

# Conceptrichtlijn Primaire Myelofibrose (PMF) 2018

Initiatiefnemer: HOVON-werkgroep CML/MPN

Autorisatiedatum: [volgt]

## **Werkgroepleden:**

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

## Inleiding

Primaire myelofibrose (PMF) behoort samen met essentiële trombocytemie (ET) en polycythemia vera (PV) tot de Philadelphia chromosoom-negatieve myeloproliferatieve aandoeningen (MPN). Het is een relatief zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 0,5-1,5 per 100.000 inwoners per jaar. De ziekte manifesteert zich veelal op middelbare leeftijd in gelijke mate bij mannen en vrouwen. PMF kan primair zijn, maar zich ook secundair ontwikkelen na ET of PV (post-PV MF, post-ET MF). Bij 50-60% van de PMF patiënten kan een *JAK2 V617F* mutatie aangetoond worden, bij ongeveer 30% een *CALR* mutatie en bij 8% een *MPL* mutatie. Ongeveer 12% van de patiënten heeft geen van deze 3 mutaties (tripel negatief). De ziekte begint met een initiële pre-fibrotische/vroege fase (pre-PMF), waarbij er hypercellulair beenmerg is zonder of met minimale fibrose en ontwikkelt zich in de tijd tot een fibrotisch stadium (overt PMF) met kenmerkend leuko-erythroblastair bloedbeeld met traandruppel cellen, hepatomegalie en splenomegalie.<sup>Swerdlow 2017</sup> De bestaande richtlijn dateert uit 2011 en was toe aan actualisatie vanwege herziening van de diagnostische criteria in 2016.<sup>Arber 2016</sup> Recent zijn de richtlijnen van European Leukemia Net (ELN) consortium herzien.<sup>Barbui 2018</sup> De huidige richtlijn is grotendeels gebaseerd op deze aanbevelingen.

### Doelgroep

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

### Doelstelling

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

**Actualisatie:** 2022

# Diagnostiek

## Uitgangsvraag 1.

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

#### Aanbevelingen:

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen en klachten van splenomegalie (bij voorkeur ook objectiveren met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten), bloedingsneiging, cardiovasculaire risico factoren en jicht.
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, palpatie lever en miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leukocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, glucose en cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F*, *BCR-ABL1* genfusie (ter uitsluiting CML) en bij negatieve testuitslag *CALR* en *MPL* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- Bloed-en beenmerg morfologie (bijvoorbeeld leuco-erythroblastair bloedbeeld, tear drop cellen)
- Beenmergbiopsie
- Cytogenetica (prognostische betekenis)
- **Op indicatie:**
  - Aanvullende moleculaire diagnostiek (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, etc) bij patiënt met mogelijke indicatie allogene stamceltransplantatie (prognostische betekenis, MIPSS70)
  - Echo milt bij twijfel over splenomegalie

**Tabel 1: Diagnostische criteria pre-PMF WHO 2016**<sup>Arber 2016</sup>

<b>Major criteria:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Megakaryocyttaire proliferatie en atypie, zonder reticuline fibrose &gt;graad 1, met toegenomen celrijkdom van het beenmerg (gecorrigeerd voor de leeftijd), granulocyttaire proliferatie, en vaak verminderde erythropoëse</li> <li>2. Niet voldoen aan WHO-criteria voor PV, ET, <i>BCR-ABL1</i><sup>+</sup> CML, MDS, of andere myeloïde neoplasie</li> <li>3. Aantonen van een <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i>-mutatie <b>of</b> indien deze mutaties niet aantoonbaar zijn een andere clonale marker* <b>of</b> afwezig zijn van reactieve oorzaken voor beenmergfibrose**</li> </ol>
<b>Minor criteria</b> (laboratorium afwijkingen bij 2 opeenvolgende metingen bepaald):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemie niet verklaard door andere oorzaken</li> <li>• Leukocytose <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>• Palpabele splenomegalie</li> <li>• LDH boven de normaalwaarde</li> </ul>
<b>Diagnose pre-PMF</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 major criteria in combinatie met minimaal 1 minor criterium</li> </ul>

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

\*\* : BM-fibrose secundair aan infectie, auto-immuun aandoening, chronisch inflammatoire aandoening, hairy cell leukemie of ander lymfatische neoplasie, gemetastaseerde ziekte, of toxische beenmerg afwijkingen

**Tabel 2: Diagnostische criteria overte PMF WHO 2016**<sup>Arber 2016</sup>

<b>Major criteria:</b>
1. Megakaryocytaire proliferatie en atypie, met reticuline en/of collageen fibrose 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, or MPL-mutatie of indien deze mutaties niet aantoonbaar zijn een andere klonale marker* of afwezig zijn van reactieve oorzaken voor beenmergfibrose**
<b>Minor criteria</b> (laboratorium afwijkingen bij 2 opeenvolgende metingen bepaald):
• Anemie niet verklaard door andere oorzaken
• Leukocytose $\geq 11 \times 10^9/L$
• Palpabele splenomegalie
• LDH boven de normaalwaarde
• Leuco-erythroblastair bloedbeeld
<b>Diagnose overte-PMF</b>
• 3 major criteria in combinatie met minimaal 1 minor criterium
*: In de afwezigheid van de drie klonale markers, kan het bepalen van andere somatische mutaties behulpzaam zijn bij het aantonen van klonaliteit (bij voorbeeld: <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , etc)
** : BM-fibrose secundair aan infectie, auto-immuun aandoening, chronisch inflammatoire aandoening, hairy cell leukemie of ander lymfatische neoplasie, gemetastaseerde ziekte, of toxische beenmerg afwijkingen

