

# Het myelodysplastisch syndroom: adviezen voor ijzerchelatie bij secundaire hemochromatose

Myelodysplastic syndromes: guideline for the treatment of secondary hemochromatosis

E.M.P. Cremers<sup>1\*</sup>, L. de Swart<sup>2\*</sup>, dr. G. Huls<sup>3</sup>, dr. P. Wijermans<sup>4</sup>, prof. dr. B. Löwenberg<sup>5</sup>, dr. M. Jongen-Lavrencic<sup>5</sup>, dr. G.E. de Greef<sup>6</sup>, dr. P. Muus<sup>3</sup>, dr. M. van Marwijk Kooy<sup>6</sup>, dr. R. Schaafsma<sup>7</sup>, dr. T. van Maanen<sup>8</sup>, dr. W. Deenik<sup>9</sup>, drs. A. Beeker<sup>10</sup>, dr. R.E. Brouwer<sup>11</sup>, dr. M. Hoogendoorn<sup>12</sup>, dr. D.A. Breems<sup>13</sup>, dr. H.G.P. Raaijmakers<sup>5</sup>, prof. dr. G.E. Verhoef<sup>14</sup>, prof. dr. H.C. Schouten<sup>15</sup>, dr. P. von dem Borne<sup>16</sup>, dr. J. Kuball<sup>17</sup>, dr. B.J. Biemond<sup>18</sup>, prof. dr. E. Vellenga<sup>19</sup>, prof. dr. G.J. Ossenkoppele<sup>20</sup>, prof. dr. T.J.M. de Witte<sup>3</sup> en prof. dr. A.A. van de Loosdrecht<sup>20</sup>, namens HOVON-werkgroep MDS/AML

## Samenvatting

Namens de werkgroep AML/MDS van de Nederlands/Belgische Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON) is een advies voor behandeling van secundaire hemochromatose in het myelodysplastisch syndroom (MDS) opgesteld. Secundaire hemochromatose is een onoverkomelijk gevolg van herhaaldelijke bloedtransfusies bij patiënten met MDS. Huidige diagnostiek en behandeling zijn gebaseerd op expertopinionen en consensusrichtlijnen die zijn opgesteld naar aanleiding van internationale congressen. Een Nederlandse standaard ontbreekt hierbij. Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste literatuur die de basis vormt voor behandeling van ijzerstapeling bij MDS-patiënten.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:215-21)

## 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 secondary hemochromatosis in myelodysplastic syndromes (MDS). Secondary hemochromatosis is an insurmountable problem due to frequent blood transfusions in MDS patients. Current diagnosis and treatment strategies are based on expert opinions and consensus guidelines established during international conferences. A Dutch standard is lacking. This article provides an overview of the main literature, providing evidence for the treatment of iron overload in MDS.

\*E.M.P. Cremers en L. de Swart zijn de voortrekkers van de inhoud van de adviezen.

<sup>1</sup>basisarts-promovenda, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, <sup>2</sup>basisarts-promovenda, afdeling Hematologie, Radboud UMC, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboud UMC, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, <sup>5</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, <sup>6</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Isala Klinieken, <sup>7</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, <sup>8</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Westfries Gasthuis, <sup>9</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Tergooi Ziekenhuizen, <sup>10</sup>internist-hematoloog-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, <sup>11</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Reinier de Graaf Ziekenhuis, <sup>12</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, <sup>13</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen-Stuivenberg/Middelheim, <sup>14</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Gasthuisberg, Leuven, <sup>15</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>16</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>17</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>18</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, <sup>19</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>20</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, 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:** behandeladvies, HOVON, ijzerchelatie, myelodysplastische syndromen

