



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Ph(-) ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

2024

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ Ph(-) ΜΥΕΛΟΪΠΕΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ (ΜΥΝ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοΐπερπλαστικά νεοπλάσματα (ΜΥΝ) είναι κλωνικές διαταραχές των πολυδύναμων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων που χαρακτηρίζονται από σταθερή αύξηση του αριθμού από μία έως και των 3 κυτταρικών σειρών στο περιφερικό αίμα και υπερπλασία μορφολογικά ώριμων προγονικών μορφών τους στο μυελό των οστών. Η πρώτη αναφορά στον όρο έγινε το 1951 από τον William Dameshek που κατέταξε στα μυελοΐπερπλαστικά νοσήματα την αληθή πολυκυτταραιμία (ΑΠ), την ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ) και την πρωτοπαθή μυελοϊνώση (ΠΜΙ) και τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), αναδεικνύοντας κοινά και αλληλοεπικαλυπτόμενα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά τους. Η δημοσίευση αυτή έθεσε τη βάση για κοινή θεώρηση αυτών των παθήσεων και οδήγησε σε μια μακρόχρονη πορεία αναζήτησης της προέλευσης και των παθογενετικών μηχανισμών τους. Η ανακάλυψη του χρωμοσώματος Philadelphia και της αναδιάταξης που το προκαλεί, το 1960 και το 1973 αντίστοιχα, έθεσαν τη μοριακή σφραγίδα της ΧΜΛ.

Σημείο σταθμός στην κατανόηση της μοριακής βιολογίας των λοιπών ΜΥΝ ήταν η ανακάλυψη, το 2005, από ταυτόχρονες εργασίες 4 ερευνητικών ομάδων, της σωματικής μετάλλαξης JAK2V617F, παρούσας στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με ΑΠ και στο ήμισυ εκείνων με ΙΘ και ΠΜΙ. Οι μετέπειτα ανακαλύψεις μεταλλάξεων στο εξώνιο 12 του JAK2, στο γονίδιο του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (c-MPL), και της πρωτεΐνης του ενδοπλασματικού δικτύου, καλρετικουλίνης (CALR), περιόρισαν σημαντικά τον αριθμό των περιστατικών ΜΥΝ που παρέμεναν χωρίς χαρακτηρισμένη μοριακή βλάβη.

Η νοσηρότητα και θνητότητα των Philadelphia αρνητικών, κλασικών μυελοΐπερπλαστικών νοσημάτων προκύπτει κυρίως από τα θρομβωτικά αρτηριακά ή φλεβικά επεισόδια, συμπτώματα υπεργλοιότητας, διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, σημεία υπερμεταβολισμού, την ηπατοσπληνομεγαλία και την μετάπτωση σε μυελοϊνώση (ΜΙ) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Πέραν των παραδοσιακών θεραπειών με κυτταροστατικά, αφαιμάξεις και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, στη θεραπευτική μας φαρέτρα έχει προστεθεί από 10ετίας περίπου και η χορήγηση των αναστολέων JAK2, με έγκριση χορήγησης στην ΠΜΙ αρχικά και, εσχάτως, στην ανθεκτική ΑΠ. Προσφάτως εγκρίθηκαν νεότεροι JAK αναστολείς για τη θεραπεία της ΜΙ και η ropgeinterferon alpha 2b για τη θεραπεία της ΑΠ.

Η πρόγνωση των οντοτήτων αυτών είναι πολύ καλή σε ότι αφορά στην ΑΠ και ΙΘ και εξαρτάται κυρίως από τα θρομβωτικά συμβάματα και την μετάπτωση σε ΜΙ ή ΟΜΛ. Αντίθετα η ΠΜΙ χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη κλινική ετερογένεια και σαφώς χειρότερη πρόγνωση, που εξαρτάται από το βαθμό της αναιμίας, της εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας, της ύπαρξης συστηματικών συμπτωμάτων, των εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης και της μετάπτωσης σε ΟΜΛ, γεγονότα που οδηγούν σε επιλεγμένους ασθενείς στην οδό της αλλογενούς μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ. 2023

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (ΜΥΝ)

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)
Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ)
Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)
Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση (ΠΜΙ)
Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία
Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία
Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (ΜΥΝ), αταξινόμητα

Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (ΜΔΣ/ΜΥΝ)

Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΜΜΛ)
Μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με ουδετεροφιλία
Μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με SF3B1 μετάλλαξη και θρομβοκυττάρωση
Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (ΜΔΣ/ΜΥΝ), αταξινόμητα

Μαστοκυττάρωση (μέχρι πρότινος ανήκε στα κλασικά Ph- ΜΥΝ)

1 . Δερματική μαστοκυττάρωση (Cutaneous Mastocytosis-CM)
2. Συστηματική μαστοκυττάρωση (Systemic Mastocytosis - SM)
3 . Μαστοκυτταρικό σάρκωμα (Mast Cell Sarcoma - MCS)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ WHO 2023 ΓΙΑ ΤΑ ΚΛΑΣΙΚΑ Ph(-) ΜΥΝ

Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ)

Η διάγνωση της αληθούς πολυκυτταραιμίας απαιτεί είτε και τα 3 κύρια κριτήρια είτε τα 2 πρώτα κύρια κριτήρια συν το δευτερεύον κριτήριο.

Κύρια κριτήρια

1. Αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (> 16,5 g/dl στους άνδρες, > 16,0 g/dL στις γυναίκες) ή αυξημένος αιματοκρίτης (>49%^α στους άνδρες, >48% στις γυναίκες)
2. Βιοψία μυελού των οστών που δείχνει υπερκυτταροβρίθεια προσαρμοσμένη στην ηλικία με τριγραμμική αύξηση (πανμύελωση), συμπεριλαμβανομένης της υπερανάπτυξης της ερυθράς, κοκκιώδους και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς με πλειόμορφα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα^β
3. Παρουσία *μετάλλαξης της JAK2 V617F* ή του *εξονίου 12 της JAK2*

Έλασσον κριτήριο

Υποφυσιολογικά επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού.

^α αιματοκρίτης για διάγνωση απουσία μετάλλαξης *JAK2*. Ένας υψηλότερος στόχος αιματοκρίτη θα μπορούσε να εξεταστεί (π.χ. 0,52) στους άνδρες πριν απαιτηθεί περαιτέρω διερεύνηση.

^β Το μείζον κριτήριο 2 (βιοψία μυελού των οστών) μπορεί να μην απαιτείται σε ασθενείς με παρατεταμένη απόλυτη ερυθροκυττάρωση (συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης > 18,5 g/dl στους άνδρες ή > 16,5 g/dl στις γυναίκες ή τιμές αιματοκρίτη > 0,555 στους άνδρες ή > 0,495 στις γυναίκες), εάν συντρέχουν το μείζον κριτήριο 3 και το έλασσον κριτήριο.

Ο προσδιορισμός της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων με ερυθρά αιμοσφαίρια σημασμένα με 51Cr επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ αληθούς πολυκυτταραιμίας και ψευδοπολυκυτταραιμίας. Αυτή δεν είναι μια μέθοδος για κλινική χρήση ρουτίνας.

Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμία απαιτεί είτε να πληρούνται όλα τα κύρια κριτήρια είτε τα πρώτα 3 κύρια κριτήρια συν το έλασσον κριτήριο.