### Onderbouwing

Om de diagnose te stellen is onderzoek van bloedbeeld en moleculair onderzoek noodzakelijk in combinatie met beenmergonderzoek. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen pre-PMF en overte- PMF vanwege het verschil in prognose tussen deze twee stadia.<sup>Arber 2016</sup> (Zie ook stadiering). Meer dan de helft van de patiënten met PMF heeft constitutionele symptomen zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, nachtzweeten en koorts. Daarnaast kunnen er ook andere ziekte-gerelateerde klachten zijn zoals concentratiestoornissen, jeuk, botpijn en klachten gerelateerd aan de splenomegalie.<sup>Swerdlow 2017</sup> Dit kan bij diagnose en follow-up vastgelegd worden met de MPN-SAF vragenlijst.<sup>Emanuel 2012</sup>

Aangezien het risico op trombotische complicaties ook bij PMF afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren dienen deze bij diagnose bepaald te worden.

### Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de World Health Organisation classificatie, aangevuld met literatuur op basis van expertise van de richtlijnwerkgroep.

**Referenties:**

Arber 2016

Swerdlow 2017

Emanuel 2012

# Prognosticering

## Uitgangsvraag 2.

Welke (prognostische) risico classificaties kunnen worden toegepast bij PMF?

### Aanbevelingen:

(SORT B)

- Inschatten van “overall survival” op basis van: Dynamic International Prognostic Scoring System Plus (DIPSS Plus) (tabel 3)
- Inschatten van “overall survival” ter identificatie van kandidaten voor allogene stamcel transplantatie (allo-SCT):
  - MIPSS70 (tabel 4)
  - MIPSS70plus (tabel 5)

**Tabel 3: Dynamic International Prognostic Scoring System Plus (DIPSS Plus)<sup>Gangat 2011</sup>**

Parameter	Score
- Leeftijd >65 jaar	1
- Constitutionele symptomen	1
- Hb <6,2 mmol/L	1
- Leukocytose >25 x 10 <sup>9</sup> /L	1
- Blasten perifeer bloed >1%	1
- Trombocytopenie (<100 x10 <sup>9</sup> /L)	1
- Cytogenetica: complex, +8, -7/7q-, i(17q),5/5q-,12p-, inv(3), of 11q23 rearrangement	1
- Erytrocyten transfusie afhankelijkheid	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

**Tabel 4: MIPSS70, prognostische score met incorporatie van de moleculaire diagnostiek**

Guglielmelli 2018

Parameter	Score
- Constitutionele symptomen	1
- Hb <6,2 mmol/L	1
- Leukocytose >25 x 10 <sup>9</sup> /L	2
- Blasten perifeer bloed >2%	1
- Trombocytopenie (<100 x10 <sup>9</sup> /L)	2
- Beenmerg fibrose graad 2 of graad 3	1
- Hoog-moleculair risico: 1 HMR afwijking*	1
- 2 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	27,7
intermediair	2-4	7,1
hoog	≥5	2,3

**Tabel 5: MIPSS70plus, prognostische score met incorporatie van moleculaire diagnostiek en cytogenetica** Guglielmelli 2018

Parameter	Score
- Constitutionele symptomen	1
- Hb <6,2 mmol/L	1
- Blasten perifeer bloed >2%	1
- Hoog-moleculair risico: 1 HMR afwijking*	1
-2 of meer HMR-mutaties*	2
- Afwezigheid <i>CALR</i> -type 1 mutatie	2
- Unfavourable karyotype**	3
* <i>ASXL1, SRSF2, IDH1/2, EZH2</i>	
**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

### Onderbouwing:

Er zijn diverse score systemen gepubliceerd om de prognose van PMF-patiënten te beoordelen.<sup>Barbui 2018</sup> Deze scores zijn over het algemeen gebaseerd op retrospectieve data waarbij soms ook nieuw gediagnosticeerde patiënten geïnccludeerd zijn die echter een korte follow-up kennen. Deze score systemen zijn overigens niet gevalideerd voor de patiëntencategorie die ruxolitinib gebruiken of gebruikt hebben. De werkgroep adviseert om de meest recente score systemen te hanteren. De DIPSS-plus score is voor alle PMF-patiënten bruikbaar, de MIPSS70 en de MIPSS70plus score alleen voor patiënten van 70 jaar of jonger en kandidaat voor allo- SCT.<sup>Gangat 2011, Guglielmelli 2018</sup> Alhoewel de meeste score systemen gevalideerd zijn voor PMF, worden deze in de praktijk ook gebruikt voor post-ET MF en post-PV MF.