**Keywords:** guideline, HOVON, iron chelation, myelodysplastic syndromes

## Inleiding

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is een heteroog ziektebeeld met een variabel beloop, van indolent tot zeer snelle progressie naar acute myeloïde leukemie (AML). Prognostische factoren bij MDS zijn de WHO-classificatie, cytogenetische afwijkingen, mate van beenmergfalen uitgedrukt in aantal en/of ernst van cytopenieën en mate van fibrose.<sup>1-5</sup> Hulpmiddelen om prognose in te kunnen schatten zijn verschillende prognostische scoringsystemen waarvan de belangrijkste zijn: het 'International Prognostic Scoring System' (IPSS), 'WHO-classification based Prognostic Scoring System' (WPSS) en sinds kort het gereviseerde 'International Prognostic Scoring System' (IPSS-R; zie *Tabel 1*, pagina 217), zoals ook besproken in de onlangs verschenen richtlijnen voor MDS in dit tijdschrift.<sup>3,5-7</sup> De WPSS onderscheidt transfusieafhankelijke en onafhankelijke patiënten en laat zien dat transfusieafhankelijke patiënten een slechtere prognose hebben. Transfusieafhankelijkheid kan worden gezien als een maat voor agressiviteit van de ziekte, maar mogelijk ook als maat voor toxiciteit van de transfusies zelf.<sup>8</sup> Ongeveer 80% van de MDS-patiënten zal zich presenteren met een anemie waarvan 40% zal worden behandeld met optimale ondersteunende zorg in de vorm van erytropoëse stimulerende middelen (EPO) en andere groeifactoren (G-CSF), al dan niet gecombineerd met bloedtransfusies.<sup>9,10</sup> Bloedtransfusies hebben als doel om kwaliteit van leven te verbeteren, anemiegerelateerde klachten te verhelpen en ischemische orgaanschade te voorkomen. Iedere eenheid bloed bevat ~200 mg ijzer, dit is 100 keer de normale dagelijks benodigde hoeveelheid.<sup>11</sup> Omdat het lichaam geen fysiologische mechanismen heeft om dit ijzer te verwijderen, ontstaat als gevolg van veelvuldige transfusies secundaire hemochromatose.

In meerdere richtlijnen wordt de preventie en behandeling van secundaire hemochromatose bij MDS beschreven.<sup>12-19</sup> Deze internationale richtlijnen zijn gebaseerd op consensus-'statements' van congressen en expertopinion. Hoewel in Nederland het probleem ook wordt onderkend, bestaat er nog geen behandeladvies voor secundaire hemochromatose bij MDS. Dit overzicht geeft een samenvatting van alle belangrijke literatuur, waarin de volgende vragen worden beantwoord: Wat is de pathofysiologie van ijzerstapeling specifiek bij MDS? Wat zijn de klinische gevolgen? Hoe kan ijzerstapeling het beste worden gediagnosticeerd? Welke patiënt heeft de meeste baat bij behandeling? Wat kan worden verwacht van de behandeling? Wat zijn de therapeutische mogelijkheden?

## Pathofysiologie van secundaire hemochromatose

De belangrijkste regulator van ijzerhomeostase is hepcidine, een peptidehormoon dat wordt geproduceerd in de lever. Hepcidine breekt het ferroportine af (membraan-gebonden ijzerexporter) waardoor ijzer niet uit de erythrocyten en macrofagen kan. In geval van een ijzertekort is het hepcidine in het bloed laag, wat leidt tot verhoogde opname van ijzer in de darm. Dit gebeurt door de DMT1-transporter ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en de HCP1-transporter (haem). Vervolgens wordt het ijzer via ferroportine afgegeven aan de circulatie. Bij een laag hepcidine zal ook ijzer vrijkomen dat ligt opgeslagen in de macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem (erythrocytenafbraak), dagelijks ~20 mg/dag.<sup>9</sup>

Bij MDS-RARS-patiënten waar sprake is van een toegenomen maar ineffektieve erytropoëse is het hepcidine aanzienlijk verlaagd. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door humorale factoren die vrijkomen tijdens de ineffektieve erytropoëse en de productie van hepcidine onderdrukken. Bij MDS-RAEB-patiënten wordt juist een verhoogd hepcidine gezien, vooral als er door vele transfusies veel ijzer in de circulatie aanwezig is.<sup>20,21</sup>