Κύρια κριτήρια

1. Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 450 \times 10^9 / L$
2. Βιοψία μυελού των οστών που δείχνει πολλαπλασιασμό κυρίως της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, με αυξημένο αριθμό μεγάλων, ώριμων μεγακαρυοκυττάρων με υπερλοβωμένους πυρήνες, χωρίς σημαντική αύξηση ή αριστερή στροφή στην κοκκιώδη ή ερυθρά σειρά, πολύ σπάνια μια μικρή (βαθμού 1) αύξηση των ινών ρετικουλίνης
3. Τα κριτήρια της ΠΟΥ για *BCR::ABL1-θετική* χρόνια μυελογενή λευχαιμία, αληθή πολυκυτταραιμία, πρωτοπαθή μυελοϊνωση ή άλλα μυελικά νεοπλάσματα δεν πληρούνται
4. *Μετάλλαξη JAK2, CALR ή MPL*

Έλασσον κριτήριο

1. Παρουσία κλωνικού δείκτη ή
2. Αποκλεισμός αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

Προϊνωτική Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση (προϊνωτική ΠΜΙ)

Η διάγνωση της προ-ινωτικής πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης απαιτεί να πληρούνται και τα 3 κύρια κριτήρια και τουλάχιστον 1 έλασσον κριτήριο.

Κύρια κριτήρια

1. Μεγακαρυοκυτταρικός πολλαπλασιασμός και ατυπία, χωρίς ίνωση ρετικουλίνης βαθμού > 1, συνοδευόμενη από αυξημένη κυτταροβρίθεια μυελού των οστών προσαρμοσμένη στην ηλικία, αύξηση κοκκιώδους και (συχνά) μειωμένη ερυθροποίηση
2. Δεν πληρούνται τα κριτήρια της ΠΟΥ για *τη θετική σε BCR-ABL1* χρόνια μυελογενή λευχαιμία, ΑΠ, ΙΘ, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή άλλα μυελογενή νεοπλάσματα
3. *Μετάλλαξη JAK2, CALR ή MPL*
ή ύπαρξη άλλου κλωνικού δείκτη^α
ή παρουσία ήπιας αντιδραστικής παραγωγής ρετικουλίνης στο μυελό των οστών^β

Ελάσσονα κριτήρια

Παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα, επιβεβαιωμένα σε 2 διαδοχικούς προσδιορισμούς:

- Αναιμία που δεν αποδίδεται σε συννοσηρότητα
- Λευκοκυττάρωση $\geq 11 \times 10^9 / L$
- Σπληνομεγαλία που ανιχνεύεται κλινικά ή/και απεικονιστικά
- Επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) πάνω από το ανώτατο όριο
- Λευκοερυθροβλαστική εικόνα στο περιφερικό επίχρισμα

^α Ελλείψει οποιασδήποτε από τις 3 μείζονες κλωνικές μεταλλάξεις, η αναζήτηση άλλων μεταλλάξεων που σχετίζονται με μυελογενή νεοπλάσματα (π.χ. μεταλλάξεις *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* και *SF3B1*) μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της κλωνικής φύσης της νόσου.

^β Ελάσσων (βαθμού 1) ίνωση ρετικουλίνης δευτεροπαθής σε λοίμωξη, αυτοάνοση διαταραχή ή άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων ή άλλο λεμφικό νεόπλασμα, μεταστατική κακοήθεια ή τοξικές (χρόνιες) μυελοπάθειες.

Ινωτική Πρωτοπαθής Μυελοΐνωση (ινωτική ΠΜΙ)

Η διάγνωση της ινωτικής πρωτοπαθούς μυελοΐνωσης απαιτεί να πληρούνται και τα 3 κύρια κριτήρια και τουλάχιστον 1 δευτερεύον κριτήριο.

Κύρια κριτήρια

1. Μεγακαρουκυτταρικός πολλαπλασιασμός και ατυπία, συνοδευόμενη από ρετικουλίνη ή/και ίνωση κολλαγόνου βαθμού 2 ή 3
2. Δεν πληρούνται τα κριτήρια της ΠΟΥ για ΙΘ, ΑΠ, *BCR-ABL1*-θετική χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή άλλα μυελικά νεοπλάσματα^α
3. Μετάλλαξη *JAK2*, *CALR* ή *MPL*
ή ύπαρξη άλλου κλωνικού δείκτη^β
ή παρουσία ήπιας αντιδραστικής παραγωγής ρετικουλίνης στο μυελό των οστών^γ

Ελάσσονα κριτήρια

- Παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα, επιβεβαιωμένα σε 2 διαδοχικούς προσδιορισμούς:
- Αναιμία που δεν αποδίδεται σε συννοσηρότητα
 - Λευκοκυττάρωση $\geq 11 \times 10^9 / L$
 - Σπληνομεγαλία που ανιχνεύεται κλινικά ή/και απεικονιστικά
 - Επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) πάνω από το ανώτατο όριο
 - Λευκοερυθροβλαστική εικόνα στο περιφερικό επίχρισμα

^α Τα ΜΥΝ μπορούν να συσχετιστούν με μονοκυττάρωση ή μπορούν να την αναπτύξουν κατά τη διάρκεια της νόσου. Αυτές οι περιπτώσεις μπορεί να μιμούνται τη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (XMMΛ). Σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, ένα ιστορικό ΜΥΝ αποκλείει XMMΛ, ενώ η παρουσία χαρακτηριστικών ΜΥΝ στο μυελό των οστών ή / και μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΜΥΝ (σε *JAK2*, *CALR* ή *MPL*) τείνουν να υποστηρίζουν τη διάγνωση του ΜΥΝ με μονοκυττάρωση και όχι XMMΛ.

^β Ελλείψει οποιασδήποτε από τις 3 μείζονες κλωνικές μεταλλάξεις, η αναζήτηση άλλων μεταλλάξεων που σχετίζονται με μυελογενή νεοπλάσματα (π.χ. μεταλλάξεις *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* και *SF3B1*) μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της κλωνικής φύσης της νόσου.

^γ Ίνωση μυελού των οστών δευτεροπαθής σε λοίμωξη, αυτοάνοση διαταραχή ή άλλη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων ή άλλο λεμφικό νεόπλασμα, μεταστατική κακοήθεια ή τοξική (χρόνια) μυελοπάθεια.

Μυελοϊνωση μετά από Αληθή Πολυκυτταραιμία (μετά-ΑΠ ΜΙ)**Απαιτούμενα κριτήρια**

1. Τεκμηρίωση προηγούμενης διάγνωσης ΑΠ με βάση τα κριτήρια του ΠΟΥ
2. Ίνωση μυελού των οστών βαθμού 2-3 σε κλίμακα 0-3

Πρόσθετα κριτήρια (απαιτούνται 2)

1. Αναιμία (δηλ. κάτω από το εύρος αναφοράς της ηλικίας, του φύλου και του υψομέτρου) ή παρατεταμένη μη αναγκαιότητα είτε φλεβοτομής (απουσία κυτταρομειωτικής θεραπείας) είτε κυτταρομειωτικής θεραπείας για την πολυκυτταραιμία
2. Λευκοερυθροβλάστωση
3. Αύξηση της σπληνομεγαλίας, που ορίζεται είτε ως αύξηση της ψηλαφητής σπληνομεγαλίας κατά > 5 cm από την αρχική τιμή (απόσταση από το αριστερό πλευρικό τόξο) είτε ως ανάπτυξη μιας νέας ψηλαφητής σπληνομεγαλίας
4. Ανάπτυξη οποιωνδήποτε 2 (ή και των 3) από τα ακόλουθα γενικά συμπτώματα: > 10% απώλεια βάρους σε 6 μήνες, νυχτερινές εφιδρώσεις, ανεξήγητος πυρετός (>37,5 °C)

Μυελοϊνωση μετά από Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία (μετά-ΙΘ ΜΙ)**Απαιτούμενα κριτήρια**

3. Τεκμηρίωση προηγούμενης διάγνωσης ΙΘ με βάση τα κριτήρια του ΠΟΥ
4. Ίνωση μυελού των οστών βαθμού 2-3 σε κλίμακα 0-3

Πρόσθετα κριτήρια (απαιτούνται 2)