Er is een studie waarbij de prognostische score systemen IPSS/DIPSS en DIPSS-plus werd toegepast bij zowel PMF als post-ET en post-PV MF. De overleving was niet significant verschillen tussen deze groepen.<sup>Hernández-Boluda 2018</sup>

### Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de recente Europese richtlijn richtlijn aangevuld met literatuur op basis van expertise van de richtlijnwerkgroep.

**Referenties:**

Barbui 2018

Gangat 2011

Guglielmelli 2018

Hernández-Boluda 2018



# Stadierung

## Uitgangsvraag 3.

### Welk onderverdeling kan gemaakt worden bij MF?

#### Aanbevelingen:

- Onderscheid maken tussen pre-PMF en overte-PMF (tabel 1 en 2)
- Vaststellen van post-PV MF (tabel 6) en post-ET MF (tabel 7)
- Vaststellen van risicoprofiel van PMF (tabel 3, 4 en 5) en aanwezigheid van symptomatologie

**Tabel 6: Diagnostische criteria post-PV MF** Barosi 2008

<b>Vereiste criteria:</b>
1. Documentatie van voorafgaande diagnose Polycythemia Vera (WHO-gedefinieerd) 2. Beenmerg fibrose graad 2-3
<b>Aanvullende criteria</b>
• Anemie of afname van flebotomie frequentie (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 $\geq 5$ cm t.o.v. base-line of nieuw ontstane splenomegalie
• Ontwikkelen van >1 van de 3 constitutionele symptomen: >10% gewichtsverlies in 6 maanden, nachtzweeten, onverklaarde koorts ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ )
• Leuco-erythroblastair bloedbeeld en traandruppel cellen
<b>Diagnose post-PV MF</b>
• 2 vereiste criteria in combinatie met minimaal 2 aanvullende criteria

**Tabel 7: Diagnostische criteria post-ET MF** Barosi 2008

<b>Vereiste criteria:</b>
3. Documentatie van voorafgaande diagnose Essentiele Trombocytose (WHO-gedefinieerd) 4. Beenmerg fibrose graad 2-3
<b>Aanvullende criteria</b>
• Anemie of $\geq 1,2$ mmol/l Hb daling t.o.v. base-line
• Toename van splenomegalie gedefinieerd als een toename van palpabele splenomegalie $\geq 5$ cm t.o.v. base-line of nieuw ontstane splenomegalie
• Ontwikkelen van >1 van de 3 constitutionele symptomen: >10% gewichtsverlies in 6 maanden, nachtzweeten, onverklaarde koorts ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ )
• Verhoogd LDH (>normaalwaarde)
• Leuco-erythroblastair bloedbeeld
<b>Diagnose post-PV MF</b>
• 2 vereiste criteria in combinatie met minimaal 2 aanvullende criteria

#### Onderbouwing:

Bij pre-PMF is er meestal, net als bij ET sprake van trombocytose. Omdat de prognose van een “echte” ET duidelijk gunstiger is dan van pre-PMF, is het van belang pre-PMF vast te stellen.<sup>Swerdlow 2017</sup> Vanwege het risico op trombo-embolische complicaties zijn de behandeladviezen bij pre-PMF gelijk aan die van ET.

Omdat de prognose en symptomatologie van post-PV en post-ET 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.<sup>Swerdlow 2017</sup> Deze zijn wel in de WHO 2008 gedefinieerd.

<sup>Swerdlow 2008</sup> Deze criteria zijn ook vastgesteld door de International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT).<sup>Barosi 2008</sup>

Het vastleggen van het risicoprofiel van overte-PMF en de symptomatologie zijn van belang voor het maken van een behandelplan, dat verschilt per risicoprofiel en patiënt kenmerken.<sup>Barbui2018</sup>

### **Zoekverantwoording**

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

### **Referentie:**

Barosi 2008

Swerdlow 2008, 2017

Barbui 2018

# Behandeling

## Uitgangsvraag 4.

**Welke PMF patiënten dienen te worden doorgeleid richting allogene stamceltransplantatie?**

### Aanbevelingen:

- Overweeg allo-SCT bij patiënten <70-75 jaar met hoog risicoprofiel volgens MIPSS70 of MIPSS70plus
- Voorafgaand aan allo-SCT, of indien er geen indicatie of mogelijkheid is tot het doorleiden naar allo-SCT, kan het beleid gevolgd worden zoals geformuleerd onder de uitgangsvragen 6-9

