesteld met een onderhoudsbehandeling met azacitidine is vooralsnog onduidelijk en vormt de onderzoeksvraag van de HOVON-97-studie (zie www.hovon.nl).

Allogene stamceltransplantatie

Allogene (stam)celtransplantatie (allo-SCT) is de enige curatieve therapie bij patiënten met MDS. Uit een Markov-analyse die een aantal jaren geleden is verricht, is gebleken dat MDS-patiënten met een relatief goede prognose (IPSS laag en intermediair-1) geen baat hebben bij een allo-SCT direct na het stellen van de diagnose, omdat de relatief hoge transplantatiegerelateerde mortaliteit niet opweegt tegen de risico's op overlijden op korte termijn aan de ziekte.³⁹ Hierbij dient te worden vermeld dat dit geen absoluut gegeven is. In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij laagrisico-MDS-patiënten met ernstige cytopenie of een niet-corrigeerbare transfusieafhankelijkheid, is



Figuur 3. Behandelrichtlijn 2013: intermediair-2- en hoogrisico-MDS volgens het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS). *Itzykson-score 4-5 (hoog) zie tekst. MDS=myelodysplastisch syndroom, BM=beenmerg, WHO='World Health Organization', allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, CR=complete remissie.

het gunstiger om snel na diagnose te transplanteren. Hoogrisico-MDS-patiënten (IPSS intermediair-2 en hoog) zijn daarentegen het meest gebaat bij transplantatie direct na het stellen van de diagnose. Het is onduidelijk of cytoreductieve therapie voor allo-SCT zinvol is. Een onderzoek van de 'European Group for Blood and Marrow Transplantation' met deze vraag is vanwege slechte inclusie vroegtijdig gesloten. Op het ogenblik loopt een soortgelijke studie in de Verenigde Staten. In de klinische praktijk is het advies om patiënten met >10% beenmergblasten eerst te behandelen met intensieve chemotherapie volgens HOVON-102 of HOVON-103, afhankelijk van de leeftijd. Bij patiënten met <10% blasten en/of (ongunstige) cytogenetische afwijkingen is de discussie ingewikkelder. Met name de Seattle-groep heeft goede resultaten gerapporteerd als deze patiënten 'up-front' allogene worden getransplanteerd na myeloablatieve conditionering. Veel MDS-patiënten hebben

echter een hogere leeftijd en voor hen is myeloablatieve conditionering niet mogelijk. Hoewel een retrospectieve analyse geen verschillen liet zien in overleving tussen MDS-patiënten die allogene waren getransplanteerd na myeloablatieve conditionering en niet-myeloablatieve conditionering, hadden toch veel van deze patiënten cytoreductieve behandeling ondergaan. Het advies is deze patiënten toch in remissie te brengen door middel van intensieve chemotherapie voorafgaand aan niet-myeloablatieve conditionering gevolgd door allo-SCT. In een Franse studie bij therapiegerelateerde MDS was de uitkomst beter voor patiënten die pretransplantatie chemotherapie kregen. Patiënten die geen CR bereikten hadden echter een slechtere prognose, hetgeen suggereert dat pretransplantatiechemotherapie selecteert voor een betere posttransplantatieuitkomst. Het gebruik van hypomethyleerende middelen voor een transplantatie is retrospectief of in enkele kleine fase II-studies on-

derzocht. De gegevens zijn nog te preliminair om hierop een gefundeerd advies te geven.

Epigenetische therapie

Epigenetica omvat klonale veranderingen in genexpressie zonder bijkomende genetische veranderingen. Dit impliceert dat epigenetische veranderingen, in tegenstelling tot bijvoorbeeld mutaties in genen, reversibel zijn. De laatste jaren zijn verschillende nieuwe mutaties gevonden bij MDS die betrokken zijn bij epigenetische veranderingen van het DNA (bijvoorbeeld *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3a*, *EZH2*, *MLL*, *ASXL1* en *UTX*).⁴⁰⁻⁴² Klinisch onderzoek heeft aangetoond (in een prospectief gerandomiseerde studie) dat behandeling met de DNA-methyltransferasremmer azacitidine resulteert in een significante levensverlenging ten opzichte van standaardbehandeling.⁴³ Hoewel epigenetica meerdere moleculaire mechanismen omvat (DNA-methylatie, histonmodificatie en RNA-interferentie), is de meeste klinische interesse gericht op DNA-methylatie.