5. Αναιμία (δηλ. κάτω από το εύρος αναφοράς της ηλικίας, του φύλου και του υψομέτρου)
6. Αύξηση της σπληνομεγαλίας, που ορίζεται είτε ως αύξηση της ψηλαφητής σπληνομεγαλίας κατά > 5 cm από την αρχική τιμή (απόσταση από το αριστερό πλευρικό τόξο) είτε ως ανάπτυξη μιας νέας ψηλαφητής σπληνομεγαλίας
7. Ανάπτυξη οποιωνδήποτε 2 (ή και των 3) από τα ακόλουθα γενικά συμπτώματα: > 10% απώλεια βάρους σε 6 μήνες, νυχτερινές εφιδρώσεις, ανεξήγητος πυρετός (>37,5 °C)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑΣ - ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ-ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΥΝ

1. Γενική αίματος και επίχρισμα περιφερικού αίματος
2. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και έλεγχος χοληστερόλης - τριγλυκεριδίων
3. Έλεγχος σιδηροκινητικής ορού
4. Επίπεδα ΕΡΟ ορού
5. Ιολογικός έλεγχος ηπατίτιδας Β και C
6. Αιμορραγικός έλεγχος (PT, APTT , ινωδογόνο) και έλεγχος για vWD [(μέτρηση αντιγόνου παράγοντα von Willebrand (VWFa) και ενεργότητας Von Willebrand με συμπαράγοντα ρεστοσετίνη (VWF:RCo)] σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς
7. Δείκτες φλεγμονής και πρωτεΐνες οξείας φάσης (π.χ. ΤΚΕ, CRP κτλ.)
8. Έλεγχος για παθολογική αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια με το O2
9. Αέρια αρτηριακού αίματος
10. Ακτινογραφία θώρακος
11. Υπερηχογράφημα ήπατος - σπληνός - νεφρών
12. Υπερηχογράφημα καρδιάς
13. Έλεγχος για συμπαγείς όγκους με αυτόνομη αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης (όγκος Wilms, όγκοι παρωτίδας, αιμαγγειοβλάστωμα παρεγκεφαλίδας, καρκίνος ωοθηκών, βρογχογενές καρκίνωμα, αδρενεργικοί όγκοι, φαιοχρωμοκύττωμα, ινομύματα της μήτρας)
14. Μυελόγραμμα - Οστεομυελική βιοψία με χρώση για ρετικουλίνη
15. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού (ή αίματος επί αδυναμίας αναρρόφησης μυελού) με καρυότυπο ± FISH
16. Ποιοτική ανίχνευση BCR-ABL1 για αποκλεισμό Χρόνιας μυελογενούς Λευχαιμίας
17. PCR περιφερικού αίματος για ανίχνευση μετάλλαξης JAK2V617F → επί μη ανεύρεσής της: <ol style="list-style-type: none"> a. έλεγχος για μεταλλάξεις MPL και εξωνίου 9 CALR επί υποψίας ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας ή πρωτοπαθούς μυελοϊνώσεως b. έλεγχος για μεταλλάξεις εξωνίου 12 JAK2 επί υποψίας αληθούς πολυκυτταραιμίας
18. HLA - τυποποίηση σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνώση

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑΣ - ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ-ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΥΝ

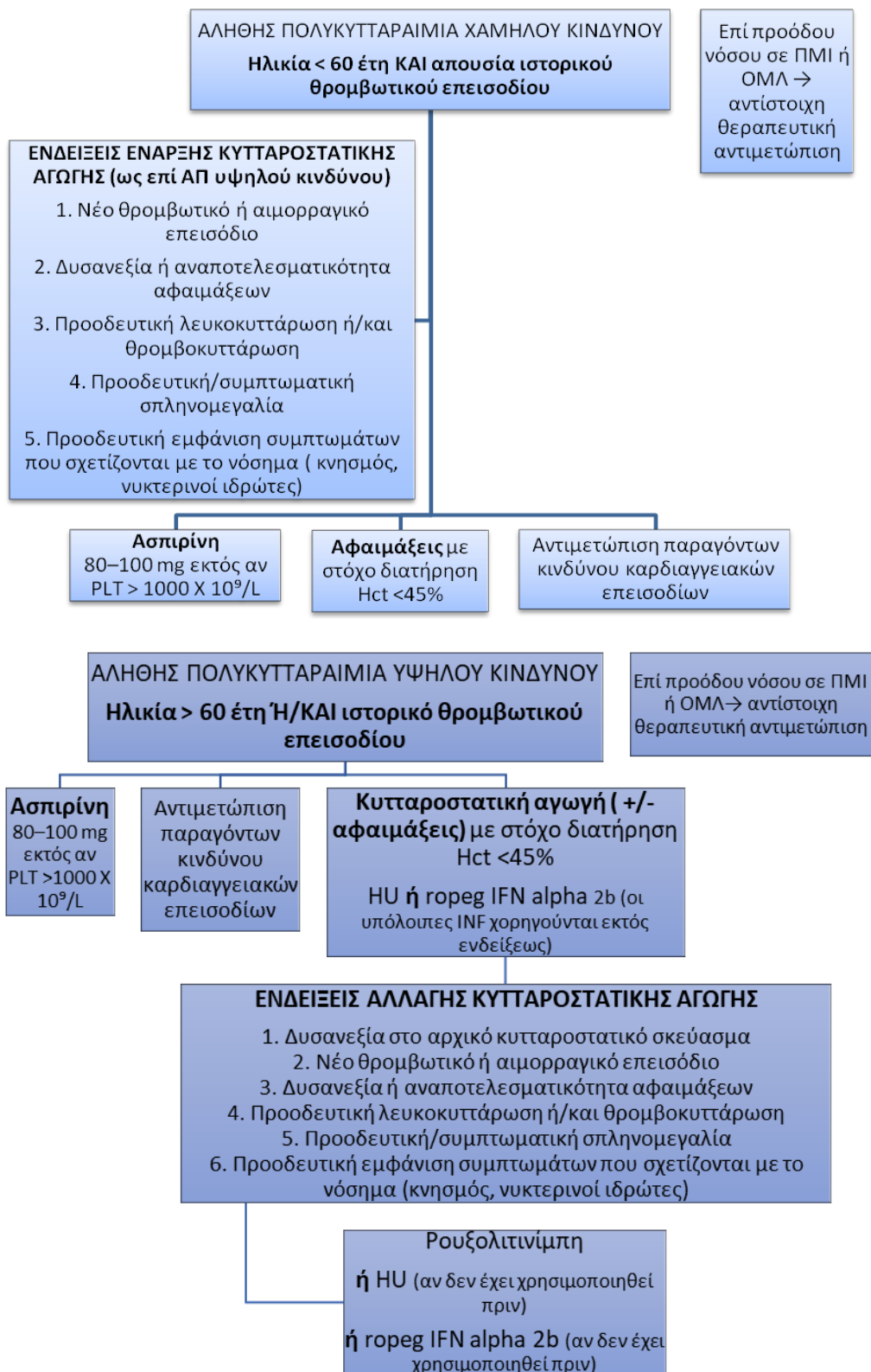
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

1. Σπληνομεγαλία
2. Ηπατομεγαλία
3. Έλεγχος συνοδών συμπτωμάτων [θεμιτή η χρήση του συστήματος αυτοαξιολόγησης συμπτωμάτων MPN Symptom Assessment form (MPN-SAF)]
4. Κλινική εξέταση κυκλοφορικού - αναπνευστικού

ΛΗΨΗ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων
2. Ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων
3. Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (π.χ. κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, εργαστηριακό προφίλ λιπιδίων)
4. Ιστορικό μεταγίσεων
5. Ιστορικό επιπλοκών κατά προηγηθείσες κυήσεις
6. Ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων
7. Φαρμακευτική αγωγή

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΗΘΟΥΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ



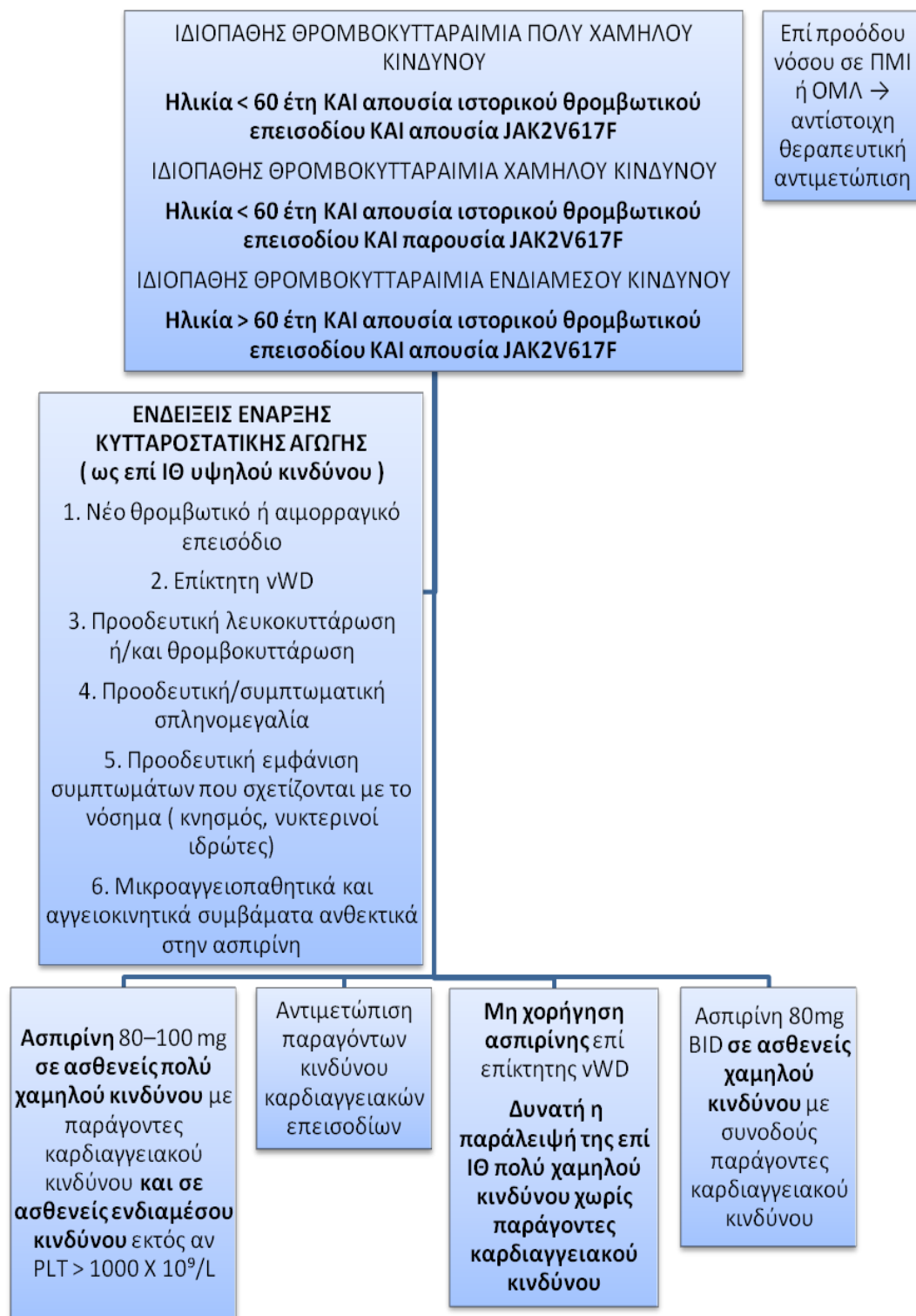
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΛΗΘΟΥΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ELN 2011, ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΑΤΑ IWG-MRT / ELN 2013

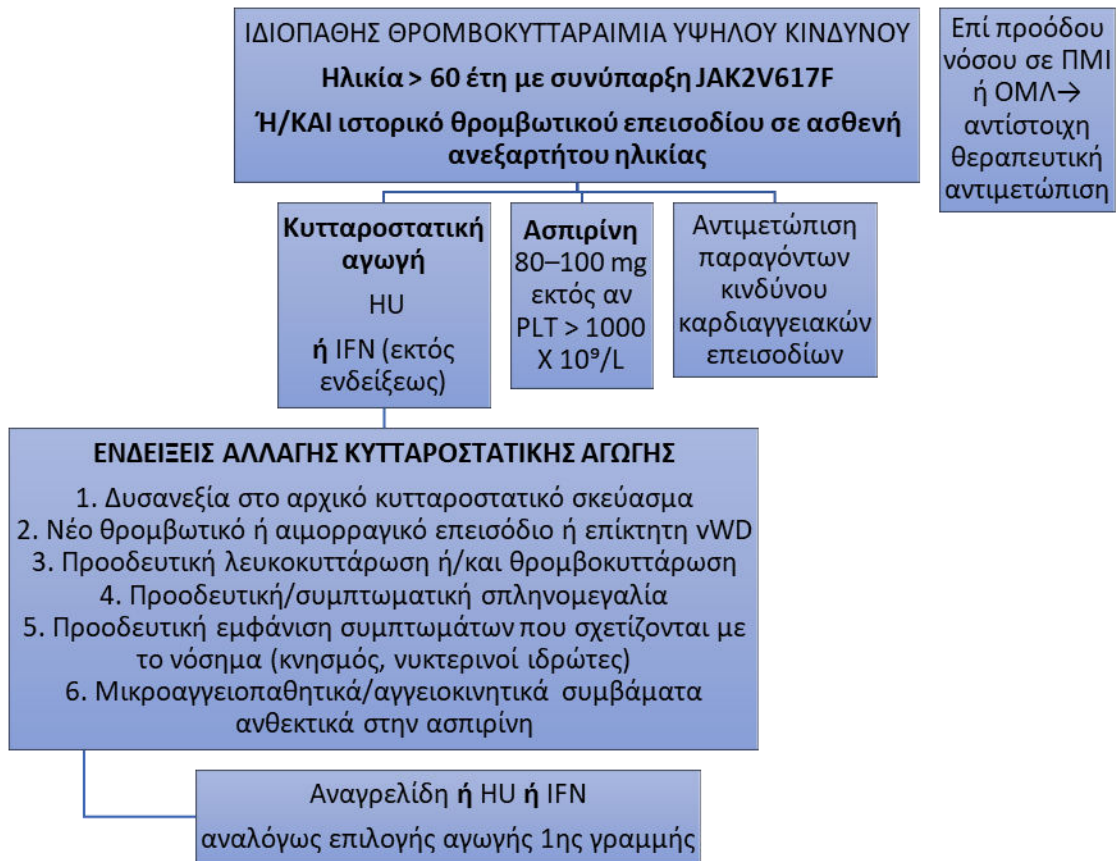
Πλήρης ανταπόκριση
Hct <45% χωρίς αφαιμάξεις ΚΑΙ PLT <400 x10 ⁹ /L ΚΑΙ WBC ≤10 x 10 ⁹ /L Φυσιολογικό μέγεθος ήπατος - σπληνός κατά την ψηλάφηση Απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο (μικροαγγειακές διαταραχές, κνησμός, κεφαλαλγία) και νέου θρομβωτικού ή μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου Σε OMB, ανεύρεση φυσιολογικής κυτταροβρίθειας με απουσία τριγραμμικής υπερπλασίας και ίνωσης βαθμού >1
Μερική ανταπόκριση
Ασθενείς που πληρούν τα 3 πρώτα κριτήρια για πλήρη ανταπόκριση Εμμένουσα τριγραμμική υπερπλασία σε OMB
Χωρίς ανταπόκριση
Ανταπόκριση που δεν πληρεί τα κριτήρια της πλήρους και μερικής ανταπόκρισης
Πρόοδος νόσου σε μετά-ΑΠ ΜΙ, ΜΔΣ ή ΟΜΛ