### Onderbouwing:

Allo-SCT blijft vooralsnog de enige curatieve behandeloptie, echter met een transplantatie-gerelateerde mortaliteit van rond de 30-40%. <sup>Kerbauy2007, Kroger2015</sup> De remissie percentages worden wisselend gerapporteerd, mede veroorzaakt door de verschillende respons criteria die worden gebruikt. Bij de beoordeling of een patiënt met MF in aanmerking komt voor allo-SCT dienen diverse afwegingen gemaakt te worden zoals leeftijd, co-morbiditeit en prognostisch risicoprofiel. De leeftijdsgrens en de intensiteit van conditionering worden lokaal in de transplantatiecentra bepaald. Voor het inschatten van de prognose kunnen diverse score systemen gebruikt worden. Recent zijn 2 risico score systemen gepubliceerd (MIPSS70 en MIPSS70plus, zie tabel 4 en 5) die klinische parameters, cytogenetica en moleculaire diagnostiek integreren om tot een prognostische risico inschatting te komen. Het verschil tussen de score systemen is wel of niet gebruik van cytogenetica data. De score systemen zijn ontwikkeld met als doel identificatie van kandidaten voor allo-SCT op basis van analyse van data van 805 PMF-patiënten afkomstig uit twee centra. De data van patiënten werden na analyse gebruikt als ontwikkel -en validatie cohorten. De MIPSS70 onderscheid 3 risicogroepen (laag, intermediair en hoog). De mediane overleving in deze groepen is respectievelijk 27.7, 7.1 en 2.3 jaar. De MIPSS70plus score onderscheid 4 groepen (laag, intermediair, hoog en zeer hoog) met de daarbij behoren overall survival van respectievelijk 20.0, 6.3, 3.9 en 1.7 jaar (zie tabel 4 en 5). <sup>Guglielmelli 2018</sup> Alhoewel deze score systemen in een niet dynamisch model ontwikkeld zijn, werd ter validatie wel een dynamisch cohort gebruikt. Deze score systemen kunnen derhalve wel als dynamisch model gebruikt worden.

De werkgroep adviseert bij MF-patiënten die in de MIPSS70 in de hoog risico categorie vallen en MF-patiënten die in de MIPSS70plus in de hoog of zeer hoog risicogroep vallen, allo-SCT te overwegen. Het stellen van de indicatie kan daarbij losgezien worden van de timing van een allo-SCT. Ten aanzien van behandeling met een JAK2 remmer voorafgaand aan allo-SCT zijn vooralsnog weinig data beschikbaar. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of dit zinvol is of niet.

### Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van literatuur op basis van expertise van de richtlijnwerkgroep.

### Referenties:

Kerbauy 2007  
Kröger 2015

### **Uitgangsvraag 5.**

**Wanneer is gebruik van cytoreductieve therapie geïndiceerd bij pre-PMF en welk behandeldoel moet dan behaald worden?**

#### **Aanbevelingen:**

- Indien asymptomatisch geen cytoreductieve therapie
- Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandeldoel:
  - Leeftijd >60 jaar, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - (Doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - Verworven van Willebrand ziekte (VvWD), streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD (SORT C)
  - Symptomatische splenomegalie (SORT A)
  - PMF gerelateerde symptomen (SORT A)
  - Progressieve myeloproliferatie, streef naar leucocyten <15 x10<sup>9</sup>/l (SORT C)

#### **Onderbouwing:**

Patienten met pre-PMF hebben vaak een beeld lijkend op ET. Naar analogie van het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties bij ET dat afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt en zijn voorgeschiedenis, is het advies te starten met cytoreductieve therapie zodra patiënt 60 jaar wordt of indien er een trombo-embolische complicatie heeft plaatsgevonden. Het doel van de therapie is het verminderen van het risico op (nieuwe) trombo-embolische complicaties door bereiken van normale aantal trombocyten<sup>Barbui2016</sup>. Vaak echter is cytoreductie niet mogelijk door reeds bestaande anemie. VvWD is zeldzaam bij pre-PMF. Om het risico op bloedingen te verkleinen, dient cytoreductieve therapie plaats te vinden bij patiënten met VvWD. Om het bloedingsrisico te verkleinen is normalisatie van trombocyten aantal niet per se noodzakelijk, zolang er complete remissie is van VvWD. Ook pre-PMF gerelateerde symptomen of symptomatische splenomegalie kunnen een indicatie zijn voor cytoreductieve therapie, mits de cytopenie dit toelaat.

Leucocytose is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van trombo-embolische complicaties bij PV. Naar analogie hiervan kan overwogen worden om bij leucocytose te starten met cytoreductie.

#### **Zoekverantwoording**

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

#### **Referentie:**

Barbui 2018

### **Uitgangsvraag 6.**

**Wanneer is gebruik van cytoreductieve therapie geïndiceerd bij overte-PMF en welk behandeldoel moet dan behaald worden?**

### Aanbevelingen:

- Indien asymptomatisch geen cytoreductieve therapie
- Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandeldoel:
  - o Leeftijd >60 jaar, streef trombocyten waarde < 400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - o (Doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - o Verworven van Willebrand ziekte (VvWD), streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD (SORT C)
  - o Symptomatische splenomegalie (SORT A)
  - o PMF gerelateerde symptomen (SORT A)
  - o Progressieve myeloproliferatie, streef naar leucocyten <15 x10<sup>9</sup>/l (SORT C)

### Onderbouwing:

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 indien door de myeloproliferatie klachten of complicaties te verwachten zijn.<sup>Barbui2018</sup>

### Zoekverantwoording

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

### Referentie:

Barbui 2018

### Uitgangsvraag 7.

#### Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PMF?