Hypomethylerende therapie

Er zijn momenteel 2 hypomethylerende middelen (Dacogen[®], decitabine (5-aza-2-deoxycytidine) en Vidaza[®] (5-azacytidine)) met succes toegepast bij MDS. In een prospectief gerandomiseerd fase III-onderzoek met 358 patiënten met een hoog risico, waarin werd gerandomiseerd tussen behandeling met azacitidine (75 mg/m²/s.c. gedurende 7 dagen in een cyclus van 28 dagen) of conventionele behandeling, is de effectiviteit van azacitidine aangetoond.⁴³ Na een mediane follow-up van 21,1 maanden bedroeg de mediane overleving 24,5 maanden voor de azacitidine-groep versus 15,0 maanden voor de conventioneel behandelde groep. Op basis van de Kaplan-Meier-schattingen was 50,8% van de met azacitidine behandelde patiënten na 2 jaar nog in leven, terwijl dit percentage voor de conventioneel behandelde groep 26,2% bedroeg ($p < 0,0001$). Het risico op progressie naar AML was aanzienlijk lager in de epigenetisch behandelde groep. Het mediane aantal gegeven cycli azacitidine bedroeg 9, waarbij responsen meestal pas na meerdere kuren optreden. Geadviseerd wordt ten minste 6 kuren te geven alvorens te concluderen of de behandeling wel of niet effectief is.⁴⁴⁻⁴⁶ Op basis van de bovengenoemde studie is azacitidine door de 'European Medicines Agency' geregistreerd voor be-

handeling van het intermediair-2- en hoogrisico-MDS, CMML en AML met 20-30% blasten (in FAB-classificatie nog vallend onder MDS-subgroep RAEB-T). In Nederland wordt geadviseerd azacitidine als standaardbehandeling te overwegen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie. Recentelijk is aangetoond, en bevestigd in het Nederlandse NPP, dat 4 routinefactoren, gedefinieerd als de Itzykson-score (WHO- 'performance status', aanwezigheid van circulerende blasten, transfusieafhankelijkheid en cytogenetisch risico) de kans op respons en overleving op azacitidine voorspellen.^{47,48} Er wordt een score van 1 punt gegeven indien 1) WHO- 'performance' van ≥ 2 , 2) aanwezigheid van circulerende blasten, 3) transfusieafhankelijkheid van ≥ 4 U/8 weken en 4) 1 punt bij een intermediair cytogenetisch karyotype en 2 punten bij een slechtrisico-karyotype volgens IPSS. Er worden op deze wijze 3 groepen gevormd: een lage score (score = 0), een intermediaire score (score = 1-3) en een hoge Itzykson-score (score = 4-5). De waarde van deze score in het voorspellen van respons op azacitidine kon worden bevestigd in een onafhankelijk cohort. Naar aanleiding van deze studies is het aannemelijk dat patiënten met een hoge Itzykson-score geen baat zullen hebben bij azacitidine. Prospectieve studies zullen dit echter moeten bevestigen. Uit het Nederlandse NPP blijkt tevens dat het stijgen van het trombocytenaantal na 1 behandeling met azacitidine ook een goede voorspeller van de respons op azacitidine is.⁴⁸ Bij patiënten met een hoog leukocytenaantal voor start van azacitidine ($> 20 \times 10^9/l$) lijkt de kans op respons beperkter. Met decitabine zijn de responspercentages nagenoeg gelijk, maar in 2 gerandomiseerde studies is geen significant overlevingsvoordeel gezien ten opzichte van conventionele behandeling.^{49,50} De verschillen in uitkomsten van klinische studies tussen azacitidine en decitabine zouden te maken kunnen hebben met studieopzet, maar mogelijk ook met het feit dat azacitidine wordt ingebouwd in DNA en RNA, terwijl decitabine alleen wordt ingebouwd in DNA. Decitabine is in Nederland geregistreerd voor patiënten > 65 jaar met AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

Histondeacetylerende therapie

Naast DNA-hypomethylatie is ook histondeacetylatie een manier om 'silencing' van genen op te heffen. Meerdere histondeacetylaseremmers (HDAC-remmers),

zoals valproïnezuur, natriumbutyraat en vorinostat worden momenteel uitgetest. De waarde van deze middelen bij MDS moet nog worden vastgesteld. Combinaties van epigenetische middelen al of niet met andere geneesmiddelen zijn onderwerp van vele fase I/II-studies die momenteel wereldwijd worden uitgevoerd.