Κριτήρια ανθεκτικότητας / δυσανεξίας στην ΗΥ σε ασθενείς με ΑΠ κατά ELN

<ul style="list-style-type: none"> • Ανάγκη αφαιμάξεων για διατήρηση Hct <45% μετά από 3 μήνες αγωγής, σε ελάχιστη ημερήσια δόση ΗΥ 2gr • Μη ελεγχόμενη υπερπλασία μυελού (π.χ. PLT > 400 × 10⁹/L και WBC > 10 × 10⁹/L) μετά από 3 μήνες αγωγής με ΗΥ, σε ελάχιστη ημερήσια δόση 2gr • Αποτυχία περιορισμού σπληνομεγαλίας (ψηλαφητός σπλήνας >10 εκ. κάτωθεν του πλευρικού τόξου) κατά 50% με ψηλάφηση ή μη πλήρης εξαφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη σπληνομεγαλία μετά από 3 μήνες αγωγής με ΗΥ σε ελάχιστη ημερήσια δόση 2gr • NEUT < 1,0 × 10⁹/L ή PLT < 100 × 10⁹/L ή Hgb < 10gr/dL υπό αγωγή με τη χαμηλότερη δόση ΗΥ που απαιτείται για την επίτευξη πλήρους ή μερικής κλινικής και αιματολογικής ανταπόκρισης • Παρουσία ελκών στα κάτω άκρα ή άλλης σημαντικής μη αιματολογικής τοξικότητας σχετιζόμενης με την ΗΥ, όπως βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, συμπτώματα απο το πεπτικό σύστημα, πνευμονίτιδα ή πυρετός σε οποιαδήποτε δόση υδροξυουρίας

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ





**ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ
ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ELN 2011,
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΑΤΑ IWG-MRT / ELN 2013**

Πλήρης ανταπόκριση
<ul style="list-style-type: none"> • $PLT \leq 400 \times 10^9/L$ ΚΑΙ $WBC \leq 10 \times 10^9/L$ ΚΑΙ απουσία λευκοερυθροβλαστικής αντίδρασης • Φυσιολογικό μέγεθος ήπατος και σπληνός κατά την ψηλάφηση • Απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο (μικροαγγειακές διαταραχές, ο κνησμός και η κεφαλαλγία) και νέου θρομβωτικού ή μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου • Σε OMB, εξαφάνιση μεγακαρυοκυτταρικής υπερπλασίας και απουσία ίνωσης βαθμού >1
Μερική ανταπόκριση
<ul style="list-style-type: none"> • Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια πλήρους ανταπόκρισης • Εμμένουσα μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία σε OMB
Χωρίς ανταπόκριση
Οποιαδήποτε ανταπόκριση που δεν πληρεί τα κριτήρια πλήρους ή μερικής ανταπόκρισης
Πρόοδος νόσου σε ΑΠ, μετά-ΙΘ ΜΙ, ΜΔΣ ή ΟΜΛ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

ΣΥΣΤΗΜΑ IPSS (ισχύει κατά τη διάγνωση)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	1 ΠΟΝΤΟΣ	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΟΝΤΟΙ
ΗΛΙΚΙΑ	>65	ΧΑΜΗΛΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-1 ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2 ΥΨΗΛΟΥ	0 1 2 ≥ 3
WBC ($\times 10^9/L$)	>25		
Hgb (gr/dL)	<10		
Βλάστες περιφερικού αίματος (%)	≥1		
Συστηματικά συμπτώματα	ΝΑΙ		

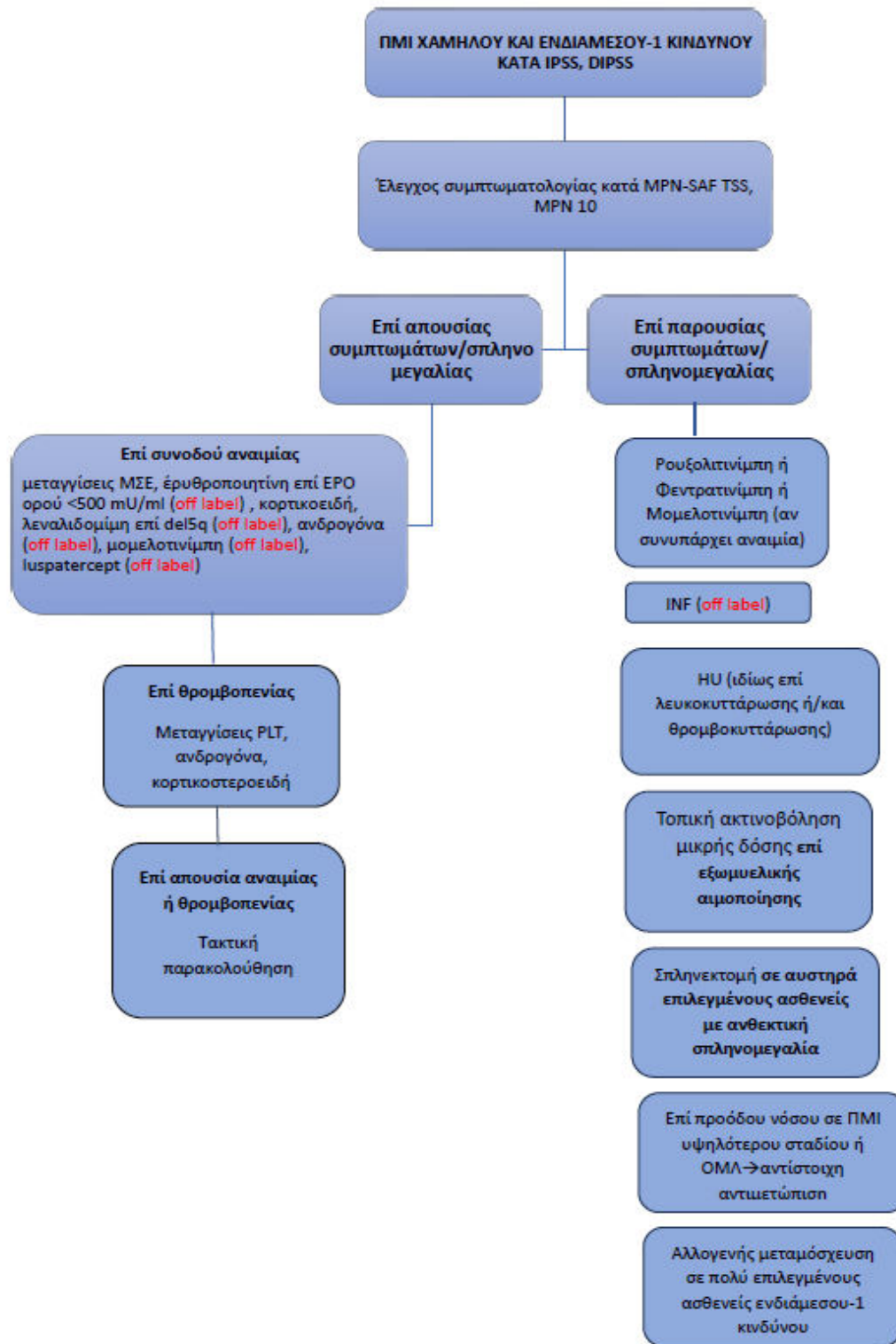
ΣΥΣΤΗΜΑ DIPSS (ισχύει κατά την παρακολούθηση)