### Aanbevelingen:

- 1<sup>e</sup> lijn: (SORT B)
  - o Alle indicaties: Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
  - o Indien alleen trombocytose of leukocytose: Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
  - o Indien PMF gerelateerde symptomen: Ruxolitinib. Start dosering 2d 20 mg, afhankelijk van trombocytenwaarde startdosering aanpassen. Aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in tabel 8
- 2<sup>e</sup> lijn: (SORT C)
  - o Indien splenomegalie of PMF gerelateerde symptomen: Start dosering 2d 20 mg, afhankelijk van trombocytenwaarde startdosering aanpassen. Aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in tabel 8
  - o Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000mg oraal
  - o Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
  - o Combinatie van behandelingen

- Indien alleen trombocytose: Anagrelide, start dosering 2dd 0,5mg, ieder week te verhogen met 0,5mg/dag extra op geleide van trombocytten aantal. Maximale dosis 10mg/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).

**Tabel 8: aandachtspunten bij start ruxolitinib**

Medicatie niet abrupt staken maar de dosis in 2 weken verminderen ter preventie van “withdrawal syndroom”
Geneesmiddelen interactie met sterke/matige CYP3A4 remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9 en CYP3A4. Voorbeelden: claritromycine, ciprofloxacine, itraconazol, ketoconazol, cimetidine, verapamil
Gezien het effect van ruxolitinib op de cellulaire afweer moet voorafgaand aan het starten van ruxolitinib overwogen worden of screening op tuberculose zinvol is
Ondanks toename van het infectierisico bij ruxolitinib gebruik is standaard antimicrobiële of virale profylaxe niet geïndiceerd. Patiënt dient te worden voorgelicht ten aanzien van verhoogd risico op herpes zoster reactivatie.

#### Onderbouwing:

Hydroxycarbamide is van oudsher het meest gebruikte middel bij MPN en een goede keus bij laag risico PMF met behandelindicatie. Ruxolitinib kan worden voorgeschreven aan patiënten met symptomatische splenomegalie en/of ziekte gerelateerde symptomen. Indien alleen symptomatische splenomegalie op de voorgrond staat, kan in eerste instantie het effect van behandeling met hydroxycarbamide afgewacht worden, bij falen kan overgegaan worden tot ruxolitinib behandeling. Om in dat geval een maximaal effect te bereiken wordt geadviseerd te starten met een hogere dosering ruxolitinib en daarna, afhankelijk van trombocyttenwaarde, de dosering eventueel aan te passen. Ingeval van ernstige ziekte-gerelateerde symptomen is de eerste keus ruxolitinib.<sup>Barbui2018</sup> Bij twijfel over het starten van ruxolitinib op deze indicatie kan een proefbehandeling van 6-8 weken overwogen worden. De keuze voor een van de mogelijke cytoreductieve behandelingen dient afhankelijk van de individuele patiënt en ziekte kenmerken gemaakt te worden.

#### Zoekverantwoording

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

#### Referentie:

Barbui 2018

#### Uitgangsvraag 8.

**Welke aanvullende maatregelen zijn geïndiceerd bij PMF?**

#### Aanbevelingen:

- Trombocytten aggregatieremming (tenzij trombopenie of bloedingsneiging):
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg per dag

- Uraatsteen en jicht profylaxe indien verhoogd urinezuur of jicht in voorgeschiedenis
  - Overweeg allopurinol 1 dd 300mg
- Supportive care

#### **Onderbouwing:**

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties dienen alle patiënten trombocytten aggregatieremming te krijgen, tenzij hiervoor een contra-indicatie is. Patiënten met PMF hebben een verhoogd risico op het krijgen van jicht of uraatsteen. Bij start van cytoreductieve therapie dient afgewogen te worden of profylaxe geïndiceerd is. Aangezien patiënten vaak algemene klachten hebben en behoudens allo-SCT er geen behandelingen zijn die het ziektebeloop beïnvloeden is goede supportieve care van belang.

#### **Zoekverantwoording**

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de expertise van de richtlijnwerkgoep.

#### **Uitgangsvraag 9.**

#### **Welke behandelingen zijn een mogelijkheid bij PMF-geassocieerde splenomegalie?**

#### **Aanbevelingen:**

(SORTC)

- Hydroxycarbamide, start dosering 1 dd 500-1000 mg oraal
- Ruxolitinib, start dosering afhankelijk van trombocyttenwaarde, variërend van 2dd 5mg tot 2dd 25mg. Aandachtspunten bij start ruxolitinib zijn weergegeven in tabel 8
- 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).
- Splenectomie
- Miltbestraling

#### **Onderbouwing:**

Bij laag of intermediair risico PMF met splenomegalie is hydroxycarbamide een goede behandeloptie, tenzij er symptomatologie is die ruxolitinib behandeling rechtvaardigt. Bij intermediair-2 of hoog risico PMF is ruxolitinib eerste keus bij splenomegalie. Splenectomie is een optie als patiënten resistent of intolerant zijn tegen de medicamenteuze behandelopties.<sup>Barbui 2018</sup> Splenectomie zo mogelijk verrichten voordat trombocytten  $<50 \times 10^9/l$  zijn vanwege bloedingsrisico bij operatie. Miltbestraling is ook een optie bij mechanische bezwaren van splenomegalie. Gezien de hoge kans op pancytopenie moet worden gekozen voor een lage fractiedosis. De mediane responsduur is ongeveer 6 maanden. Gezien de lage frequentie van zowel splenectomie als milt bestraling bij PMF, het ontbreken van een eenduidige indicatie en hoge kans op complicaties of pancytopenie is overleg met consulterend behandelcentrum aanbevolen.