De integrale benadering van de oudere patiënt met MDS

Oudere patiënten met MDS vormen een heterogene en kwetsbare groep. De oorzaak hiervan wordt gevormd door het samengaan van ziekten (multimorbiditeit), beperking van orgaanfuncties, functionele beperkingen, eventueel cognitieve stoornissen en verschillende psychosociale omstandigheden.^{51,52} Er is weinig voor nodig om het complexe evenwicht, dat door talloze compensatiemechanismen in stand wordt gehouden, te verstoren. Hoewel de klinische relevantie van het begrip 'frailty' voor een ieder duidelijk is, bestaan er geen criteria om een persoon als 'frail' te mogen classificeren. Daarbij komt dat 'frailty' niet een statisch maar een dynamisch begrip is. Evenwel valt de prognose van de groep ouderen wel te beïnvloeden door het voorkomen of tijdig herkennen van een verstoring van de balans. Wanneer sprake is van meerdere stoornissen of ziekten, dan dienen de behandelingen op elkaar te zijn afgestemd. Dit is een reden voor integrale benadering waarin de multidisciplinaire zorg is gericht op het totaal van lichamelijke, psychische en sociale implicaties. De werkgroep adviseert dan ook dat met name bij de oudere patiënt met MDS de specialistische verpleegkundige als coördinator van de multidisciplinaire zorg nauw wordt betrokken bij het zorgtraject.

Conclusie

In de huidige richtlijnen geformuleerd door de werkgroep AML/MDS van HOVON wordt benadrukt dat inzicht in de prognostische factoren, zoals besproken in de richtlijnen voor diagnostiek en prognose van MDS, van groot belang zijn. Er zijn talrijke nieuwe middelen beschikbaar en in onderzoek die de prognose van MDS-patiënten aanzienlijk hebben verbeterd. De optimale behandeling van een MDS-patiënt is afhankelijk van vele (ziekte- en patiëntgerelateerde) factoren. De werkgroep adviseert patiënten met MDS

zo veel mogelijk in klinische HOVON-studies te behandelen.

Referenties

1. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2008, vol 2, pp. 88-107.
2. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-95.
3. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
4. Van de Loosdrecht AA, Huls G, Wijermans P, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:3-14.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
6. Malcovati L, Bowen D, Cermak J, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults. Recommendations from the European LeukemiaNet. (submitted).
7. Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008;45:14-22.
8. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-46.
9. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-11.
10. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. UK MDS Guidelines Group. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.
11. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-13.
12. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004;104:321-7.
13. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574-82.
14. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic

- syndromes patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-400.
15. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28:437-44.
 16. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117:992-1000.
 17. Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is over-represented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1570-4.
 18. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505-11.
 19. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care - SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29:303-9.
 20. Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98:958-65.
 21. Strupp C, Germing U, Avado M, et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16:1-6.
 22. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
 23. List AF, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the MDS with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
 24. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-76.
 25. Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann Hematol* 2010;89:365-74.
 26. Abouyaha I, Alhan C, Westers TM, et al. Treatment with lenalidomide in myelodysplastic syndromes with deletion 5q: results from the Dutch named patient program. *Leukemia Lymphoma* 2012 [Epub ahead of print].
 27. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion dependent low risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotype other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
 28. Pereira A, Nomdedeu M, Aguilar JL, et al. Transfusion intensity, not the cumulative red blood cell transfusion burden, determines the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome on chronic transfusion support. *Am J Hematol* 2011;86:245-50.
 29. Cermak J, Kacirkova P, Mikulenková D, et al. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts. *Leuk Res* 2009;33:1469-74.
 30. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011;154:521-4.
 31. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010;95:557-66.
 32. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol* 2012;88:260-8.
 33. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Hematologic responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes patients. *Haematologica* 2012;97:1364-71.
 34. De Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, et al. Value of allogeneic stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: a prospective randomized European intergroup trial. *Haematologica* 2010;95:1754-61.
 35. Oosterveld M, Muus P, Suciú S, et al. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia* 2002;16:1615-21.
 36. De Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:865-72.
 37. Taussig DC, Davies AJ, Cavenagh JD, et al. Durable remissions of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after reduced-intensity allografting. *J Clin Oncol* 2003;21:3060-5.
 38. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001;92:1999-2015.
 39. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
 40. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. J. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New Eng J Med* 2011;36:2496-506.
 41. Langemeijer SM, Thiele RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41:838-42.
 42. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010;42:665-7.
 43. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher

risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.

44. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J hematol* 2010;85:130-8.

45. Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010;89:841-50.

46. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol* 2010;149:244-9.

47. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011;117:403-11.

48. Van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a strong predictor for response in MDS, CMML and AML patients in the Dutch azacitidine compassionate patient named

program. *Br J Haematol* 2011;155:599-606.

49. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987-96.

50. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52-7.

51. Balducci L, Colloca G, Cesari M, et al. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surg Oncol* 2010;19:117-23.

52. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:602-5.

Ontvangen 3 december 2012, geaccepteerd 3 december 2012.