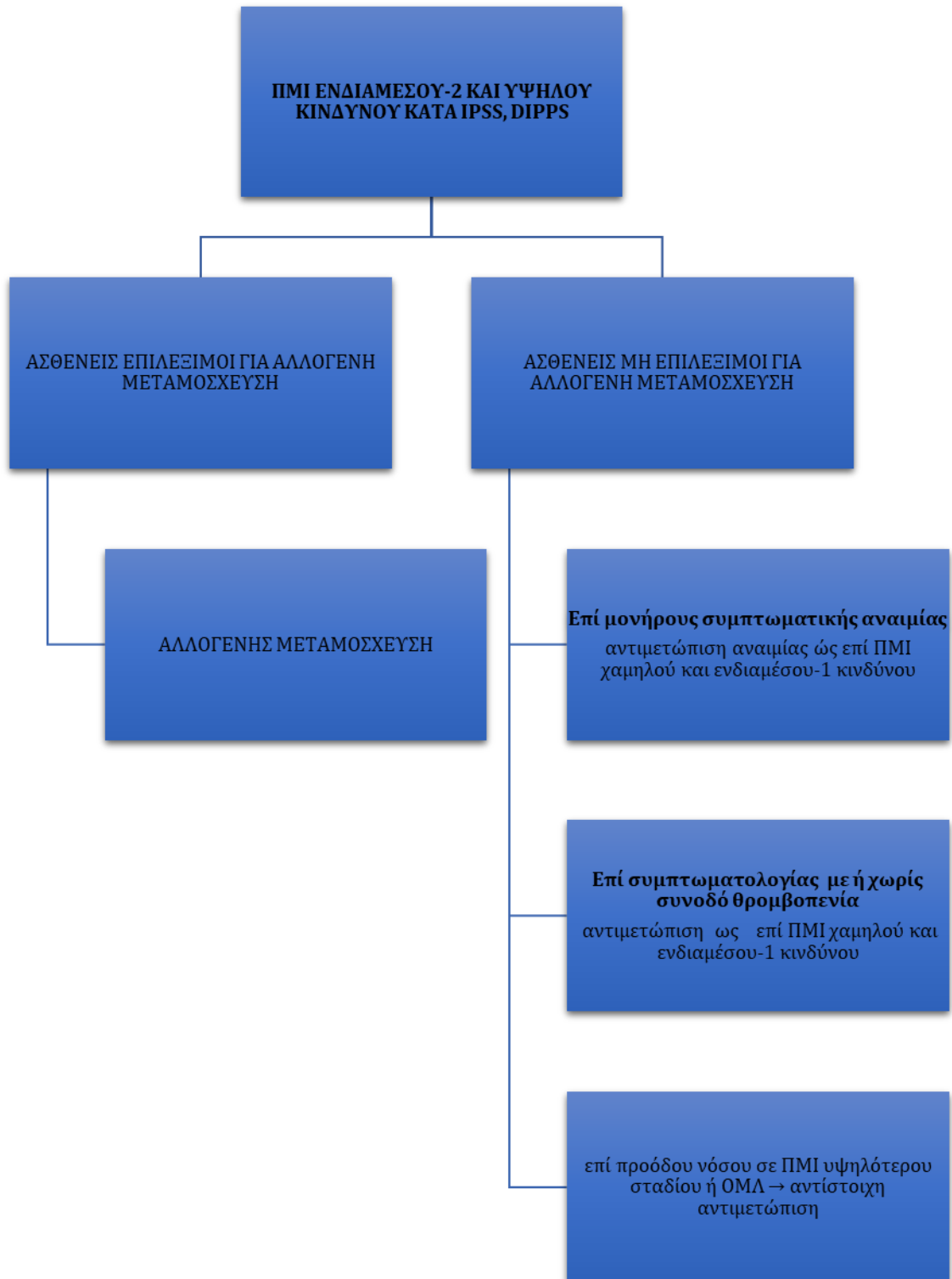
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	1 ΠΟΝΤΟΣ	2 ΠΟΝΤΟΙ	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΟΝΤΟΙ
ΗΛΙΚΙΑ	>65		ΧΑΜΗΛΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-1 ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2 ΥΨΗΛΟΥ	0 1-2 3-4 5-6
WBC ($\times 10^9/L$)	>25			
Hgb (gr/dL)	<10			
Βλάστες περιφ. αίματος (%)	≥1			
Συστηματικά συμπτώματα	ΝΑΙ			

ΣΥΣΤΗΜΑ DIPSS-PLUS (ισχύει κατά την παρακολούθηση)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	1 ΠΟΝΤΟΣ	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΟΝΤΟΙ
ΗΛΙΚΙΑ	>65	ΧΑΜΗΛΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-1 ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2 ΥΨΗΛΟΥ	0 1 2-3 >3
WBC ($\times 10^9/L$)	>25		
Hgb (gr/dL)	<10		
Βλάστες περιφ. αίματος %	≥1		
Συστηματικά συμπτώματα	ΝΑΙ		
Plt ($\times 10^9/L$)	<100		
Ανάγκη μεταγγίσεων	ΝΑΙ		
Καρυότυπος	Μονήρης ή 2 κυτταρογενετικές ανωμαλίες που αφορούν στις +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 ή/και σύνθετος καρυότυπος		

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗΣ





ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

<ul style="list-style-type: none"> • Σε ασθενείς επιλέξιμους για μεταμόσχευση, χορήγηση λευκαφαιρεμένων παραγόντων αίματος
<ul style="list-style-type: none"> • Προσοχή στη χορήγηση G-CSF σε ασθενείς με σπληνομεγαλία (κίνδυνος ρήξης αυτόματης σπληνός)
<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση IFN σε όλα τα ΜΥΝ, με εξαίρεση τη ropreg INF alpha 2b στην ΑΠ, καθώς και η χορήγηση ανδρογόνων, λεναλιδομίδης και ερυθροποιητίνης στην ΠΜΙ είναι ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ. Η μομελοτινίμη σε ασθενείς με ΜΙ και αναιμία μόνο είναι ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ. Το Luspatercept για την αναιμία στη ΜΙ είναι ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ
<ul style="list-style-type: none"> • Το Luspatercept, ένας παράγων ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων, εγκεκριμένος για τη θεραπεία υποομάδων ασθενών με Β-θαλασσαιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, έδειξε σε μία μελέτη φάσης ΙΙ ότι μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την αναιμία και την ανάγκη για μεταγγίσεις ΜΣΕ, είτε μόνο του είτε σε συγχορήγηση με Ρουξολιτινίμη. Δόση ρυθμιζόμενη βάση αποτελέσματος και συγχορήγησης: 1→1.33→1.75 mg/Kg υποδορίως κάθε 21 ημέρες. Στη ΜΙ χορηγείται εκτός ενδείξεως και αναφέρεται εδώ καθώς κυκλοφορεί στη χώρα μας και μπορεί να δοθεί σε κάποιες μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με αναιμία/μεταγγισιοεξαρτώμενους που δεν έχουν ανταποκριθεί σε κανέναν θεραπευτικό χειρισμό (<i>ακάλυπτη θεραπευτική ανάγκη</i>).
<ul style="list-style-type: none"> • Το σύστημα εκτίμησης συμπτωμάτων MPN-SAF TSS από τους ίδιους τους πάσχοντες περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα : εύκολη κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, αίσθημα πρώιμου κορεσμού, ενεργητικότητα, νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός, οστικά άλγη, κοιλιακή δυσφορία, απώλεια βάρους, πυρετός. Ανταπόκριση θεωρείται η κατά $\geq 50\%$ ελάττωση του αρχικού σχετικού σκορ
<ul style="list-style-type: none"> • Για τον υδατογενή κνησμό στην ΑΠ → χορήγηση IFN ή ρουξολιτινίμης καθώς και αντιισταμινικών, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή θεραπείας με PUVA (psolaren + ultraviolet A)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ROPEGINTERFERON ALPHA 2b

Η ropeginterferon alpha 2b ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ΑΠ σε ενήλικες ασθενείς χωρίς συμπτωματική σπληνομεγαλία.

Δοσολογία

Φάση τιτλοδότησης

Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 100 μικρογραμμάρια (ή 50 μg για ασθενείς που λαμβάνουν άλλη κυτταρομειωτική θεραπεία). Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά κατά 50 μg κάθε δύο εβδομάδες (παράλληλα, η άλλη κυτταρομειωτική αγωγή θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά, αναλόγως), μέχρι να σταθεροποιηθούν οι αιματολογικές παράμετροι (αιματοκρίτης < 45%, αιμοπετάλια < $400 \times 10^9/l$ και λευκά αιμοσφαίρια < $10 \times 10^9/l$). Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 500 μg υποδορίως κάθε δύο εβδομάδες.