#### **Zoekverantwoording**

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

#### **Referentie:**

Barbui 2018

### **Uitgangsvraag 10.**

#### **Welke behandelingen zijn een mogelijkheid bij PMF-geassocieerde anemie?**

##### **Aanbevelingen:**

(SORTC)

- Overweeg erythropoëtine indien niet transfusie afhankelijk en laag endogeen erythropoëtine
- Overweeg danazol 600-800 mg/per dag
- Overweeg lenalidomide, monotherapie of in combinatie met corticosteroiden (bijv lenalidomide 1 dd 10-15 mg + prednison 3 maanden 1 dd 20 mg, daarna 1 dd 10 mg).

##### **Onderbouwing:**

Behandeling van PMF-geassocieerde anemie is mogelijk met erythropoëtine, danazol, corticosteroiden en immuunmodulerende geneesmiddelen (IMiDs). Bij de keuze voor een specifieke behandeling dient de toxiciteit van de behandeling en individuele patientkenmerken te worden meegewogen.<sup>Barbui2018</sup> De kans op een respons met erythropoëtine is bij een laag serum erythropoëtine ongeveer 50% bij een normaal serum erythropoëtine veel lager.<sup>Hernandez-Boluda2017</sup> 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 onderhoudsbehandeling.<sup>Cervantes2015</sup> Bij het voorschrijven van dit middel aan vrouwen dient het risico op virilisatie overwogen te worden, 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.

##### **Zoekverantwoording**

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

##### **Referentie:**

Barbui 2018

Hernandez-Boluda 2017

Cervantes 2015

### **Uitgangsvraag 11.**

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

##### **Aanbeveling:**

- Cyto-reductieve therapie, streef bij behandeling trombocytenaantal  $<400 \times 10^9/l$  en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leucocyten) streef leucocyten  $<15 \times 10^9/l$
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie) (SORT C)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico (SORT C)

##### **Onderbouwing**



Splanchnicus trombose is een veneuze trombo-embolie van een of meer van de abdominale venen (portale, splenale, mesenteriale of supra-hepatische venen) en kan ernstige bloedingen als gevolg van varices veroorzaken. Patienten met pre-PMF hebben vaak een beeld lijkend op ET. Naar analogie van ET is er een indicatie voor cytoreductieve therapie als er een trombo-embolische complicatie heeft plaats gevonden.<sup>Barbui 2018</sup> In principe is er bij alle patiënten met een splanchnicus trombose een indicatie voor therapeutische antistolling, maar dit dient afgewogen te worden tegen het risico op bloedingen.<sup>Riva 2012</sup> Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om algemene aanbevelingen te doen over het toevoegen van trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling, aangezien het bloedingsrisico hierdoor kan vergroten. Bij de individuele patiënt kan dit overwogen worden op basis van kenmerken van de trombose en afwezigheid van risicofactoren voor bloeding.

### **Zoekverantwoording**

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

### **Referenties:**

Barbui 2018

Riva 2012

# Samenvatting van aanbevelingen

## Welk onderzoek is nodig bij de diagnose PMF?

### Aanbevelingen:

- Anamnese met aandacht voor algemene klachten, constitutionele symptomen en klachten van splenomegalie (bij voorkeur objectiveren met Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form (MPN-SAF vragenlijsten), bloedingsneiging, cardiovasculaire risico factoren en jicht.
- Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, palpatie lever en miltgrootte
- Bloedbeeld (inclusief leukocyten differentiatie), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur, glucose en cholesterol/triglyceriden
- Mutatie bepaling: *JAK2V617F*, *BCR-ABL1* genfusie (ter uitsluiting CML) en bij negatieve testuitslag *CALR* en *MPL* mutatie (eventueel bepalingen tegelijkertijd, afhankelijk van werkwijze moleculair laboratorium)
- Bloed-en beenmerg morfologie
- Beenmergbiopt
- Cytogenetica
- **Op indicatie:**
  - Aanvullende moleculaire diagnostiek (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, etc)
  - Echo milt bij twijfel over splenomegalie

## Welke (prognostische) risico classificaties kunnen worden toegepast bij PMF?

### Aanbevelingen:

(SORT B)

- Inschatten van “overall survival” op basis van: Dynamic International Prognostic Scoring System Plus (DIPSS Plus) (tabel 3)
- Inschatten van “overall survival” ter identificatie van kandidaten voor allogene stamcel transplantatie (allo-SCT):
  - MIPSS70 (tabel 4)
  - MIPSS70plus (tabel 5)