Wanneer erythrocytentransfusies worden gegeven, komt per eenheid 200-250 mg ijzer direct beschikbaar voor de macrofagen. Het lichaam heeft geen actief mechanisme om een overmaat aan ijzer kwijt te raken, maar kan passief 1-2 mg ijzer per dag verwijderen via onder andere faeces en zweet. Ijzer wordt gebonden aan transferrine getransporteerd. Een klein deel wordt gebonden aan ferritine en haem. De fysiologische opslagmogelijkheden zijn aan ferritine in epitheelcellen en macrofagen. Wanneer de bindingscapaciteit van ferritine en transferrine wordt overschreden, zal ijzer voorkomen in de vorm van 'non-transferrin-bound-iron' (NTBI). Hiermee wordt bedoeld dat het ijzer bindt aan andere circulerende moleculen zoals citraat, acetaat en albumine. Deze bindingen zijn instabieler dan de binding van ijzer aan transferrine, ferritine of haem. De meest reactieve vorm van NTBI wordt labiel plasma-ijzer (LPI) genoemd. LPI passeert gemakkelijk het celmembraan en initieert celschade in organen door toename van vrije zuurstofradicalen (ROS) via de fentonreactie (opsplitsing van  $\text{H}_2\text{O}_2$  door reactie met een ijzer (II) ion). Oxidatieve stress en ROS-geïnduceerde schade is een potentiële trigger voor de verhoogde apoptoseactiviteit van de erythroïde precursors bij MDS via verhoging van de Fas-receptor en bijbehorend ligand FasL en heeft mogelijk een negatieve invloed op de overleving. Er is echter meer onderzoek nodig naar de directe toxische effecten van bloedtransfusies.<sup>11,22</sup>

**Tabel 1.** De gereviseerde 'International Prognostic Scoring System' (IPSS-R). Deze risicoscore wordt berekend op basis van de cytogenetische risicogroep, het percentage blasten in het beenmerg (BM), hemoglobineniveau, trombocytenaantal en aantal absoluut neutrofiële granulocyten (ANC; 1A). De score wordt berekend door de punten bij elkaar op te tellen (1B). Overgenomen van Greenberg et al.<sup>3,5</sup> De bijbehorende overlevingscurves zijn terug te vinden in het artikel.

Parameter	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetica	zeer gunstig	-	gunstig	-	intermediair	ongunstig	zeer ongunstig
% BM-blasten	≤2	-	>2% - <5%	-	5-10%	>10%	-
Hemoglobine (mmol/l)	≥6,2	-	5,0 - <6,2	<5,0	-	-	-
Trombocyten (x 10 <sup>9</sup> /l)	≥100	50 - <100	<50	-	-	-	-
ANC (x 10 <sup>9</sup> /l)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

Risicogroep	Risicoscore	Mediane overleving (jaren)
Zeer gunstig	≤1,5	8,8
Gunstig	>1,5-3	5,3
Intermediair	>3-4,5	3,0
Ongunstig	>4,5-6	1,6
Zeer ongunstig	>6	0,8

### Klinische gevolgen van secundaire hemochromatose

Zoals gezegd raakt de ijzerstatus uit balans na iedere transfusie.<sup>23</sup> Bij MDS-patiënten die veel transfusies krijgen, zal na verloop van tijd secundaire hemochromatose ontstaan, in tegenstelling tot primaire hemochromatose dus een niet-erfelijke aandoening.