Φάση συντήρησης

Η δόση στην οποία θα επιτευχθεί σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων θα πρέπει να συνεχίσει να χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες για τουλάχιστον 1,5 χρόνο. Μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να προσαρμοστεί η δόση και/ή να παραταθεί το μεσοδιάστημα χορήγησης έως τις τέσσερις εβδομάδες, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΟΥ RUXOLITINIB

ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ

- Στην ΑΠ έναρξη ruxolitinib σε δόση 10 mg BID
- Στην ΜΙ έναρξη ruxolitinib ως εξής αναλόγως τιμών PLT
 - $50 \times 10^9/L - < 75 \times 10^9/L \rightarrow 5 \text{ mg BID}$
 - $75 \times 10^9/L - < 100 \times 10^9/L \rightarrow 10 \text{ mg BID}$
 - $100 \times 10^9/L - 200 \times 10^9/L \rightarrow 15 \text{ mg BID}$
 - $> 200 \times 10^9/L \rightarrow 20 \text{ mg BID}$

ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΗΣ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στη ΜΙ στην περίπτωση που η αποτελεσματικότητα θεωρείται ανεπαρκής και τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων είναι επαρκή, τότε οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 5 mg δύο φορές την ημέρα, έως τη μέγιστη δόση των 25 mg δύο φορές την ημέρα. Η αρχική δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας και εν συνεχεία σε διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $50 \times 10^9/L$ ή για απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από $500/mm^3$. Σε περίπτωση εμφάνισης θρομβοπενίας, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης του Ruxolitinib ανάλογα με το βαθμό της θρομβοπενίας και το δοσολογικό επίπεδο το φαρμάκου, βάσει των οδηγιών της ΠΧΠ

Στην ΑΠ, η θεραπεία θα πρέπει επίσης να διακόπτεται προσωρινά όταν η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 8 g/dl. Μετά την επαναφορά των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων πάνω από τα επίπεδα αυτά, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει πάλι στα 5 mg δύο φορές την ημέρα και να αυξηθεί βαθμιαία με βάση προσεκτική παρακολούθηση πλήρους αιματολογικής εξέτασης συμπεριλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με καθορισμό τύπου. Επίσης, στην ΑΠ, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 12 g/dl και συνιστάται εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από τα 10 g/dl.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Κατόπιν προσωρινής ή μόνιμης διακοπής του Ruxolitinib, τα συμπτώματα ΜΙ μπορεί να επανέλθουν μέσα σε χρονικό διάστημα περίπου μίας εβδομάδας. Εκτός αν απαιτείται απότομη διακοπή, θα πρέπει να εξετάζεται η βαθμιαία μείωση της δόσης του Ruxolitinib, αν και η χρησιμότητα της βαθμιαίας μείωσης δεν έχει αποδειχθεί.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

- Δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση σύμφωνα με τον αριθμό αιμοπεταλίων για ασθενείς με ΜΙ θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50%, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Η συνιστώμενη αρχική δόση για ασθενείς με ΑΠ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως.
- Σε ασθενείς με ΜΙ οποιαδήποτε ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη αρχική δόση με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50%, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει προσεκτικής

παρακολούθησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ΑΠ.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΦΕΝΤΡΑΤΙΜΠΗΣ

Η φεντρατινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με τη νόσο σπληνομεγαλίας ή των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή MI, MI μετά από ΑΠ ή ΙΘ που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα JAK ή έχουν λάβει θεραπεία με ρουξολιτινίμη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρουξολιτινίμη, πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με φεντρατινίμη, πρέπει να μειώσουν σταδιακά και να διακόψουν τη ρουξολιτινίμη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ρουξολιτινίμης.

Η θεραπεία με φεντρατινίμη δεν θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ανεπάρκεια θειαμίνης, μέχρι να διορθωθούν τα επίπεδα θειαμίνης (λόγω του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας Wernicke).

Η έναρξη της θεραπείας με φεντρατινίμη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $50 \times 10^9 / L$ και $ANC < 1,0 \times 10^9 / L$.

Η συνιστώμενη δόση της φεντρατινίμης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως.

Μειώσεις της δόσης για αιματολογικές, μη αιματολογικές τοξικότητες που προκύπτουν κατά τη θεραπεία και αντιμετώπιση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke (WE)

Αιματολογική τοξικότητα	Μείωση της δόσης
Θρομβοπενία Βαθμού 3 με ενεργή αιμορραγία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/L$) ή θρομβοπενία Βαθμού 4 (αριθμός αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/L$)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του φεντρατινίμης μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (αριθμός αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$) ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.

Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (απόλυτος αριθμός [ANC] < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης της φεντρατινίμπης μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (ANC < 1,5 x 10 ⁹ /l) ή στην αρχική τιμή. Επανάραξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί GCSF.
Βαθμού 3 και υψηλότερου βαθμού αναιμία, ενδείκνυται μετάγγιση (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 8,0 g/dl)	Προσωρινή διακοπή της δόσης της φεντρατινίμπης μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 10,0 g/dl) ή στην αρχική τιμή. Επανάραξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Επανεμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού 4	Διακοπή της φεντρατινίμπης
Μη αιματολογική τοξικότητα	Μείωση της δόσης
Βαθμού ≥ 3 ναυτία, έμετος ή διάρροια που δεν ανταποκρίνεται σε υποστηρικτικά μέτρα εντός 48 ωρών	Προσωρινή διακοπή της δόσης της φεντρατινίμπης μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1 ή στην αρχική τιμή. Επανάραξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού ≥ 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης της φεντρατινίμπης μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1 ή στην αρχική τιμή. Επανάραξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.

Διαχείριση των επιπέδων θειαμίνης και της εγκεφαλοπάθειας Wernicke	Μείωση της δόσης
Για επίπεδα θειαμίνης < του φυσιολογικού εύρους (74 έως 222 nmol/l), αλλά ≥ 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή θεραπείας με της φεντρατινίμπης. Χορήγηση δόσης 100 mg από στόματος λαμβανόμενης θειαμίνης ημερησίως μέχρι τα επίπεδα της θειαμίνης να επανέλθουν στο φυσιολογικό εύρος. Να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με φεντρατινίμπη όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών.
Για επίπεδα θειαμίνης < 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με φεντρατινίμπη. Έναρξη θεραπείας με παρεντερική θειαμίνη σε θεραπευτικές δόσεις μέχρι τα επίπεδα της θειαμίνης να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος. Να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με φεντρατινίμπη όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών.
Για σημεία ή συμπτώματα WE ανεξάρτητα από τα επίπεδα θειαμίνης	Διακοπή θεραπείας με φεντρατινίμπη και χορήγηση αμέσως θειαμίνης παρεντερικώς σε θεραπευτικές δόσεις.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΟΜΕΛΟΤΙΝΙΜΠΗΣ

Ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή MI (μετά από ΑΠ ή ΙΘ), οι οποίοι έχουν σπληνομεγαλία και/ή συμπτώματα και εμφανίζουν μέτρια ή σοβαρή αναιμία. Οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν λάβει στο παρελθόν αναστολέα Jak ή μπορεί να έχουν λάβει θεραπεία με Ρουξολιτινίμη.

Δόση: 200 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή

Σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Class C): μείωση της δόση έναρξης σε 150 mg από στόματος άπαξ ημερησίως.

Κίνδυνος λοιμώξεων: να μην χορηγείται μομελοτινίμη σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη.

Παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, και έναρξη κατάλληλης θεραπείας αμέσως.

Δοσολογικές τροποποιήσεις μομελοτινίμης:

Μείωση ημερήσιας δόσης κατά 50 mg από την τελευταία δόση όταν τα αιμοπετάλια είναι $> 20 \times 10^9 /L$ έως $< 50 \times 10^9 /L$, αν τα αρχικά αιμοπετάλια ήταν $\geq 100 \times 10^9 /L$.