## Welk onderverdeling kan gemaakt worden bij MF?

### Aanbevelingen:

- Onderscheid maken tussen pre-PMF en overte-PMF (tabel 1 en 2)
- Vaststellen van post-PV MF (tabel 6) en post-ET MF (tabel 7)
- Vaststellen van risicoprofiel van PMF (tabel 3, 4 en 5) en aanwezigheid van symptomatologie

## Welke patiënten dienen te worden doorgeleid richting allogene stamceltransplantatie?

### Aanbevelingen:

- Overweeg allo-SCT bij patiënten <70-75 jaar met hoog risicoprofiel volgens MIPPS70 of MIPPS70plus
- Voorafgaand aan allo-SCT of indien er geen indicatie of mogelijkheid is tot het doorleiden naar een allogene stamceltransplantatie kan het beleid gevolgd worden zoals geformuleerd onder de uitgangsvragen 6-9

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

### Aanbevelingen:

- Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandeldoel:
  - Leeftijd >60 jaar, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - (Doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - Verworven van Willebrand ziekte (VvWD), streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD (SORT C)
  - Symptomatische splenomegalie (SORT A)
  - Pre-PMF gerelateerde symptomen (SORT A)
  - Progressieve myeloproliferatie, streef naar leucocyten <15 x10<sup>9</sup>/l (SORT C)

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

### Aanbevelingen:

- Indien asymptomatisch geen cytoreductieve therapie
- Overweeg cytoreductieve therapie indien:
  - Leeftijd >60 jaar, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - (Doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyten waarde <400 x10<sup>9</sup>/L (SORT C)
  - Verworven van Willebrand ziekte (VvWD), streef verlagen trombocyten en/of remissie VvWD (SORT C)
  - Symptomatische splenomegalie (SORT A)
  - PMF gerelateerde symptomen (SORT A)
  - Progressieve myeloproliferatie, streef naar leucocyten <15 x10<sup>9</sup>/l (SORT C)

## Welke cytoreductieve therapieën zijn geïndiceerd bij PMF?

### Aanbevelingen:

- 1<sup>e</sup> lijn: (SORT B)
  - Alle indicaties: Hydroxycarbamide, start dosering 1dd 500-1000 mg oraal
  - Indien alleen trombocytose of leukocytose: Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 45-90 microgram/week s.c.
  - Indien ernstige PMF gerelateerde symptomen: Ruxolitinib. Start dosering afhankelijk van trombocytenwaarde, variërend van 2 dd 5 mg tot 2 dd 25 mg.
- 2<sup>e</sup> lijn: (SORT C)
  - Indien splenomegalie of PMF gerelateerde symptomen: Ruxolitinib, start dosering afhankelijk van trombocytenwaarde, variërend van 2 dd 5mg tot 2 dd 25mg
  - Hydroxycarbamide, start dosering 1 dd 500-1000mg oraal
  - Gepegyleerd interferon α 2a (Pegasys®), start dosering 90 microgram/week s.c.
  - Combinatie van behandelingen
  - Indien alleen trombocytose: Anagrelide, start dosering 2dd 0,5mg, ieder week te verhogen met 0,5mg/dag extra op geleide van trombocyten aantal. Maximale dosis 10mg/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).

### Welke aanvullende maatregelen zijn geïndiceerd bij PMF?

#### Aanbevelingen:

- Trombocyten aggregatieremming (tenzij trombopenie of bloedingsneiging):
  - Acetylsalicylzuur 80mg/carbasalaatcalcium 100 mg per dag
- Uraatsteen en jicht profylaxe indien verhoogd urinezuur of jicht in voorgeschiedenis
  - Overweeg allopurinol 1 dd 300mg
- Supportive care

### Welke behandelingen zijn een mogelijkheid bij PMF-geassocieerde splenomegalie?

#### Aanbevelingen:

(SORTC)

- Hydroxycarbamide, start dosering 1 dd 500-1000 mg oraal
- Ruxolitinib, start dosering afhankelijk van trombocytenwaarde, variërend van 2 dd 5mg tot 2 dd 20mg (tabel 8)
- 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).
- Splenectomie
- Miltbestraling

### Welke behandelingen zijn een mogelijkheid bij PMF-geassocieerde anemie?

#### Aanbevelingen:

(SORTC)

- Overweeg erythropoëetine indien niet transfusie afhankelijk en laag endogeen erythropoëetine
- Overweeg (bij mannen) danazol 600-800 mg/per dag
- Overweeg lenalidomide, monotherapie of in combinatie met corticosteroiden (bijv lenalidomide 1 dd 10-15 mg + prednison 3 maanden 1 dd 20 mg, daarna 1 dd 10 mg).

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

#### Aanbeveling:

- Cytoreductieve therapie streef trombocytenaantal  $<400 \times 10^9/l$  en overweeg (gezien de relatie tussen trombose en het leucocyten) streef leucocyten  $<15 \times 10^9/l$
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie) (SORT C)
- Overweeg trombocyten aggregatieremming naast therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog trombose risico (SORT C)

# Kwaliteitsindicatoren

## Diagnostiek:

1. Bij alle patiënten is tenminste moleculair onderzoek (*JAK2*, *CALR*, *MPL* mutatie)
2. Onderscheid pre-PMF en overte-PMF volgens de richtlijn

## Behandeling:

3. Bij alle patiënten wordt behandeling met trombocyten aggregatieremmers overwogen

# Verantwoording

## **Autorisatiedatum en geldigheid:**

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

## **Richtlijnwerkgroep**

### *Totstandkoming*

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

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

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

### *Procedure voor commentaar en autorisatie*

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

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

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

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

## **Implementatie:**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites van de NVvH ([www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl)) en HOVON ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl))

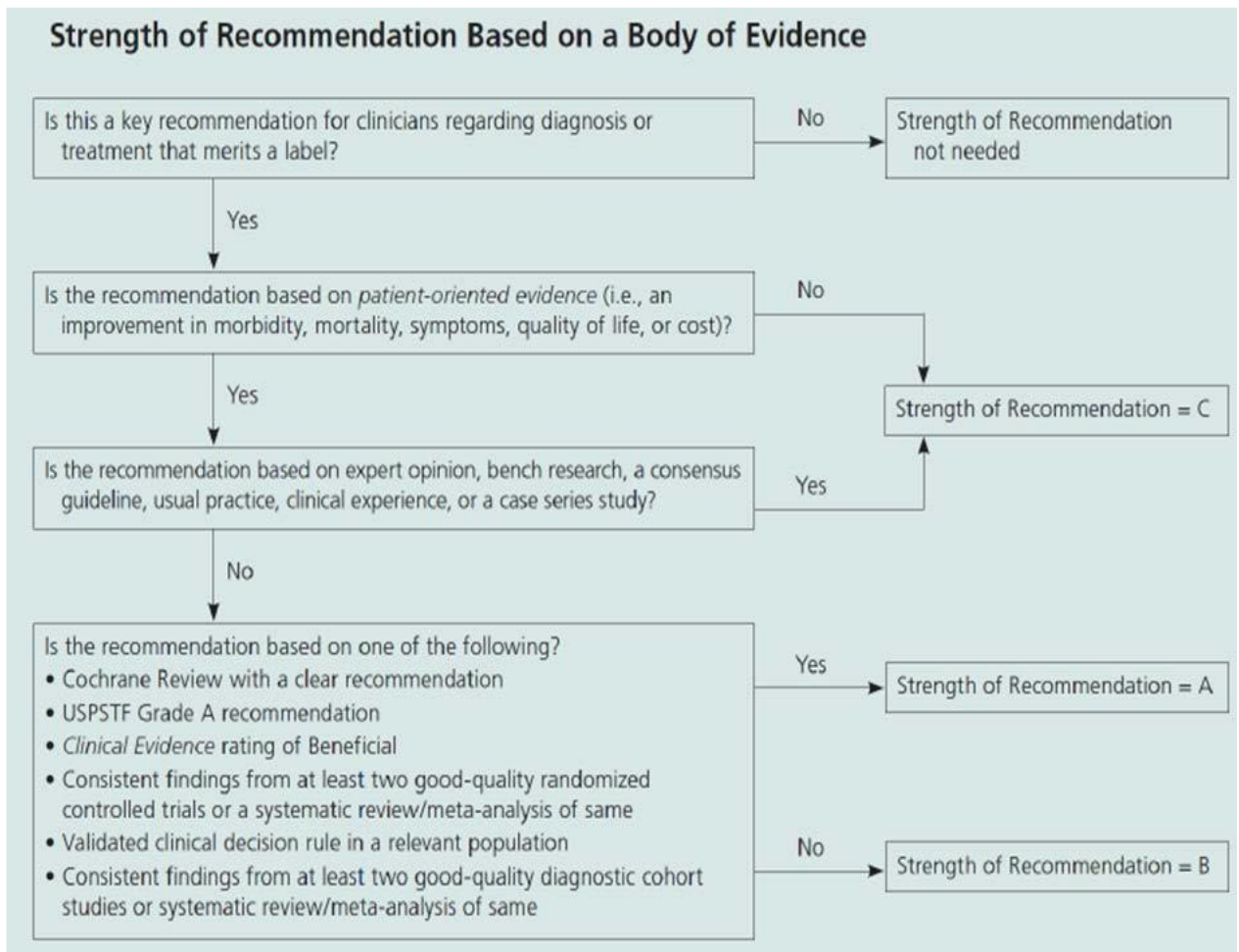
#### **Juridische betekenis**

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

#### **Inbreng patiënten organisatie**

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

## SORT grading





## Belangenverklaringen

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

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

## Referenties (alfabetisch)

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 127:2391-2405
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-69
- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, 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;22:437–38
- Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol*. 2015 Nov;94:1791-96
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4098-103
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, 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 Feb 1;29(4):392-7
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients with Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 1;36(4):310-31
- Hernández-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, et al. Prognostic risk models for transplant decision-making in myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2018 May;97(5):813-20
- Hernández-Boluda JC, Correa JG, Garcia-Delgado R, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2017 Apr;98(4):407-14
- Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(3): 355-65
- Kröger N, Giorgino T, Scott BL, 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
- Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008, 44-47

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organization;2017