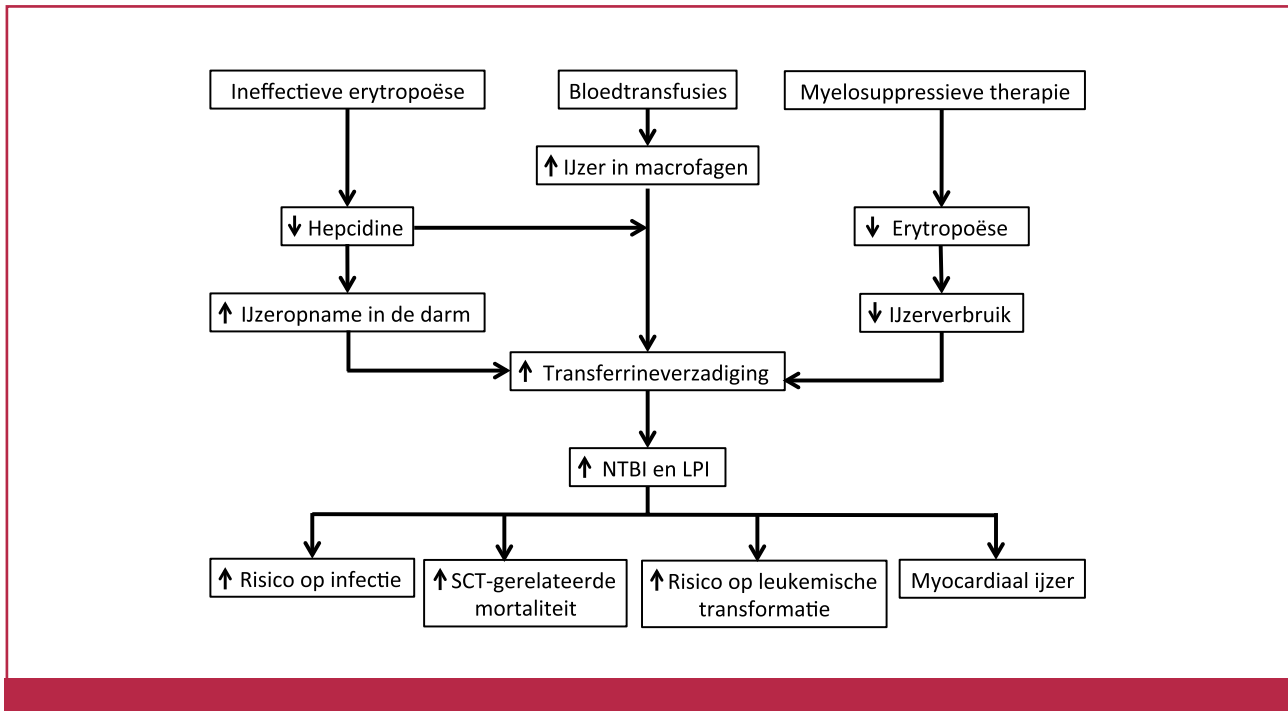
#### Complicaties op korte termijn

Het beschreven negatieve effect van transfusieafhankelijkheid op de overleving is op 2 manieren te verklaren: ten eerste is het een reflectie van de mate van beenmergfalen en ten tweede veroorzaken transfusies ijzerstapeling. Gevolgen van beenmergfalen zijn onder andere een hoger risico op infecties, bloedingen en negatieve gevolgen van een langdurig bestaande anemie, zoals bijvoorbeeld het risico op hartfalen en weefselischemie (zie *Figuur 1*). Van langdurig transfusieafhankelijke patiënten met thalassemie weten we dat hart, lever en endocriene organen de meest voorkomende doelorganen zijn van ijzerstapeling. Dat hierover bij MDS-patiënten minder bekend is, komt door de heterogeniteit van het ziektebeeld, maar ook doordat MDS-patiënten over het algemeen ouder zijn met gerelateerd daaraan comorbiditeit en op grond van leeftijd eerder overlijden. Dit maakt

het lastig om morbiditeit en mortaliteit te correleren aan uitsluitend de mate van transfusieafhankelijkheid. Complicaties die bij MDS worden beschreven zijn levercirrose door ijzerstapeling in de lever, diabetes mellitus als gevolg van ijzerstapeling in het pancreas, vasculaire schade als gevolg van directe toxische schade van vrij ijzer in het bloed en cardiaal falen als gevolg van ijzerstapeling in het hart.<sup>11,24</sup> Met name in het laatste geval is het ingewikkeld om andere oorzaken als leeftijd, pre-existente cardiovasculaire comorbiditeit of anemie bij chronisch zieken en/of ijzerstapeling als oorzaak aan te tonen dan wel uit te sluiten.

#### Invloed op (leukemievrije) overleving

Bij onbehandelde patiënten met een laag en intermediair-1-risico MDS bedraagt de mediane overleving respectievelijk 5,7 en 3,5 jaar, waardoor gedurende langere tijd ijzer kan worden gestapeld (IPSS). Bij laag- en intermediair-1-risico MDS-patiënten in de prospectieve Europese 'LeukemiaNet MDS registry' was binnen 2 jaar tijd 5% overleden door progressie naar een hoogrisico-MDS of AML; 12% was overleden aan een andere oorzaak. De meest voorkomende doodsoorzaken in deze groep waren infecties en cardiovasculaire complicaties. Transfusieafhankelijke patiënten zonder progressie van ziekte hadden



**Figuur 1.** Schematische weergave van de pathofysiologie van ijzerstapeling bij myelodysplastisch syndroom, overgenomen van Pullakart et al.<sup>35</sup> Voor het ontstaan van een secundaire hemochromatose is transfusiebehoefte de belangrijkste maar niet de enige verklaring. Ook ineffektieve erythropoëse en myelosuppressieve therapie leiden via een aantal stappen tot een toename van ‘non-transferrin-bound-iron’ (NTBI) en de meest reactieve vorm van NTBI: labiel plasma ijzer (LPI).

daarbij een 4 keer hogere kans op overlijden (binnen 2 jaar) ten opzichte van transfusieonafhankelijke patiënten. Bij patiënten met progressie liet transfusieafhankelijkheid versus -onafhankelijkheid geen significant verschil in overleving zien.<sup>25</sup>

Patiënten met een hoogrisico-MDS zullen naar verwachting in korte tijd progressie vertonen naar AML. De vooralsnog enige in potentie curatieve therapie voor deze patiënten is een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). Retrospectieve studies in deze patiëntenpopulatie lieten zien dat patiënten met een hoog ferritine voor transplantatie een hoger transplantatiegerelateerd overlijdensrisico hebben dan patiënten met een laag/normaal ferritine.<sup>26,27</sup> Een retrospectieve analyse liet ook zien dat wanneer men keek naar transfusiehoeveelheid als onafhankelijke factor het verband met overleving na allo-SCT sterker was.<sup>28</sup> Een recent verschenen prospectieve analyse laat echter zien dat wanneer men de mate van ijzerstapeling meet met behulp van T2-gewogen MRI er geen invloed lijkt te zijn op therapiegerelateerde of algemene overleving na SCT in deze populatie.<sup>29</sup>

Ondanks dat er aanwijzingen zijn dat transfusieafhankelijkheid en mogelijk ook ijzerstapeling een negatieve invloed hebben op de uitkomst na SCT, is er tot op heden onvoldoende bewijs om een definitieve plaats

voor ijzerchelatie in deze setting te bepalen. Bij kandidaten voor een allo-SCT is het advies om de mate van ijzerstapeling te bepalen zodra het transplantatietraject wordt gestart.<sup>8</sup>

### Diagnostiek naar secundaire hemochromatose

Ijzerstapeling kan het beste worden gemeten door bepaling van het serumferritine. Ferritine dient altijd te worden geïnterpreteerd in de context van andere versturende factoren zoals een infectie, inflammatie in het algemeen en leverproefstoornissen. Hierbij moet ook worden bedacht dat het serumferritine wel representatief is voor de opslag van ijzer in de lever, maar niet in andere organen zoals het hart. Gouden standaard en tevens enige methode om ijzerstapeling in het hart te bepalen is met een T2-gewogen MRI. Om ijzerstapeling in de lever te kunnen beoordelen, dient een leverpunctie te worden verricht. In de praktijk is dit vaak niet mogelijk gezien trombopenie en soms ook trombopathie bij patiënten met MDS. Bewijs voor opname van andere ijzerparameters zoals transferrine, hepcidine en niet-transferrinegebonden ijzer (NTBI) in reguliere diagnostiek naar ijzerstapeling ontbreekt.

Er is geen consensus in internationale richtlijnen over

de manier waarop ijzerstapeling dient te worden vervolgd indien er geen afwijkingen worden gevonden. Het bepalen van het serumferritine na iedere volgende 20-25 transfusies met een maximaal interval van 12 maanden lijkt raadzaam. Indien het ferritine wel is verhoogd, maar er nog geen behandelindicatie is, lijkt een controle van 3-4 keer per jaar reëel. Er zijn geen studies voorhanden die dit kunnen bevestigen.

Gezien het heterogene ziektebeeld dient voor bepaling van ijzerstapeling een adequaat risicoprofiel te worden opgesteld aan de hand van de IPSS-R (zie *Tabel 1*, pagina 217). Bewezen ijzerstapeling treedt op na minimaal 75-100 transfusies.<sup>30</sup> Het is aannemelijk dat toxiciteit al eerder optreedt. Opgestelde richtlijnen houden 20-25 transfusies aan als grens om de mate van ijzerstapeling te bepalen.<sup>12-19</sup> Deze grens is gebaseerd op consensus; wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt.<sup>16</sup>

### *Behandelindicatie*

In de richtlijnen voor therapie bij MDS die eerder in dit tijdschrift verschenen is beschreven dat bij patiënten met regelmatige transfusies en een serumferritine  $>2.000 \mu\text{g/l}$  wordt geadviseerd om ijzerchelatie te starten, mits de levensverwachting van de MDS-patiënt op basis van de IPSS-R ten minste  $>3$  jaar betreft.<sup>31</sup> Vooral nog zijn er geen nieuwe gegevens beschikbaar om dit advies aan te passen.

### **Behandeling van secundaire hemo-chromatose**

Bloedtransfusies vormen de basis van ondersteunende zorg bij MDS. Het belangrijkste doel is het voorkomen van anemiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit en het verhogen van de kwaliteit van leven. Hoewel het geven van bloedtransfusies een voor de hand liggende oplossing is, dient eerst een MDS-specifieke behandeling te worden overwogen of dient de mogelijkheid om te starten met EPO te worden bekeken. Het doel is om zo laat mogelijk met transfusies te starten, zodat het proces van ijzerstapeling wordt vertraagd. Zie ook de eerder in dit tijdschrift verschenen behandelrichtlijnen voor MDS.<sup>31</sup>

### *Medicamenteuze behandel mogelijkheden*

Bij ijzerstapeling ten gevolge van veelvuldige transfusies bij thalassemiepatiënten heeft in Nederland deferoxamine de voorkeur vanwege de grootste ervaring met dit middel. Nadeel van deferoxamine is dat het alleen parenteraal kan worden gegeven. Sinds enige tijd is ook een oraal toepasbare ijzerchelator op de markt: deferasirox.

Sindsdien zijn er meerdere studies verschenen die het effect van deferasirox bij MDS-patiënten bekijken. Er zijn ons geen studies bekend bij MDS-patiënten waarin de effectiviteit van deferasirox en deferoxamine met elkaar worden vergeleken.

Een grote prospectieve multicentrum, open-label fase 3-studie bij 341 MDS-patiënten laat zien dat ijzerchelatie bij MDS niet alleen leidt tot het dalen van ferritine en verlagen van vrij ijzer (NTBI), maar ook tot een (tijdelijke) verbetering van de bloedwaarden zoals het hemoglobinegehalte, het aantal trombocyten en het aantal neutrofiële granulocyten.<sup>32</sup> Patiënten werden langer dan een jaar behandeld met deferasirox. Vervolgens werden patiënten verdeeld tussen 'respons' en 'non-respons' op basis van een dalend ferritine. Respons op therapie werd gedefinieerd als een hemoglobinetoenamen van  $\geq 0,9 \text{ mmol/l}$  of transfusieafname van  $\geq 4$  eenheden per 8 weken in vergelijking tot de 8 weken voor start van de therapie; een toename van het aantal trombocyten met  $\geq 30 \times 10^9/l$  bij patiënten met  $>20 \times 10^9/l$  trombocyten voor start van de therapie of toename met  $\geq 100\%$  van  $<20 \times 10^9/l$  naar  $>20 \times 10^9/l$ ; een toename van de neutrofiële granulocyten van  $\geq 100\%$  en een absolute toename van  $>0,5 \times 10^9/l$ . In de 'respons' werd na  $\sim 100$  dagen een erythroïde respons gezien bij  $\sim 20\%$  van de patiënten (11,3% een vermindering in transfusiefrequentie en 8,9% een stijgend hemoglobine; gemiddelde responsduur: 83,5 dagen), na  $\sim 170$  dagen werd bij 13% een stijgend trombocytenaantal gezien (gemiddelde responsduur: 168 dagen) en na  $\sim 230$  dagen werd bij 22% een stijgend neutrofiële granulocytenaantal gezien (gemiddelde responsduur: 154 dagen). Andere prospectieve studies bevestigen deze resultaten.<sup>33,34</sup>

Bij laagrisico-MDS-patiënten lijkt ijzerchelatie een gunstige invloed te hebben op de algehele overleving, maar niet op de leukemievrije overleving. Probleem bij interpretatie van overlevingsstudies is dat resultaten van prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies vooralsnog ontbreken en er dus sprake kan zijn van patiëntselectie. Momenteel loopt er een grote prospectieve placebo-gecontroleerde studie naar de rol van ijzerchelatie bij laagrisico-MDS op overleving (Telesto-studie). In Nederland kunnen geen patiënten worden geïncludeerd.

### *Dosering en bijwerkingen*

Belangrijke bijwerkingen van deferoxamine en deferasirox zijn cytopenieën, met name neutropenie (dit risico is kleiner bij deferasirox) en een verslechtering van de nierfunctie (dit risico is kleiner bij deferoxamine). Beide

### Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met het myelodysplastisch syndroom (MDS) die veelvuldig bloedtransfusies ontvangen, moet rekening worden gehouden met het optreden van ijzerstapeling.
2. Diagnostiek naar ijzerstapeling dient plaats te vinden wanneer >20-25 bloedtransfusies zijn gegeven, of eerder indien aan ijzerstapeling gerelateerde klachten optreden.
3. Bepaling van serumferritine (altijd geïnterpreteerd in de context van andere versturende parameters) heeft hier de voorkeur.
4. Indien een serumferritinegehalte van >2.000 µg/l wordt gevonden, dient ijzerchelatie te worden overwogen, mits de levensverwachting van de MDS-patiënt op basis van de prognostische scoresystemen (IPSS/IPSS-R) ten minste enige jaren (>3 jaar) betreft.

kunnen een ernstige belemmering vormen om ijzerchelatie toe te passen bij MDS-patiënten. Verder worden bijwerkingen zoals misselijkheid en diarree frequent gezien naast klachten van de gewrichten (arthropathieën), reversibele leverproefstoornissen en zinkdeficiëntie.

De geadviseerde dosis voor beide middelen bij ijzerstapelingsziekten is 20 mg/kg lichaamsgewicht. Gezien de gerapporteerde bijwerkingen lijkt het raadzaam om bij MDS-patiënten te starten met 10 mg/kg. De dosis kan dan in volgende maanden afhankelijk van de bijwerkingen worden verhoogd via 20 naar 30 mg/kg, waarbij mede afhankelijk van de respons en de bijwerkingen de dosis van deferoxamine kan worden verhoogd tot een maximum van 50 mg/kg. Met deferasirox in doseringen van 30-40 mg/kg is weinig ervaring bij MDS. De tot nu toe beschreven bijwerkingen zijn reversibel bij dosisverlaging. Het therapeutisch effect (daling van het serumferritine) wordt verwacht na 3-6 maanden.<sup>32</sup> Bij start van ijzerchelatie dient de respons (ferritine) en nierfunctie maandelijks te worden beoordeeld. Indien er respons optreedt wordt serumferritinecontrole eens per 3 maanden geadviseerd. Het is onduidelijk of tijdens de therapie oftalmologische en audiologische controle noodzakelijk is.

### Conclusie

Secundaire hemochromatose is een onoverkomelijk gevolg van veelvuldige bloedtransfusies bij MDS-patiënten.<sup>11</sup> Bij een ferritinegehalte >2.000 µg/l, transfusieafhankelijkheid en een levensverwachting op basis van de huidige IPSS en/of de IPSS-‘revised’ prognostische scoresystemen van ten minste enige jaren (>3 jaar; IPSS-R zeer gunstig tot intermediair), dient ijzerchelatie te worden overwogen. Van therapie met een ijzerchelator wordt verwacht dat het serumferritine daalt en dat ijzergelateerde orgaanschade verder wordt beperkt. Een (tijdelijke) verbetering

van bloedwaarden als hemoglobine, trombocyten en neutrofiële granulocyten wordt gezien bij een klein aantal patiënten met MDS. Gezien het heterogene ziektebeeld, de wisselende mate van transfusieafhankelijkheid tussen patiënten, de verschillen in ijzerhoeveelheid per transfusie en verschillen in comorbiditeit tussen patiënten is het advies om ijzerchelatie af te stemmen op de individuele patiënt. Een kritische beschouwing van de belangrijkste literatuur laat zien dat nog veel vragen onbeantwoord blijven.

### Referenties

1. Malcovati L, 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.
2. Schanz J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820-9.
3. Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
4. Della Porta MG, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754-62.
5. Van de Loosdrecht A, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:1-12.
6. Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
7. Malcovati L, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25:3503-10.
8. Malcovati L, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122: 2943-64.
9. Gattermann N. Pathophysiological and clinical aspects of iron chelation therapy in MDS. *Curr Pharm Des* 2012;18:3222-34.
10. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on

- the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia Res* 2007; 31(Suppl 3):S2-6.
11. Gattermann N, et al. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol* 2011;90:1-10.
  12. Wells R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leukemia Res* 2008;32:1338-53.
  13. Valent P, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) - diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *Eur J Clin Invest* 2008;38:143-9.
  14. Suzuki T, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2008;88:30-5.
  15. Santini V, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leukemia Res* 2010;34:1576-88.
  16. Bowen D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematology* 2003;120:187-200.
  17. Giagouridis A, et al. A European survey on the detection and management of iron overload in transfusion-dependent patients with MDS. *Ann Hematol* 2011;90:667-73.
  18. Mittelman M, et al. Iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes: consensus conference guidelines. *Israel Med Assoc J* 2008;10:374-6.
  19. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:858-61.
  20. Santini V, et al. Hpcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. *PLoS One* 2001;6:e23109.
  21. Ambaglio I, et al. Inappropriately low hepcidin levels in patients with myelodysplastic syndrome carrying a somatic mutation of SF3B1. *Haematologica* 2013; 98:420-3.
  22. Gyan E, et al. Spontaneous and Fas-induced apoptosis of low-grade MDS erythroid precursors involves the endoplasmic reticulum. *Leukemia* 2008;22:1864-73.
  23. Hod E, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood* 2010;115:4284-92.
  24. Roy NB, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011;154:521-4.
  25. De Swart L, et al. Early Mortality in 1000 Newly Diagnosed MDS Patients with Low- and Intermediate-1 Risk MDS in the European Leukemianet MDS (EUMDS) Registry. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:3830.
  26. Alessandrino EP, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010;95:476-84.
  27. Armand P, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-8.
  28. Cremers E, et al. Prognostic pre-transplant factors in myelodysplastic syndromes primarily treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study on behalf of the MDS subcommittee of the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:3014.
  29. Trotter BJ, et al. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content. *Blood* 2013;122:1678-84.
  30. Di Tucci AA, et al. Myocardial iron overload assessment by T2\* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica* 2008;93:1385-8.
  31. Van de Loosdrecht A, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor therapie 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:43-53.
  32. Gattermann N, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97:1364-71.
  33. List AF, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:2134-9.
  34. Gattermann N, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leukemia Res* 2010;34:1143-50.
  35. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood* 2009;114:5251-5.

*Ontvangen 16 oktober 2013, geaccepteerd 29 januari 2014.*