Αν τα αιμοπετάλια είναι $< 20 \times 10^9 /L$: διακοπή μομελοτινίμης έως ότου τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε $\geq 50 \times 10^9 /L$, αν τα αρχικά αιμοπετάλια ήταν $> 50 \times 10^9 /L$ ή μέχρι να επανέλθουν στο αρχικό επίπεδο αν τα αιμοπετάλια ήταν $< 50 \times 10^9 /L$. Επανάναρξη σε ημερήσια δόση 50 mg κάτω από την τελευταία δόση.

Επί ουδετεροπενίας βαθμού 4 ($ANC < 500 \times 10^9 /L$) : διακοπή της θεραπείας μέχρι $ANC \geq 0,75 \times 10^9 /L$. Επανάναρξη σε ημερήσια δόση 50 mg κάτω από την τελευταία δόση.

Επί μη αιματολογικής τοξικότητας βαθμού ≥ 3 : διακοπή μομελοτινίμης έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή χαμηλότερο (ή όπως στην έναρξη). Επανάναρξη σε ημερήσια δόση 50 mg κάτω από την τελευταία δόση.

Διακοπή μομελοτινίμης σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τα 100 mg άπαξ ημερησίως

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Σε ασθενείς με ενεργό θρόμβωση , αντιπηκτική αγωγή (π.χ., ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [LMWH], από του στόματος αντιπηκτικά) σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες π.χ. American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines.

Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από το σημείο του αγγειακού δικτύου, τον βαθμό ύφεσης του υποκείμενου ΜΥΝ και την εκτίμηση επανεμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου επί διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Αναστολή χορήγησης ασπιρίνης

Αιμορραγικός έλεγχος (PT, APTT , ινωδογόνο) και έλεγχος για vWD [(μέτρηση αντιγόνου παράγοντα von Willebrand (VWF:A) και ενεργότητας Von Willebrand με συμπάραγοντα ρεστοσετίνη (VWF:RCO)] σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου και σε ασθενείς με ανεξήγητη

παρατεινόμενη αιμορραγία
Ενδοσκοπικός έλεγχος ΓΕΣ και υπερηχογραφικός έλεγχος σπληνοπυλαίου άξονα, επί υποψίας ευρημάτων πυλαίας υπέρτασης ή/και κισσών οισοφάγου

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Κριτήρια κύησης υψηλού κινδύνου (τουλάχιστον 1 εκ των παρακάτω)

Ιστορικό θρομβωτικού ή μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου αποδιδόμενου στο ΜΥΝ
Σοβαρές επιπλοκές πρότερης κύησης <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥ 3 ανεξήγητες διαδοχικές αποβολές 1^{ου} τριμήνου ➤ ≥ 1 ενδομήτριοι θάνατοι φυσιολογικού μορφολογικά εμβρύου κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο ➤ βάρους νεογνού κατά τον τοκετό $< 5^{\circ}$ εκατοστιαίο ➤ πρόωρος τοκετός λόγω εκλαμψίας ή προεκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας πριν την 34^η εβδομάδα κύησης ➤ ανεξήγητη ενδομήτρια εμβρυική αναστολή ανάπτυξης ➤ σοβαρή αιμορραγία κατά την κύηση ή μετά τον τοκετό, χρήζουσα μετάγγισης
Αριθμός PLT $> 1500 \times 10^9/L$

Κύηση ασθενούς με ΜΥΝ ανεξαρτήτως κινδύνου

Συγχορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και ασπιρίνης 80-100mg κατά την κύηση και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό
Παράταση χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους μετά τον τοκετό επί καισαρικής τομής

Διακοπή ασπιρίνης 1 - 2 εβδομάδες πριν τον τοκετό και έναρξη της μετά τον τοκετό για 6 εβδομάδες

Διακοπή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους 12 - 24 ώρες πριν τον τοκετό, αναλόγως με τον επιλεχθέντα χρόνο χορήγησης επισκληρίδιας αναισθησίας

Κύηση υψηλού κινδύνου

Υποχρεωτική η χορήγηση κυτταροστατικής θεραπείας → ιντερφερόνη (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, and ropeginterferon alfa-2b)

Διακοπή υδροξουρίας ή αναγρελίδης

Κύηση σταθερού κινδύνου

Συνέχιση αφαιμάξεων επί ανάγκης διατήρησης Hct < 45% σε ασθενείς με ΑΠ

Θηλασμός

Επιτρεπτή η λήψη ηπαρίνης, ασπιρίνης, βαρφαρίνης

Απαγορευτική η λήψη υδροξουρίας ή αναγρελίδης

Αμφίβολη η θέση της λήψης ιντερφερόνης (ανεπαρκή δεδομένα)

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

Ph (-) : Χωρίς παρουσία χρωμοσώματος Philadelphia

ΠΟΥ : Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

BCR/ABL1 : Breakpoint Cluster Region/ Abelson tyrosine-protein kinase 1

Hgb : Αιμοσφαιρίνη

Hct : Αιματοκρίτης

JAK : Janus kinase

OMB : Οστεομυελική Βιοψία

EPO : Ερυθροποιητίνη

PLT : Αιμοπετάλια

CALR : Calreticulin

MPL : MyeloProliferative Leukemia protein

WBC : Λευκά Αιμοσφαίρια

LDH : Γαλακτική Αφυδρογονάση

vWD : Νόσος von Willebrand

TKE : Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων

CRP : C-Reactive Protein

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

PCR : Polymerase Chain Reaction

HLA : Human Leukocyte Antigen

ΟΜΛ : Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

ELN : European LeukemiaNet

IWG-MRT:International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research-Treatment

HU : Υδροξυουρία

IFN : Ιντερφερόνες (Interferon-a2b, Peginterferon-a2a, Peginterferon-a2b)

NEUT : Ουδετερόφιλα

ΜΔΣ : Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

IPSS : International Prognostic Scoring System

DIPSS : Dynamic International Prognostic Scoring System

ΜΣΕ : Μεταγγίσεις Συμπυκνωμένων Ερυθρών

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

BID : δις ημερησίως

ΓΕΣ : Γαστρεντερικός Σωλήνας

ANC: absolute neutrophil count

FDA: US Food and Drug Administration

EMA: European Medicine Agency

ΠΧΠ: περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951;6:372-375
2. NCCN Clinical Practice Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms v3.2023
3. A. M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, J. Thiele and C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015
4. Hochhaus A, et al. Myeloproliferative Neoplasms. 5th Edition of WHO classification of Haematolyphoid Tumors. IARC. 2023 (online)
 5. 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 :437–438
 6. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128–1132
 7. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113:2895-2901.
 8. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115:1703-1708.
 9. 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; 29:392-397
 10. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121(23):4778-4781
 11. Haider M., Gangat N., Lasho T., Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(4):390-4
 12. Barbui T1, Finazzi G, Carobbio A Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5128-33
 13. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29:761-770
 14. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368: 22–33
 15. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33–45
 16. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011; 118:401-408
 17. 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; 30:4098-4103
 18. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014; 28:1472-1477

19. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124:2507-2513
20. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148
21. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365:1054-1061.
22. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352:1779-1790.
23. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7:387-397.
24. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356:459-468
25. Passamonti F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011; 117:2813-2816
26. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders:a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108:3472-3476
27. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006; 3:e27
28. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369:2379-2390
29. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22:235-245
30. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017; 10:55
31. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016; 30:1701-1707
32. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:358-367
33. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:7S-47S
34. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 2014; 93:1953-1963
35. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22:235-245
36. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* 2016; 175:31-36
37. Besremi, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
38. Ruxolitinib, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
39. Inrebic, Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
40. Gerds AT, Harrison C, Kiladjian J-J, et al. Safety and efficacy of luspaterecept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis: results from the ACE-536-MF-

- 001 study. Abstract 7016. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 5, 2023; Chicago, Illinois.
41. Omjjara, περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος