



Guidelines for diagnose og behandling af myelodysplastisk syndrom

Dansk MDS gruppe

Første udgave, december 2014

Indholdsfortegnelse

1	Arbejdsgruppen.....	4
2	Evidensniveau og rekommandationsgrad	5
3	Diagnostik af Myelodysplastisk Syndrom (MDS).....	6
4	Klassifikation (WHO klassifikationen fra 2008)	7
5	Prognose.....	7
5.1	International prognostisk scoring system (IPSS)	7
5.2	Revised IPSS (IPSS-R)	8
5.3	WPSS (WHO klassifikation-baseret prognostisk scoring system).....	9
5.4	Yderligere prognostiske faktorer	10
5.5	Anbefalinger ved sygdomsdebut	11
6	Behandlingsrespons	12
6.1	International Working Group (IWG) modified response criteria.....	12
7	Terapeutisk intervention og opfølgning af MDS	12
7.1	Algoritme til behandling af symptomgivende lav-risiko MDS.....	12
7.2	Algoritme til behandling af patienter med høj-risiko MDS	13
7.3	Algoritme til behandling af patienter med CMML	13
8	Understøttende behandling	14
8.1	Transfusion.....	14
8.2	Jernkælering	14
8.3	Tranexamsyre (cyklokapron)	16
8.4	Behandling og forebyggelse af infektioner	16
9	Overvejelser ved behandlingsstart	17
10	Behandlingsalgoritme ved symptomatisk lav-risiko MDS	17
10.1	Behandling af lav-risiko MDS med kurativt sigte.....	18
10.2	Behandling af lav-risiko MDS med ikke-kurativt sigte.....	18
10.2.1	Anæmibehandling med EPO/darbepoetin +/- G-CSF.....	18
10.2.2	Immunosuppressiv behandling	23
10.2.3	Lenalidomid	25
11	Allogen hæmatopoietisk celletransplantation	27
12	Behandling af høj-risiko MDS og MDS/AML patienter, som ikke er kandidater til allo-HCT	30
12.1	5-azacytidin.....	30
12.2	AML-lignende kemoterapi	31
12.3	Lav dosis kemoterapi	32
13	Rekommandationsoversigt.....	34
14	Forkortelser	35

15 Referencer37

1 Arbejdsgruppen

Overlæge, PhD. Claus Marcher Odense Universitets Hospital, Overlæge Klas Raaschou-Jensen Roskilde Sygehus, Overlæge, PhD. Mette Skov Holm Aarhus Universitet Hospital, Overlæge, PhD. Lone Friis Rigshospitalet, Overlæge, Professor, Dr. med Kirsten Grønbæk Rigshospitalet (formand)

Redigering og lay out

Reservelæge, PhD Marianne Bach Treppendahl Rigshospitalet.

2 Evidensniveau og rekommandationsgrad

For hver rekommandation er der om muligt anført rekommandationsgrad (A, B, C) og evidensniveau (I-IV) (for definitioner se Tabel 1). Grad A betyder ikke at en given behandling er bedre end grad B, men grad A betyder at en given behandlingsrekommandation er baseret på mindst et klinisk forsøg.

Tabel 1

A) Evidensniveau

<i>Niveau</i>	<i>Type af evidens</i>
Ia	Metaanalyse af randomiserede kontrollerede undersøgelser
Ib	Mindst én randomiseret kontrolleret undersøgelse
IIa	Mindst én god kontrolleret ikke-randomiseret undersøgelse.
IIb	Mindst én anden type, god eksperimentel ikke-randomiseret undersøgelse.
III	Gode deskriptive undersøgelser (kohorte, case-kontrol, case serier)
IV	Ekspertkomitéer, velestimerede autoriteter, cases

B) Rekommandations grad

<i>Grad</i>	<i>Evidensniveau</i>	<i>Rekommandation</i>
A	Ia, Ib	Mindst én randomiseret kontrolleret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalingerne.
B	IIa, IIb, IIc	Kræver gode kliniske undersøgelser som grundlag for anbefalingen.
C	IV	Kræver ekspertkomite eller autoritet, men siger, at der ikke findes gode kliniske undersøgelser som grundlag

3 Diagnostik af Myelodysplastisk Syndrom (MDS)

MDS diagnosen baseres på morfologisk knoglemarvsdysplasi hos patienter med kliniske tegn på knoglemarvsdysfunktion i form af forskellige kombinationer af anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Cytogenetisk undersøgelse er essentiel for at skelne mellem MDS og reaktive årsager til cytopeni, dysplasi og andre klonale stamcelle forandringer. Hos yngre patienter (< 50 år) bør medfødte eller arvelige tilstande overvejes. Der henvises til NMDSG guidelines (link <http://www.nmds.org/>).

Diagnostik

Anamnesen bør indeholde oplysninger om familiær forekomst, tidligere kemo- eller stråleterapi, indtagelse af knoglemarvstoksisk medicin samt alkoholvaner. Desuden afklares om der er tendens til blødninger eller infektioner, og om patienten har anæmisymptomer.

Blodprøver:

Hæmatologi inkl. leukocyt- og differentieltælling, hæmoglobin (hgb), trombocytal, MCV og retikulocytal. Øvrige blodprøver: serum folat, cobalamin, jern, transferrin, ferritin, LDH, bilirubin, haptoglobin, Coombs test (DAT), ALAT, basiske fosfataser, albumin, urat, kreatinin, EPO samt IgG, IgA og IgM.

Vira: Screening for HIV samt parvovirus B19 ved hypoplastisk MDS. Derudover hepatitis-screening.

Knoglemarvsundersøgelse (KM):

Diagnosen MDS stilles hovedsageligt ud fra en knoglemarvsundersøgelse, der viser dysplasi i en/flere cellelinier. Der kan evt. være behov for at gentage undersøgelsen efter nogle mdr. ved usikkert primært fund. Knoglemarvsundersøgelsen suppleres altid med cytogenetisk undersøgelse samt flowcytometri. Genetisk screening anvendes endnu ikke rutinemæssig.

Differentialdiagnoser:

B12- og folinsyremangel
Nylig kemoterapi
HIV infektion
Anæmi ved kronisk sygdom
Autoimmun cytopeni
Kronisk leversygdom
Alkoholmisbrug
Tungmetalforgiftning
Medicininduceret cytopeni (gennemgang af medicinstatus)
Andre hæmatologiske stamcellesygdomme

4 Klassifikation (WHO klassifikationen fra 2008)

Der henvises til NMDSG hjemmesiden mhp. *Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia* (link <http://www.nmds.org/>)

5 Prognose

MDS er en heterogen sygdomsgruppe. Der er udviklet flere scoringssystemer, der kan adskille undergrupper af MDS med forskellig prognose samt behandlingsalgoritmer.

5.1 International prognostisk scoring system (IPSS)

Alle patienter med MDS har nedsat forventet levetid sammenlignet med aldersmatchede kontrolpersoner. IPSS scoring-systemet anvendes på ubehandlede, nydiagnosticerede MDS patienter.

International Prognostic Scoring System (IPSS) (Greenberg et al, 1997)

<i>Prognostisk variable</i>	<i>Score</i>				
	<i>0</i>	<i>0.5</i>	<i>1</i>	<i>1.5</i>	<i>2</i>
% Blaster i KM	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype [⊘]	Good	Intermediær	Poor		
Cytopenier*	0/1	2/3			

[⊘]Good: normal, -Y, del(5q), del(20q). Intermediate: Andre kromosomforandringer. Poor: Komplex (≥3 abnormiteter) eller kromosom 7 anomalier. *Hæmoglobin <6,2 mmol/l, neutrofilital <1,5 mia/l, trombocytital <100 mia/l

Score på diagnosetidspunktet jfr. ovenstående placerer patienten i en af flg. risikogrupper:

<i>Risiko gruppe</i>	<i>Score</i>	<i>Median overlevelse (år)</i>	<i>Tid til AML transformation (for 25% af pt. /år)</i>
Low-risk	0	5,7	9,4
INT-1	0,5-1,0	3,5	3,3
INT-2	1,5-2,0	1,2	1,1
High-risk	>2,5	0,4	0,2

I daglig klinisk praksis taler man om:

- ”lav-risiko MDS” = IPSS low og IPSS INT-1
- ”høj-risiko MDS” = INT-2 og IPSS High-risk

5.2 Revised IPSS (IPSS-R)

Prognostisering ved hjælp af IPSS-R er primært anbefalet til patienter, der er kandidater til allogen hæmatopoietisk celletransplantation (allo-HCT) og som falder i IPSS lav-risikogruppen. Betydningen af IPSS-R i beslutningsprocessen i forbindelse med allo-HCT er dog endnu ikke valideret.

IPSS-R prognostiske grupper og scores

<i>Prognostisk gruppe</i>	<i>Cytogenetik</i>	<i>Median overlevelse</i>	<i>Median tid udvikling af AML i 25 % af patienterne</i>
Very good (4 %)	-Y, del(11q)	5,4	NR
Good (72 %)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), to abnormiteter inkl. del(5q)	4,8	9,4
Intermediate (13 %)	Der(7q), +8, +19, i(17q), andre kloner med en eller to abnormiteter	2,7	2,5
Poor (4 %)	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), to abnormiteter inkl. -7/del(7q), Kompleks: 3 abnormiteter	1,5	1,7
Very poor (7 %)	Kompleks>3 abnormiteter	0,7	0,7

<i>Prognostisk variabel</i>	<i>Score</i>						
	<i>0</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>1,5</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Cytogenetik	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
KM blaster, (%)	≤2		>2- <5		5-10	>10	
Hæmoglobin (mmol/l)	≥6,2		5- <6,2	<5			
Trombocytal (mia/l)	≥100	50- <100	<50				
Neutrofilal (mia/l)	≥0,8		<0,8				

<i>Risiko gruppe</i>	<i>Risiko score</i>	<i>Patienter (%)</i>	<i>Overlevelse (median, år)</i>	<i>AML transformation (25% af patienterne), 95% CI</i>
Very low	<1,5	19	8,8	NR (14,5-NR)
Low	1,5-3	38	5,3	10,8(9,2-NR)
Intermediate	3-4,5	20	3,0	3,2 (2,8-4,4)
High	4,5-6	13	1,6	1,4 (1,1-1,7)
Very high	>6	10	0,8	0,73 (0,7-0,9)

5.3 WPSS (WHO klassifikation-baseret prognostisk scoring system)

WPSS er et scoring system, der omfatter WHO klassifikationen (WHO 2000) og transfusionsbehov. Patienter med erytroid dysplasi, der kun har påvirkning af den erytroide cellelinje og er *uden* transfusionsbehov, har samme prognose som baggrundsbefolkningen. Derimod har patienter *med* transfusionsbehov en dårligere prognose, uanset risikogruppe baseret på antal blaster i KM og cytogenetik.

<i>Variable</i>	<i>Score</i>			
	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
WHO kategori	RA [§] , RARS [§] , isolated 5q- [§]	RCMD [§] , RCMD-RS [§]	RAEB-1 [§]	RAEB-2 [§]
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	
Transfusionsbehov [¶]	No	Regular		

* Good: normal, del (5q), -Y, del(20q); Poor: Kompleks (>3 abnormiteter) eller kromosom 7 anomalier; og intermediate: Andre kromosomforandringer

¶ mindst 1 transfusion med SAG-M hver 8. uge over en periode på 4 måneder.

§ RA: refraktær anæmi, RARS: refraktær anæmi med ringsideroblaster, RCMD: refraktær cytopeni med multilinie dysplasi, RCMD-RS: refraktær cytopeni med multilinie dysplasi og ringsideroblaster, RAEB-1: refraktær anæmi med excess af blaster-1, RAEB-2: refraktær anæmi med excess af blaster-2.

<i>WPSS risiko gruppe</i>	<i>Score</i>	<i>Median Overlevelse Italiensk kohorte (måned)</i>	<i>Median Overlevelse Tysk kohorte (måned)</i>
Very low	0	103	141
Low	1	72	66
Intermediate	2	40	48
High	3-4	21	26
Very high	5-6	12	9

5.4 Yderligere prognostiske faktorer

- Komorbiditet: Kardiell, hepatisk, nefrologisk og pulmonal komorbiditet samt solid cancer er uafhængige faktorer for non-leukæmisk død.
- Fibrose: knoglemarvsfibrose grad 2 og 3 er forbundet med en dårlig prognose
- De hidtil publicerede arbejder viser at punktmutationer i *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *NRAS* og *ASXL1* er associeret med dårlig prognose, samt at stigende antal driver/onkogene mutationer korrelerer til dårlig prognose. Mutationer i spliceosom generne *SRSF2* og *U2AF1* er associeret med dårlig prognose, mens *SF3B1* mutation muligvis er associeret med længere overlevelse (trend). Der resterer dog et stort arbejde før den kliniske betydning af mutationsmønstret ved MDS er afklaret. Det anbefales endnu ikke at udføre mutationsstatus på MDS patienter i den diagnostiske udredning.

5.5 Anbefalinger ved sygdomsdebut

- Pt. klassificeres i henhold til WHO 2008 Klassifikationen.
- Risikostratificering i henhold til IPSS.
- Patienter, der er mulige kandidater til allo-HCT risikostratificeres i henhold til IPSS-R for at identificere patienter i høj-risiko gruppen (se Rekommandationer for knoglemarvs-transplantation”, på [www. Hematology.dk](http://www.Hematology.dk)).
- Knoglemarvsfibrose og komorbiditet bestemmes.
- MDS indrapporteres til cancerregisteret og den nationale database.

6 Behandlingsrespons

6.1 *International Working Group (IWG) modified response criteria*

Der henvises til NMDSG hjemmesiden: *Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia* (link <http://www.nmds.org/>)

7 Terapeutisk intervention og opfølgning af MDS

Det er rekommanderet, at alle nydiagnosticerede patienter evalueres på en centerafdeling med hæmatologisk ekspertise. Alle patienter skal tilbydes løbende blodprøve kontrol og klinisk evaluering. Hvis terapeutisk intervention overvejes ved sygdomsprogression er det rekommanderet, at patienten får gennemført en knoglemarvsundersøgelse inklusive kromosomundersøgelse.

Da sygdomsbilledet ved MDS er meget heterogent, strækker behandlingsmulighederne sig fra behandlingsfrie kontroller til allo-HCT. Beslutning om behandlingsvalg kan være vanskelig, og det er afgørende allerede på diagnosetidspunktet at tage stilling til, om patienten er kandidat til allo-HCT, idet transplantation ved sygdomsprogression er associeret med et dårligt resultat.

Det rekommanderes, at patienter tilbydes protokolleret behandling, hvor det er muligt, og i øvrigt tilbydes behandling efter gældende nordiske og nationale rekommandationer.

7.1 *Algoritme til behandling af symptomgivende lav-risiko MDS*

1. Relevant transfusions- og keleringsbehandling.
2. Evaluer patienter med IPSS INT-1 mhp. kurativ behandling (allo-HCT), specielt hos patienter med yderligere risikofaktorer så som knoglemarvsfibrose, vedvarende transfusionsbehov etc.
3. Evaluer patienter med RA eller RCMD mhp. immunsupprimerende behandling (se side 23).
4. Hos patienter med transfusionskrævende anæmi, overvej Epo ± G-CSF til patienter med prædiktiv score 0 eller 1 ifølge den prædiktive model (se side 19).
5. Overvej lenalidomidbehandling til patienter med IPSS low- og INT-1-risk MDS med del(5q), som ikke har responderet på vækstfaktor behandling eller ikke er kandidat til dette ifølge den prædiktive model, og ikke er p53 positiv ved immunhistokemisk undersøgelse. Vær særlig opmærksom på dette ved lenalidomidbehandling af yngre patienter, hvor allo-HCT er en mulighed.
6. Det bør overvejes, om patienter med svære cytopenier og/eller transfusionsafhængighed, som ikke har responderet på anden relevant behandling, kan tilbydes behandling i en klinisk protokol.

7.2 *Algoritme til behandling af patienter med høj-risiko MDS*

1. Evaluer patienten med henblik på kurativ behandling med allo-HCT.
2. Evaluer patienten med henblik på 5-azacytidinbehandling.
3. Evaluer patienten med henblik på AML-lignende kemoterapi; specielt hos yngre patienter med god risiko profil kan der forventes respons på behandling.
4. Evaluer patienten mhp. lavdosis kemoterapi.
5. Understøttende behandling eller eksperimentel behandling i en klinisk protokol.

7.3 *Algoritme til behandling af patienter med CMML*

1. Overvej allo-HCT både ved CMML1 og CMML2.
2. Patienter med CMML2 (10-29 % blaster i KM) og et leukocyttal < 13 mia/l:
 - 5-azacytidine. Evaluer patienten mhp. lavdosis kemoterapi.
3. Patienter med CMML2 (10-29 % blaster i KM) og et leukocyttal > 13 mia/l:
 - Hos udvalgte patienter, som ikke har meget højt leukocyttal kan gives 5-azacytidin behandling (dokumentation for effekt er mindre).
 - Alternativt hydroxyurea eller AML-lignende kemoterapi.
4. Patienter med CMML1 (5-9 % blaster i KM) og et leukocyttal < 13 mia/l:
 - Observer. Kan behandles som lav-risiko MDS-patienter.
5. Patienter med CMML1 (5-9 % blaster i KM) og et leukocyttal > 13 mia/l:
 - Hydroxyurea ved symptomer.
 - EPO ved transfusionskrævende anæmi.

8 Understøttende behandling

8.1 Transfusion

Et nyligt studie angiver øget livskvalitet ved højere transfusionsgrænse (hgb). Brug leukocytfiltrerede blodprodukter.

Erytrocyttransfusioner

- Symptomgivende anæmi. Planlæg transfusion efter en individuel transfusionsgrænse baseret på komorbiditet og anæmisymptomer. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet.

Trombocyttransfusion

- Rekommanderet til patienter der har lavt trombocytantal og moderat til svær blødningstendens. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet.

8.2 Jernkelering

Baggrund

Der er tre forskellige tilgængelige jernkelerende lægemidler. Desferrioxamin (DFO), som gives som injektion eller infusion, samt Deferasirox og Deferiprone, der begge gives som peroral behandling. Ved DFO og deferiprone-behandling bliver overskydende jern udskilt i urinen, hvilket gør urinen rød. Ved deferasirox-behandling udskilles overskydende jern udelukkende i fæces.

Der er på nuværende tidspunkt begrænset dokumentation for effekten af jernkeleringsbehandling med hensyn til sygelighed og forbedret overlevelse ved MDS, men de tilgængelige jernkelerende lægemidler reducerer alle jernoverskuddet hos MDS-patienter. De studier, der findes, omhandler primært patienter med thalassæmi, hvor der imidlertid er stærk evidens for brugbarheden af jernkelerende behandling.

I et stort prospektivt fase 2 studie af 341 MDS patienter, som blev behandlet i et år med deferasirox, var der en reduktion af det mediane ferritinniveau og plasma jern. Lægemidlet var veltolereret; de hyppigste bivirkninger var gastrointestinale gener og påvirket nyrefunktion. Lægemidlet blev stoppet hos 48,7 % af de behandlede patienter. For desferrioxamine og deferiprone er data sparsomme og retrospektive.

Der er flere retrospektive studier, der indikerer, at jernkelering medfører længere overlevelse hos patienter med lav-risiko MDS. Der er dog ikke studier, der viser langtidseffekt af jernkelering hos MDS-patienter. De findes heller ingen randomiserede studier, der sammenligner de forskellige jernkelerende lægemidler i MDS, hvorfor der ikke er specifikke rekommandationer vedrørende valg af jernkelerende lægemiddel. Praktisk vil man ofte forsøge med et peroralt middel og ved manglende effekt skifte til DFO. Målet for behandlingen er at opnå en negativ jernbalance og jernafgifte patienten, hvilket praktisk bedst måles som reduceret ferritinniveau til under 1000 g/l

som indikerer pt er velkeleret. For udvalgte patienter kan det være indiceret at udføre leverbiopsi og MR af hjerte og lever i forløbet.

Indikation

- Jernkelering er kun rekommanderet hos voksne patienter, der er i vedvarende transfusionsbehandling.
- For patienter med WHO RA, RARS og 5q- er jernkelering indikeret, medmindre der er meget høj alder eller svær komorbiditet.
- Patienter med RCMD og mere fremskredent MDS bør kun jernkeleres, hvis der er en forventet restlevetid på minimum 2 år, og hvis patienten opfylder kriterierne nedenfor.
- Hvis jernkelering er indikeret ud fra ovenstående, er det rekommanderet at starte behandlingen når S-Ferritin ≥ 1500 g/l eller efter ca. 25 portioner SAG-M.
- For kandidater til allo-HCT gælder, at jernophobning skal undgås og jernkelerende behandling startes for at forebygge jernophobning snarere end for at behandle jernophobningen.

Monitoring af jernkelerende behandling

- Målet er at få ferritinniveauet under 1000 g/l.
- Ved hurtigt faldende ferritin til under 1500 g/l bør det jernkelerende lægemiddel dosisreduceres.

Desferrioxamine

40 mg/kg (20-50 mg) gives som subkutan infusion over 8-12 timer 5-7 dage pr. uge.

- Alternativt gives en langsom subkutan injektion over 30 minutter, hvor dosis deles i 2.
- Vitamin C 2-3 mg/kg/d skal startes 4 uger efter start på DFO behandling for at øge jernudskillelsen.
- Alternativt gives DFO 5-10 g via hjemmepumpe over 4-5 dage fra start af hver transfusion (kræver patient har et Port-a-Cath).
- Vedvarende, uafbrudt 24 timers DFO skal overvejes hos patienter med høj belastning af stort jernoverskud med persisterende ferritin > 2500 g/l og påvist hjertesygdom.
- Ved stort jernoverskud og insufficient effekt af behandlingen med DFO kan dette kombineres med deferiprone eller deferasirox i vanlige doser.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau III.

Oral jernkelering

Deferasirox

Deferasirox bør undlades hos patienter med påvirket nyrefunktion.

- Start med 10 mg/kg/dag en gang daglig – og øg langsomt til en dosis på 20-40 mg/kg.

- Tabletterne opløses i vand eller juice. Tabletterne kan tages på hvilket som helst tidspunkt af dagen, men skal tages mindst 30 minutter før fødeindtag.
- Levertal og kreatinin skal følges månedligt, og specielt skal kreatinin følges ugentligt den første måned.
- Behandlingen pauseres hvis der er kreatinforhøjelse og genoptages i en lavere dosis.
- Før anvendelse af DFO og Deferasirox anbefales øjen- og høre undersøgelse, hvilket bør gentages hver 1 gang årligt.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau IIa.

Deferiprone

- 75 mg/kg fordelt over 3 doser.
- Kan kombineres med DFO for at øge effekten af den jernkelerende behandling.
- Check hæmatologien ugentligt for deferiprone-udløst neutropeni, incidensen er formentlig <1 %.
- DFO er ikke rekommanderet til patienter med svær neutropeni.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau III.

8.3 *Tranexamsyre (cyklokapron)*

- Til patienter med lavt trombocytaltal og blødningstendens kan der forsøges med tranexamsyre 1g 3-4 gange dagligt.

Rekommandation

Rekommandationsgrad C, evidensniveau IV.

8.4 *Behandling og forebyggelse af infektioner*

Infektioner skal behandles med det samme og med tæt opfølgning. Rutinebrug af profylaktisk antibiotika kan ikke anbefales, men kan overvejes hos patienter med recidiverende infektioner.

Neutropene patienter skal informeres om at tage kontakt til behandlende afdeling ved febrilia over 38 °C i mere end 4 timer eller ved en enkelt måling af temperatur over 38,5 °C.

G-CSF behandling

Kan overvejes som profylakse til patienter med svær neutropeni og recidiverende infektioner. Effekten er dårligt dokumenteret, men kan være gavnlige, specielt under 5-azacytidin behandling. Langtidsvirkende G-CSF er ikke undersøgt hos MDS patienter og kan derfor ikke anbefales.

9 Overvejelser ved behandlingsstart

Stillingtagen til behandling af en nydiagnosticeret MDS-patient foretages på grundlag af **IPSS klassifikation** og efter vurdering af, om **kurative behandlingsmodaliteter** kan komme på tale. Med i disse overvejelser indgår generel helbredstilstand og performance status.

Behandling omfatter næsten altid **understøttende** komponenter, og hovedvægten vil oftest hos ældre patienter lægges på at holde hæmoglobin- og/eller trombocyt-niveauer så højt, at patienten fungerer i sin hverdag. Det indebærer, at hovedvægten i behandlingen af mange MDS-patienter ligger på **transfusion** med blodprodukter (erytrocyt- og trombocyt-koncentrater) og **vækstfaktorer** (EPO +/- G-CSF) samt prompte bredspektret **antibakteriel** behandling hos febrile neutropene patienter. Husk leukocytdelere blod til patienter, der er kandidater til allo-HCT. **Jernkelerende** behandling vil ofte være indiceret hos multitransfunderede patienter.

Patienter med høj-risiko MDS vil kunne behandles med **AML-lignende kemoterapiregimer**. For patienter, som er kandidater til non myeloablative allo-HCT reduceres blasttallet til < 5 %, mens patienter som er kandidater til myeloablative allo-HCT (med Treosulfan/Fludarabin som konditionering) skal have et blasttal < 10 % før HCT. Se Dansk Hæmatologisk Selskabs rekommandationer vedr. allo-HCT www.hematology.dk.

10 Behandlingsalgoritme ved symptomatisk lav-risiko MDS

- a. Transfusion med blodprodukter og ved behov jernkelerende behandling.
- b. Evaluer IPSS INT-1 patienterne med henblik på kurativ behandling (allo-HCT) især ved samtidige risikofaktorer såsom knoglemarvsfibrose grad 2+3 og stort transfusionsbehov.
- c. Evaluer patienter med RA og RCMD med henblik på immunosuppressiv behandling.
- d. Hos patienter med anæmi og prædiktiv score 0 eller 1, overvej EPO +/- G-CSF i henhold til prædiktive model.
- e. Lenalidomidbehandling kan tilbydes til patienter med IPSS low- og INT-1-risk MDS og samtidig del(5q), som ikke har haft gavn af - eller kan forventes at have gavn af - vækstfaktorbehandling samt ikke er p53 positive ved immunhistiokemisk undersøgelse. Særlig forsigtighed hos yngre patienter, som måske er egnede til allo-HCT.
- f. Patienter med svær cytopeni og/eller transfusionsafhængighed, som ikke responderer på relevant behandling, bør så vidt muligt tilbydes eksperimentelle tiltag i kliniske protokoller.

10.1 Behandling af lav-risiko MDS med kurativt sigte

Hos unge og yngre MDS-patienter vil myeloablative allo-HCT kunne komme på tale. Intrafamiliær stamcelledonormulighed afklares før anmodning om søgning efter ”matched” ubeslægtet donor (MUD).

10.2 Behandling af lav-risiko MDS med ikke-kurativt sigte

10.2.1 Anæmi behandling med EPO/darbepoetin +/- G-CSF

Behandling med EPO kan forbedre hæmoglobinniveauet og dermed reducere transfusionsbehovet hos patienter med anæmi. Virkningen af EPO kan forstærkes af G-CSF, da de virker synergistisk og forbedrer overlevelse og dannelse af umodne erythroblaster. Der findes kun et randomiseret fase III studie vedrørende EPO givet alene vs. placebo, og et randomiseret fase III studie med EPO+G-CSF versus understøttende behandling. Begge studier viser signifikant effekt på hæmoglobinniveauet. Derudover er der publiceret to randomiserede fase II studier, som viser større effektivitet af kombineret vækstfaktorbehandling frem for EPO alene. Endvidere viser to store retrospektive, epidemiologiske studier en overlevelseshfordel for patienter behandlet med EPO +/- G-CSF i forhold til ubehandlede patienter; og uden påvirkning af risikoen for AML-udvikling. Et prospektivt, randomiseret fase III studie, der sammenligner langtidseffekten af EPO +/- G-CSF med placebo, vil formentligt ikke blive udført. Konkluderende betvivles effekten af behandlingen på hæmoglobinniveauet ikke, og der er stærke indikationer for, at behandlingen er associeret med forbedret overlevelse uden øget transformationsrate.

Darbepoetin (DA) er undersøgt i flere små studier samt i et stort fase II forsøg. Effekten er sammenlignelig med EPO, men ikke bevist bedre.

Kriterier ved evaluering af erytroidt respons

Ved behandling udenfor kliniske protokoller anvendes kriterier publiceret af den nordiske MDS-gruppe, og i et randomiseret fase III studie fra den franske MDS-gruppe. I kliniske protokoller kan IWG responskriterier eventuelt anvendes.

Erytroidt respons

1. Partielt erytroidt respons (PER):

- Hos transfusionsafhængige patienter: Stabil anæmi uden behov for transfusioner.
- Hos patienter med stabil anæmi: Øgning af hæmoglobinniveauet med 1 mmol/l.

2. Komplet erytroidt respons (CER):

- Stabilt hæmoglobinniveau $\geq 7,1$ mmol/l.

Beslutningsgrundlag for at påbegynde behandling

Prædiktiv model for behandling af anæmi ved MDS med EPO +/- G-CSF. Ekstrapoleret til DA. Patienterne bør evalueres i henhold til den prædiktive model før beslutning om behandling.

<i>Transfusionsbehov</i>	<i>Point</i>	<i>S-EPO</i>	<i>Point</i>
< 2 SAGM/mdr	0	<500 U/l	0
≥ 2 SAGM/mdr	1	≥500 U/l	1

Respons-sandsynlighed: 0 point: 74%, 1 point: 23%, 2 point: 7%

Indikationer for behandling med EPO +/- G-CSF ved MDS

- Symptomatisk anæmi

Den enkelte patient bør vurderes individuelt (mht. bl. a. komorbiditet) for at fastlægge det hæmoglobinniveau, der udløser behandling. Oftest er der ikke behov for behandling, hvis hæmoglobinniveauet er >6,2 mmol/l.

Positive kriterier for EPO-behandling

1. Verificeret MDS diagnose.
2. Under 10 % blaster.
3. 0 eller 1 point i henhold til prædiktiv model. Patienter med en score på 2 point bør ikke behandles.
4. Ingen jernmangel.

Generelle behandlingsaspekter

- Start med udelukkende EPO/DA i 8 uger. Ved mangel på respons (minimum PER) kan tillægges G-CSF i yderligere 8 uger. RARS-patienter med regelmæssigt transfusionsbehov kan dog have brug for at påbegynde kombinationsbehandlingen fra start. Evalueres efter maksimum 16 uger. Ved mangel på respons (minimum PER) efter 16 uger bør behandlingen ophøre.
- Hvis responset ophører hos patienter i EPO monobehandling, da bør EPO-doseringen øges eller G-CSF kan tillægges. Evalueres efter maksimum 16 uger.
- Overvej at kontrollere se-ferritin regelmæssigt. Hvis ferritinniveauet falder under den øverste grænseværdi i normalområdet, da startes peroral eller i.v. jernbehandling.
- Ved ophør af respons er fornyet knoglemarvsundersøgelse generelt rekommanderet.

Erythropoietindosering

- **Målet er et hæmoglobinniveau < 7,5 mmol/l**
- **Induktionsfase.** Hovedparten af den videnskabelige evidens fra store studier vedrørende konventionel erythropoietinbehandling er baseret på dosering 3 dage per uge. Men der

findes adskillige pilotstudier, som doserer 1-2 dage per uge, og erfaringerne er generelt, at det virker tilfredsstillende. Der findes ikke kontrollerede studier, som sammenligner forskellige dosisregimer. Start med erythropoietin 30.000 U/uge, og øg til 30.000 U 2 gange ugentligt ved manglende respons efter 8 uger. Patienter med regelmæssigt transfusionsbehov eller højere se-EPO kan eventuelt starte med 60.000 U/uge.

- Startdosis hos patienter med lav kropsvægt med stabil anæmi, og altid ved nedsat nyrefunktion, bør være reduceret til under 30.000 U/uge.
- Få studier har rapporteret anvendelse af erythropoietindoser på op til 80.000 U/uge, men der er ikke foretaget sammenligning med 60.000 U/uge i opdelt doser. Disse høje ugentlige doser anbefales ikke.
- **Vedligeholdelsesfase.** Hvis der opnås CER med et hæmoglobinniveau $< 7,5$ mmol/l, nedsættes den ugentlige dosering hver 8. uge. Først øges intervallerne mellem doseringerne, derefter dosis per administration. Der findes ikke videnskabelig evidens for at anbefale en specifik reduktionsmåde. Median vedligeholdelsesdosis i NMDSG studier er 30.000 U (range 5 – 60.000), og noget højere for RARS end RA.
- **Overdosering.** Hvis hæmoglobinniveauet kommer over øverste grænseværdi i normalområdet afbrydes erythropoietinbehandlingen og genoptages i 50 % dosering, når hæmoglobinniveauet kommer under 7,5 mmol/l. Overvej venesection ved meget høje hæmoglobinniveauer.

Darbepoetindosering

- Der foreligger ingen prospektive kliniske forsøg som sammenligner forskellige måder at dosere DA ved MDS.
- **Målet er et hæmoglobinniveau $< 7,5$ mmol/l.**
- **Induktionsfase.** Start typisk med 300 µg /2. uge eller 150 mikrogram/uge. Maximum dosis ved manglende respons 300 µg /uge.
- I et NMDSG studie forekom 2 major tromboemboliske episoder hos 30 patienter behandlet med 300 µg /uge. Der er få andre rapporteringer om tromboemboliske sygdomme hos DA-behandlede MDS-patienter. Startdoser på 300 µg /uge (skulle være ækvivalent med erythropoietin 60.000 U/uge) anbefales derfor ikke.
- Startdosis bør reduceres hos patienter med lav kropsvægt med stabil anæmi og altid ved nedsat nyrefunktion.
- **Vedligeholdelsesfase.** Et studie omhandler en median vedligeholdelsesdosis på 300 µg /uge, hvorimod et andet studie omtaler en median vedligeholdelsesdosis på 300 µg/2. uge. Forlæng intervallet mellem injektionerne frem for at reducere dosis pr. injektion.
- **Overdosering.** Se erythropoietin. Darbepoetin kan bevirke en mere dramatisk hæmoglobinøgning end erythropoietin, og med den forlængede halveringstid kan dette udgøre en risiko. Det kan derfor være mere sikkert at initiere behandling med konventionel erythropoietin hos patienter med høj sandsynlighed for respons.

G-CSF dosering

- Hovedparten af studier har anvendt G-CSF i 2-3 ugentlige doser. Imidlertid synes den kliniske erfaring at være, at 1-2 ugentlige doser er ligeså effektivt.
- Start med 300 µg (eller ækvivalent) en gang ugentligt.
- Behandlingen bør stile mod en sikker stigning i neutrofil tallet, i tidligere studier til 6-10 mia/l. Ved manglende respons øges dosis til et maksimum på 300 µg x 3/uge.
- I tilfælde af højt neutrofil tallet reduceres antallet af injektioner/uge, derefter reduceres dosis/injektion (giv 50 % af sprøjtens indhold).
- Pegylerede, langtidsvirkende G-CSF præparater har ikke været evalueret ved MDS og kan ikke rekommanderes.

Håndtering af patienter i tilfælde af ophørt respons

- Der foreligger ikke evidensbaserede data, hvorfor disse guidelines er baseret på klinisk erfaring.
- Knoglemarvsundersøgelser til vurdering af sygdomsprogression + fornyet evaluering i henhold til den prædiktive model.
- Såfremt de anvendte doser er lavere end maksimum kan en individuel øgning af EPO + G-CSF foretages, hvis der ikke er sygdomsprogression, og hvis patienten ikke tilhører poor-responder gruppen i henhold til den prædiktive model. Anvend ikke forøgede doser i mere end 16 uger.

Rekommandation EPO

Rekommandationsgrad A, evidensniveau Ib.

Rekommandation EPO + G-CSF

Rekommandationsgrad A, evidensniveau Ib.

Rekommandation DA +/- G-CSF

Rekommandationsgrad B, evidensniveau IIa.

EPO doser

	<i>Begge</i>	<i>Darbepoetin</i>	<i>Epoetin alfa</i>
Induktionsfase		150 µg/uge eller 300 µg/2. uge Maximum dosis: 300 µg/uge Dosisreduktion til under 150 µg/uge ved lav vægt og nyreinsufficiens	30.000 U/uge fordelt på 1, 2 eller 3 doser (samme effekt) Patienter med regelmæssigt transfusionsbehov/højere se-EPO kan starte med 60.000 U/uge Øgning til 30.000 U 2 x ugentligt efter 8 uger ved manglende respons Dosisreduktion til under 30.000 U/uge ved lav vægt og nyreinsufficiens
Vedligeholdelsesfase	Ved opnået CER med hgb >7,5 mmol/l)	Forlæng interval mellem injektionerne + evt. dosisreduktion	Reducer dosis hver 8. uge Individuelt tilpasset
Overdosering	Afbryd EPO behandling ved hgb niveau $\geq 7,5$ mmol/l Genoptag behandling når ved hgb niveau $< 7,5$ mmol/l	Darbepoetin kan medføre en mere dramatisk hæmoglobinstigning, og grundet den længere halveringstid kan dette udgøre en risiko	

G-CSF doser

Induktionsfase	Mål: neutrofilital 6-10 mia/l	300 µg/uge givet over 1, 2 eller 3 injektioner 300 µg/ampul opbevares i køleskab
Vedligeholdelsesfase Dosisøgning	Mål: neutrofilital 6-10 mia/l Manglende respons	150 µg x2 ugentligt 300 µg x3 ugentligt max
Dosisreduktion	Forhøjet neutrofilital	Dosisreduktion: 2/3 dosis – 1/3 dosis

10.2.2 Immunosuppressiv behandling

Baggrund

En lille andel af lav-risiko MDS-patienter med RA og RCMD synes at have knoglemarvsinsufficiens grundet autoimmune mekanismer, som det er kendt ved aplastisk anæmi. Flere internationale studier har demonstreret responsrater omkring 30 % med immunosuppressiv behandling (antithymocytglobolin (ATG), i nogle studier kombineret med cyclosporin A (CyA)) hos patienter med RA og RCMD. HLA-DR15 positivitet, ung alder og kortvarig erytrocyttransfusionsafhængighed synes at forudsige respons på immunosuppressiv behandling hos MDS-patienter, selvom denne viden er baseret på et begrænset materiale. Analyse af patienter behandlet på NIH indikerer en forbedret overlevelse hos ATG-behandlede patienter specielt hos yngre individer med lav-risiko sygdom. Passweg et al. påviste et respons på 29 % i ATG/Cyclosporin A armen sammenlignet med 9 % i supportive care armen, men fandt ikke signifikant forbedret overlevelse. Ved aplastisk anæmi har ATGAM™ vist sig mere effektiv end andre ATG kanin, men det er ikke undersøgt ved MDS. Aktuelt foreligger ikke kontrollerede data, som kan underbygge tillæg af CyA til ATG-behandling ved MDS, selvom denne kombination har vist at øge responsraten i en retrospektiv analyse.

Beslutningsgrundlag og behandling med ATG

Indikationer for ATG

- Patienter med RA og RCMD med symptomatisk og transfusionskrævende anæmi og/eller trombocytopeni og/eller neutrocytopeni med øget risiko for infektioner.

Positive kriterier

- Alder: < 70 år.
- IPSS: low-risk eller INT-1.

Vi anbefaler, at HLA-DR15 analyseres hos patienter, der er kandidater til immunoterapi. HLA-DR15 positivitet vil styrke indikationen, især hos patienter > 50 år med langvarig transfusionsafhængighed.

Behandling: Følg lokale guidelines vedrørende ATG behandling

- Der findes forskellige ATG-produkter på markedet, og ATG bør anvendes i henhold til lokale traditioner/erfaring.
 - Heste ATG, Genzyme (Lymphoglobuline™); 15 mg/kg dag 1-5.
 - Kanin ATG, Genzyme (Thymoglobuline™); 3,75 mg/kg dag 1-5.
 - Kanin ATG, Fresenius (ATG-Fresenius™); 20 mg/kg dag 1-3.
 - Heste ATG, Pfizer (ATGAM™); 40 mg/kg dag 1-4.
- Prednisolon: Under behandling med ATG anbefales tillæg af prednisolon dag 1-24 (1 mg/kg/dag dag 1-10 med aftrapning til 0 mg i løbet af de næste 14 dage).
- Profylaktisk behandling med sulfamethoxazol/trimetoprim anbefales i 6 måneder.
- Overvej profylakse med fluconazol og acyclovir.

Bemærk

Sent respons kan ses efter behandling med ATG/CyA. Responsvurdering kan derfor først foretages 3-9 (3-6) måneder efter behandlingsstart.

Rekommandation ATG

Rekommandationsgrad B, evidensniveau Ib.

Cyclosporin A behandling

- Det er op til behandlende læge at beslutte om CyA skal inkluderes i vedligeholdelsesbehandlingen i forbindelse med immunosuppressiv terapi. Der er ikke tilstrækkelig evidens ved MDS.
- Ved kontraindikationer mod ATG kan forsøges behandling med Cyclosporin A alene. Dosering ifølge lokale rekommandationer (Se-CyA omkring 200 ng/ml er rekommanderet, dog justering afhængig af kreatininniveau).

Rekommandation CyA

Rekommandationsgrad B, evidensniveau III.

Alemtuzumab-behandling

Seneste data fra et fase 1-2 pilot forsøg foretaget af NIH-gruppen demonstrerer effekt af alemtuzumab (10 mg iv. dag 1-10) hos 77 % af 22 evaluerede patienter med MDS IPSS Int-1, og hos 57 % af 7 evaluerede patienter med MDS IPSS INT-2. Selvom forsøgsresultatet ikke er bekræftet af andre, indikerer data at alemtuzumab kan være et alternativ til ATG. Det skal bemærkes, at alemtuzumab kan være svært at få adgang til ved anvendelse hos MDS-patienter.

Rekommandation Alemtuzumab

Rekommandationsgrad B, evidensniveau III.

10.2.3 Lenalidomid

Baggrund

Lenalidomid er et immunomodulatorisk lægemiddel oprindeligt godkendt til behandling af myelomatose. Et lille og et stort fase II studie har vist høj responsrate hos EPO-refrakte lav og Int-1-risiko patienter med deletion 5q, hvilket for nyligt har ført til EMA-godkendelse til denne indikation. Transfusionsuafhængighed blev opnået hos 67 % med en median responsvarighed på 116 uger, og en cytogenetisk responsrate på 73 %. I dette studie udviklede ca. 50 % af patienterne svær (grad III-IV) neutro- og trombocytopeni. I et større randomiseret fase II forsøg (placebo vs. 2 doser lenalidomid) med cross-over efter 16 uger bekræftede en erytroid responsrate på henholdsvis 56 % hos patienter behandlet med 10 mg/dag 21/28 dage, og 43 % hos patienter behandlet med 5 mg dagligt. Median responsvarighed var ca. 2 år. Cytogenetiske responsrater var 42,5 % (10 mg armen) og 21,6 % (5 mg armen). Overall survival i forsøget var 35-42 måneder. For den samlede lenalidomid-gruppe var 3-års overlevelsen og risiko for AML-udvikling på henholdsvis 56,5 % og 25,1 %. Efter 5 år var ca. 40 % progredieret til AML; med samme frekvens hos patienter med og uden cytogenetisk behandlingsrespons. Det undersøges fortsat om risikoen for progression til AML er højere blandt behandlede end ubehandlede patienter. Det er imidlertid klart, at en væsentlig del af patienterne progredierer til AML, og at yngre, potentielt kurable, patienter skal evalueres med henblik på kurativ behandling.

På baggrund af forbedret forståelse af sygdomsbiologien byder targeterede terapiformer på nye behandlingsmuligheder. Et nyligt studie har således påvist små subkloner med *TP53* mutationer hos 18 % af patienter med lav og INT-1-risiko og del(5q) MDS, med signifikant dårligere behandlingsresultater hos patienter, som har *TP53* mutationer. Ved høj-risiko MDS og AML patienter med del(5q) var mutationerne associeret med lavere sandsynlighed for respons på lenalidomidbehandling.

Beslutningsgrundlag og behandling med lenalidomid

Behandling med lenalidomid hos patienter med lav- og INT-1- risiko MDS og del(5q)

- Behandling bør påbegyndes hos patienter med lav- og INT-1-risiko MDS og en karyotype involverende del(5q), som derudover ikke er transplantationskandidater, når ESA-virkning ophører eller ikke skønnes effektiv ud fra den prædiktive model (nævnt ovenfor). Behandlingen foregår med gentagne serier a 10 mg i 21 dage med efterfølgende 7 dages pause.
- Lenalidomid bør kun anvendes til potentielle kandidater til allo-HCT, hvis patienten er p53 negativ vurderet ved immunohistokemi. Løbende evaluering af tegn til sygdomsprogression ved manglende lenalidomidrespons.

- Hos ældre, skrøbelige patienter og/eller patienter med nedsat nyrefunktion bør overvejes dosisreduktion til 5 mg 21 ud af 28 dage.

Forud for lenalidomidbehandling bør patienterne informeres grundigt om den forøgede risiko for udvikling af andre maligne sygdomme, således som det er observeret hos myelomatose-patienter.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau Ib.

11 Allogen hæmatopoietisk celletransplantation

Baggrund

Allogen hæmatopoietisk celletransplantation er den eneste kendte kurative behandlingsmulighed for patienter med MDS. Publicerede registerdata viser sygdomsfri overlevelseshæfter mellem 35-40 %, transplantationsrelateret mortalitet (TRM) mellem 30-40 % og relapsrater mellem 20 og 30 %. Internationalt er resultaterne imidlertid forbedret betydeligt i det seneste årti efter introduktionen af konditioneringsregioner med reduceret intensitet og toksicitet (reduced intensity conditioning (RIC) og reduced toxicity conditioning) og ved anvendelse af bedre matchede, ubeslægtede donorer (MUD).

Risikofaktorer for TRM er høj alder, avanceret sygdom, terapirelateret MDS, brug af ubeslægtede donorer samt tilstedeværelse af betydelig komorbiditet. Risikofaktorer for relaps er høj alder, avanceret sygdom og højrisiko cytogenetik (IPSS). Desuden er det i enkelte studier fundet, at sygdomsvarighed er en selvstændig risikofaktor for TRM.

RIC allo-HCT er gennemførligt, og er muligvis kurativt, selv hos ældre patienter (op til ca. 70 års alderen) med komorbiditet, som umuliggør myeloablative allo-HCT. Der er talrige opgørelser, hvor RIC allo-HCT sammenlignes med konventionel myeloablative allo-HCT, og der er gennemgående ingen forskel på den samlede overlevelse (overall survival (OS)). Der er imidlertid i de fleste opgørelser fundet forskel på årsagen til behandlingssvigt for de to transplantationstyper. Således er der gennemgående flere tilfælde af relaps ved RIC allo-HCT, men til gengæld højere TRM hos patienter behandlet med myeloablative allo-HCT.

I de fleste opgørelser har patienter med avanceret MDS fået cytoreduktiv behandling forud for transplantationen med enten AML-lignende induktionskemoterapi eller 5-azacytidin. Patienter, som ikke opnåede en blastreduktion til under 5 % før allo-HCT havde højere risiko for relaps.

Beslutningstagning og behandling

I det følgende beskrives i generelle vendinger faktorer med betydning for beslutning om henvisning til allo-HCT. For nærmere detaljer og præcise retningslinjer henvises til "Rekommandationer for Knoglemarvstransplantation", på [www. Hematology.dk](http://www.Hematology.dk), der beskriver de officielle retningslinjer for allo-HCT i Danmark.

Indikatorer for henvisning til allo-HCT:

- Alder under 70 år. Patienter ældre end 70 år, som er i en ekstraordinær god klinisk tilstand kan overvejes.
- IPSS INT-2, og HR. Det kan overvejes at henvise patienter med INT-1, såfremt der er svære symptomer, som ikke kan kuperes med anden relevant behandling (f.eks. EPO+G-CSF eller ATG).

- IPSS-R anbefales som en velegnet supplerende score til vurdering af indikationen for allo-HCT. Ved IPSS-R ”poor” og ”very poor” er der umiddelbart indikation for henvisning. Patienter med intermediær-risiko score kan henvises efter samme overvejelser som anført for IPSS INT-1.
- Performance status 0, 1 eller 2.
- Ingen alvorlig komorbiditet.

Cytoreduktiv kemoterapi før allo-HCT hos patienter med avanceret MDS (RAEB 1-2)

Værdien heraf er endnu ikke fastlagt pga. mangel på randomiserede undersøgelser og konklusive retrospektive data. Relapsrisikoen efter allo-HCT er signifikant højere for patienter med højt blasttal, end for patienter i komplet remission (CR) efter induktionskemoterapi. Derfor gives cytoreduktiv behandling oftest forud for allo-HCT. Imidlertid kan induktionskemoterapi hos nogle patienter give anledning til svære bivirkninger, som efterfølgende forhindrer allo-HCT.

- Behandlingen tilrettelægges optimalt set i samarbejde med det lokale transplantationscenter og involverer ofte AML-lignende kemoterapi. Hvis dette fejler, eller såfremt der er tilstedeværelse af kompleks karyotype, svær fibrose eller svær infektion kan man i stedet som førstevalgsbehandling anvende 5-azacytidin.
- Allerede på diagnosetidspunktet overvejes det, om patienten kunne blive kandidat til allo-HCT. Det er ikke anbefalet at vente til signifikant sygdomsforværring før en beslutning om allo-HCT træffes.
- Hos yngre patienter skal man overveje muligheden/screene for et underliggende sjældent familiært syndrom, som kan have betydning for valg af konditionering og donorvalg (Fanconi, telomer-associeret lidelse).
- Forud for beslutningstagning om allo-HCT skal patienten og pårørende informeres grundigt om fordele og risici ved transplantation. Hver eneste patient må vurderes individuelt og skal visiteres af transplantationsenheden.
- Evaluer hver patient for mulig komorbiditet.
- I tilfælde af IPSS INT-1/IPSS-R intermediær, overvej immunsupprimerende behandling og/eller Epo+G-CSF, før patienten henvises til transplantation.
- I tilfælde af, at man har besluttet sig for, at patienten skal transplanteres, anbefales det straks at indlede donorudredning med HLA-typning og familieudredning. Det skal overvejes om potentielle familiedonorer kan lide af den samme sjældne familiesygdom – og donorerne skal screenes herfor ved mistanke.

- Hvis der ikke er nogen søskendedonorer søges efter en ubeslægtet voksendonor.
- Det lokale transplantationscenter træffer beslutning om valg af konditioneringsregime på baggrund af kliniske oplysninger.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau IIb.

12 Behandling af høj-risiko MDS og MDS/AML patienter, som ikke er kandidater til allo-HCT

Patienter kan afvise at gennemgå allo-HCT, eller ikke være kandidater til transplantation pga. mangel på en kompatibel donor, komorbiditet eller fremskreden alder.

12.1 5-azacytidin

Baggrund

5-azacytidin er godkendt af EMA til behandling af IPSS INT-2 og høj-risiko MDS, og MDS/AML med 20-30 % blaster hos patienter, der ikke er kandidater til allo-HCT. (FDA har godkendt 5-azacytidin til alle MDS patienter).

I et randomiseret fase III studie af patienter med fremskreden MDS, som ikke er kandidater til primær kurativ behandling (allo-HCT), sammenlignedes 5-azacytidin med bedste understøttende behandling (best supportive care, BSC). Den behandlende læge kunne vælge mellem 1) BSC alene 2) BSC kombineret med lavdosis cytosinarabinosid (LDAC), eller 3) BSC kombineret med AML-lignende kemoterapi. Studiet viste, at 5-azacytidin er forbundet med en signifikant forbedring i samlet overlevelse (OS 24 vs. 15 måneder, $p = 0,0001$) og tid til AML-transformation (24 vs. 12 måneder, $p = 0,004$). 29 % af 5-azacytidinbehandlede patienter opnåede CR eller PR. Fordelen ved 5-azacytidin i forhold til BSC er også vist i en subgruppe analyse af patienter > 75 år, og for AML med 20-30 % blaster i KM (tidligere RAEB-t). Bedste respons blev opnået efter median 4 behandlingsserier, og 90 % af alle responser var opnået efter 6 serier, hvilket understreger vigtigheden af fortsat behandling, selvom intet respons kan observeres efter et par behandlingsserier. I kontrolgruppen blev 25 patienter allokeret til AML-lignende kemoterapi, og disse patienter havde en kortere overlevelse end patienter behandlet med 5-azacytidin. Der blev dog ikke foretaget subgruppe analyse, og det kan ikke udelukkes, at man kan have fravalgt patienter med god chance for effekt af på kemoterapi.

To nyere publikationer viser, at 5-azacytidin kan anvendes som behandling før allo-HCT, og dette synes ikke at ændre prognosen efter transplantationen. Baseret på disse resultater er 5-azacytidin generelt anbefalet som første valg til høj-risiko MDS og MDS/AML (med 20-30 % blaster), medmindre patienten er ung med gode prognostiske faktorer for respons på AML-lignende kemoterapi. For patienter med MDS/AML med mere end 30 % blaster, er der på nuværende tidspunkt ikke evidensbaserede anbefalinger vedrørende 5-azacytidin kontra AML-lignende kemoterapi.

Beslutningstagning og behandling

Indikationer:

- Overvejende til patienter, som ikke er kandidater til kurativ behandling, selvom 5-azacytidin kan også anvendes som behandling forud for allo-HCT.

- MDS IPSS INT-2 og HR (i sjældne tilfælde i INT-1 med svær cytopeni, hvor alle andre potentielle behandlingsmetoder har svigtet).
- MDS/AML med 20-30 % blaster.
- Signifikant cytopeni (hvis ikke, opfølgning ofte).
- Forventet overlevelse > 3 måneder.

5-azacytidin dosering

- 5-azacytidin 75 mg/m² subkutant (sc). d 1-7 gentages hver 28 dage (alternative regimer kan være 100 mg/m² sc. d 1-5 eller 75 mg sc. d 5+2).
- Fortsæt behandling, medmindre der er tydelige tegn på progression. Tydelige tegn på effekt er sjældent observeret efter kun 1- 2 serier.
- Evaluer respons (KM) efter 4-6 serier, medmindre der er åbenlys progression eller tegn på overdosering tidligere. Tillad tilstrækkelig tid (5-6 uger) efter sidste serie før KM, for at undgå 5-azacytidin induceret hypoplasi /KM suppression på tidspunktet for evalueringen.
- I tilfælde af respons, kan normalisering af de perifere blodværdier (PBV) blive forsinket på grund af 5-azacytidins toksiske effekt. Det kan derfor være nyttigt at holde en 8 ugers pause efter cyklus 6 for at se om PBV normaliseres.
- Det anbefales generelt at fortsætte behandlingen, indtil tydelige tegn på tab af respons eller progression. Mange skrøbelige og ældre patienter kan ikke tåle behandlingen og kan opleve behandlingsinduceret KM-suppression. I sådanne tilfælde kan dosis reduceres eller/og dosis interval øges til 5 uger. Specielle retningslinjer, herunder instrukser til sygeplejersker, kan fås fra Nordisk MDS grupperes koordinatore.

Rekommandation

Rekommandationsgrad A, evidensniveau Ib.

12.2 AML-lignende kemoterapi

Baggrund

Der er publiceret data omhandlende mere end 1100 patienter med høj-risiko MDS eller MDS/AML, som er blevet behandlet med forskellige kombinationer af induktionskemoterapi. Der er kun få randomiserede undersøgelser, og disse har til formål at undersøge virkningen af G-CSF eller GM-CSF i kombination med kemoterapi. Alle undersøgelser tilsammen viste en median CR rate på 43 % (interval: 18-74 %) og samlet overlevelse (OS) varierende mellem 6-21 måneder. Mellem 8-27 % af patienterne døde inden for den første måned fra behandlingsstart. Patienter med normal LDH og/eller WBC <4 mia/l og fravær af ”poor risk” cytogenetik opnåede bedre CR rater. I nogle studier er varigheden af forudgående MDS omvendt korreleret til opnåelse af CR. Varigheden af CR er generelt kort, og der er ingen beviser for, at AML-lignende kemoterapi ændrer sygdommens naturhistorie; Overlevelse påvirkes ikke af behandlingen. Der er ingen data der understøtter at højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (ASCT) er overlegen i forhold til AML-lignende kemoterapi, og ASCT anbefales derfor *ikke* til yngre høj-risiko MDS og MDS/AML-patienter.

Beslutningstagning og behandling

Indikation for AML lignende kemoterapi

Overvejes ved ynge patienter med høj-risiko MDS (IPSS INT-2 eller HR) og MDS/AML

- Induktion af remission hos yngre patienter før allo-HCT.
- Til patienter, der ikke er kandidater til allo-HCT, hvis:
 - De har god chance for at opnå CR, dvs. normal s-LDH og /eller WBC <4,0 mia/l, god eller intermediær-risiko cytogenetik.
 - kan tolerere induktionskemoterapi.

Hos ældre patienter med høj-risiko MDS (IPSS INT-2 eller HR) og MDS/AML (mindre end 30% blaster),

- 5-azacytidin anbefales som første valg.
- Hos ældre, som er resistente eller progredierer på 5-azacytidin, kan AML lignende kemoterapi forsøges hos patienter i god performance status, uden komorbiditet og med gode prognostiske faktorer for opnåelse af CR - men generelt bør man i disse tilfælde afdække om, der er igangværende protokolltilbud.

Valg af induktionsbehandling

På basis af effekt og toksicitet anbefales det, at:

- Patienten behandles med standard AML-induktionskemoterapi i henhold til Akut leukæmi gruppes (ALG) rekommandationer.
- I tilfælde, hvor CR ikke opnås efter første introduktionsbehandling, er re-induktionsbehandling med samme type kemoterapi indiceret hvis første behandling reducerede antallet af blaster i KM betydeligt (>50 %) og ikke var særligt toksisk.
- NB: Det er ikke ualmindeligt, at CR først opnås 6-10 uger efter induktion kemoterapi. Dette afspejler formentlig det nedsatte antal af residuale 'normale' stamceller ved MDS.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau IIa.

12.3 Lav dosis kemoterapi

Baggrund

Der er utilstrækkelig evidens til at anbefale rutinemæssig brug af lav-dosis kemoterapi, da der ikke findes data, der viser en gavnlig effekt på overlevelse eller transformation til AML i uselekterede grupper af patienter. Men hos enkelte, udvalgte patienter kan lavdosis kemoterapi anvendes til at reducere antallet af perifert blod- og KM blaster, og modvirke pancytopeni i MDS.

Melphalan

I tre mindre fase 2-studier af høj-risiko MDS patienter rapporteredes en responsrate på op til 30 % hos udvalgte patienter, dvs. hæmatologisk restitution og nedsat/ophævet transfusionsbehov. Toksiciteten var mild.

- Indikation: Symptomatisk høj-risiko MDS og MDS/AML med normal karyotype og en hypo/normocellular KM.
- Dosis: 2 mg/dag, indtil respons (normalt 8 uger) eller progression.

Rekommandation

Rekommandationsgrad B, evidensniveau IIb.

Lavdosis cytosinarabinosid

I et stort randomiseret studie blev lavdosis cytosinarabinosid (LDAC) sammenlignet med understøttende behandling. LDAC behandlede pt. opnåede en responsrate på omkring 30 %, men der var ingen forbedring i samlet overlevelse og tid/hyppighed af transformation til AML. Det er rapporteret fatal hæmatologisk toksicitet i op til 19 % ved anvendelse af LDAC. En subgruppe analyse i AZA001 studiet viste at cytosinarabinosid medførte dårligere effekt end 5-azacytidin.

- Indikation: Symptomatisk cytopeni i individuelle tilfælde af høj-risiko MDS. En prædiktiv model for klinisk respons på LDAC tyder på, at et lavt trombocytal og kompleks cytogenetik ved diagnose er associeret til dårligt respons.
- Dosis: Ara-C 10-30 mg/m²/dag i til 2-8 uger. Vedligeholdelsesbehandling kan gives ved respons.

Rekommandation

Rekommandationsgrad A, evidensniveau Ib.

13 Rekommandationsoversigt

Behandling	Rekommandations grad	Evidensniveau
Desferrioxamine	B	III
Deferasirox	B	IIa
Deferiprone	B	III
Tranexamsyre	C	IV
EPO	A	Ib
EPO + G-CSF	A	Ib
Darbepoetin +/- G-CSF	B	IIa
ATG	B	Ib
Cyclosporin A	B	III
Alemtuzumab	B	III
Lenalidomid	B	Ib
Allo-HCT	B	IIb
5-azacytidin	A	Ib
AML-lignende kemoterapi	B	IIa
Melphalan	B	IIb
Lavdosis cytosinarabinosid	A	Ib

14 Forkortelser

ALAT	Alanin-aminotransferase
ALG	Akut leukæmi gruppe
Allo-HCT	Allogen hæmatopoietisk celletransplantation
AML	Akut myeloid leukæmi
ASCT	Autolog stamcellestøtte
ATG	Antithymocytglobolin
BSC	Best supportive care
CER	Komplet erytroidt respons
CMML	Kronisk myelomonocytær leukæmi
CR	Komplet remission
CyA	Cyclosporin A
DA	Darbepoietin
DFO	Desferrioxamin
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoietin
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyt koloni stimulerende faktor
GM-CSF	Granulocyt-makrofag koloni stimulerende faktor
Hgb	Hæmoglobin
HIV	Human immundefekt virus
IPPS	International prognostisk scoring system
IPPS-R	Revideret International prognostisk scoring system
Iv.	Intra-venøs
IWG	International working group
KM	Knoglemarv
LDAC	Lav dosis cytosinarabinosid
LDH	Laktat dehydrogenase
MCV	Middel celle volumen
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MUD	Matched ubeslægtet donor
NIH	National Institutes of Health
NMDSG	Nordisk MDS gruppe
OS	Overall survival
PBV	Perifere blodværdier
PER	Partielt erytroidt respons
PR	Partiel remission
RA	Refraktær anæmi
RAEB-1	Refraktær anæmi med excess af blaster-1
RAEB-2	Refraktær anæmi med excess af blaster-2
RARS	Refraktær anæmi med ringsideroblaster

RCMD	Refraktær cytopeni med multilinie dysplasi
RCMD-RS	Refraktær cytopeni med multilinie dysplasi og ringsideroblaster
RIC	reduced intensity conditioning
SAG-M	Saltvand, adenin, glucose og manitol
Sc.	Subkutant
TRM	transplantations relateret mortalitet
WBC	White blood count
WHO	World Health Organization
WPSS	WHO klassifikation-baseret prognostisk scoring system

15 Referencer

Diagnose og understøttende behandling

Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109:4586-8.

Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):504-15.

Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Raza A, Levine RL, Neuberg D, Ebert BL. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011; 30;364(26):2496-506. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-199.

Bowen D. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2003;120:187-200.

Ceci A, Baiardi P, Felisi M et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3-yr study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002;118:330-336.

Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108:419-425.

Cohen AR, Galanello R, Piga A et al. Safety and effectiveness of longterm therapy with the oral chelator deferiprone. *Blood*. 2003;102(5):1583-1587.

Contreras M. Consensus conference on platelet transfusion. *Blood Reviews*. 1998;12:239-240.

Davis BA and Porter JB. Long-term outcome of continuous 24 hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β -thalassemia. *Blood*. 2000; 95(4):1229-1236.

Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U, Cazzola M. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011; 96(3): 441-449.

Franchini M, Gandini G, Gironcolo M et al. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood*. 2000;95(9):2776-2779.

Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Leuk Res*. 2007;31 Suppl 3:S10-5.

Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilieff D, Habr D, Domokos G, Roubert B, Rose C; EPIC study investigators. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010; 34(9):1143-50.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-2088.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-65.

Guidelines for the clinical use of red cell transfusion. *Br J Haematol.* 2001;113:24-31.

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007;110:4385-95.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting- Airle house, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-3849.

Jensen PD, Heickendorf L, Pedersen B et al. The effect of iron chelation on hematopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996;94:288-289.

Kersten MJ, Lange R, Smeets ME et al. Long term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol.* 1996;73(5):247-52.

Kouideia PA and Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Sem Hematol.* 1996;33(2):95-110.

Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol.* 2006;24:5358-65.

Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev.* 2011 Jan;25(1):17-31.

Leitch HA, Vickars LM. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:664-72.

Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res.* 2007 Dec;31 Suppl 3:S7-9.

Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603.

Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25:3503-10.

Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.

Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107:3436-3441.

Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, Engström LM, Kjeldsen L, Nilsson L, Olsson A, Skov-Holm M, Wallvik J, Gulbrandsen N, Hellström-Lindberg E. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa \pm filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol*. 2011;87(3):244-52.

Nösslinger T, Reiser R, Koller E et al. MDS, from FAB to WHO: comparison of classification of 431 unselected patients from a single institution. *Blood*. 2001;98(10):2935-2941.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, Yoon CJ, Ellis P, Wedge DC, Pellagatti A, Shlien A, Groves MJ, Forbes SA, Raine K, Hinton J, Mudie LJ, McLaren S, Hardy C, Latimer C, Della Porta MG, O'Meara S, Ambaglio I, Galli A, Butler AP, Walldin G, Teague JW, Quek L, Sternberg A, Gambacorti-Passerini C, Cross NC, Green AR, Boultonwood J, Vyas P, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Cazzola M, Stratton MR, Campbell PJ; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3616-27

Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115:239-252.

Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, Olivieri N, Piga A, Cunningham MJ, Soulières D, Gattermann N, Tchernia G, Maertens J, Giardina P, Kwiatkowski J, Quarta G, Jeng M, Forni GL, Stadler M, Cario H, Debusscher L, Della Porta M, Cazzola M, Greenberg P, Alimena G, Rabault B, Gathmann I, Ford JM, Alberti D, Rose C. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.

Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, Larbaa D, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Chaury MP, Roy L, Cheze S, Morel P, Fenaux P; GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies).

Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res.* 2010;34(7):864-70.

Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. *Oncologist.* 2001;6(5):446-450.

Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, Burbury K, Cullen M, Cutler JA, Della Porta MG, Dräger AM, Feuillard J, Font P, Germing U, Haase D, Johansson U, Kordasti S, Loken MR, Malcovati L, te Marvelde JG, Matarraz S, Milne T, Moshaver B, Mufti GJ, Ogata K, Orfao A, Porwit A, Psarra K, Richards SJ, Subirá D, Tindell V, Vallespi T, Valent P, van der Velden VH, de Witte TM, Wells DA, Zettl F, Béné MC, van de Loosdrecht AA. Standardization of flowcytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia.* 2012;26(7):1730-41.

Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 1998;103:361-364.

Epo+G-CSF handling

No authors listed. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1070-4.

Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, Secondo V, Spriano M, Timitilli S, Ghio R. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol.* 2006;85(3):174-80.

Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, Damaj G, Giraudier S, Guerci A, Laurent G, Dombret H, Chomienne C, Ribrag V, Stamatoullas A, Marie JP, Vekhoff A, Maloisel F, Navarro R, Dreyfus F, Fenaux P. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood.* 2004;104:321-7.

Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, Paietta E, van der Jagt R, Houston J, Thomas ML, Cella D, Rowe JM. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood.* 2009 Sep 17;114(12):2393-400.

Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, Navarro P, Béné P, Gasquet JA; Aranesp in Myelodysplastic Syndromes (ARM) Study Group. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2006;107:2807-16.

Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120:1037-46.

Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood.* 2005;106:803-11.

Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26:3607-13.

Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, Park S, Vaultier S, Hamza F, Beyne-rauzy MO, Cheze S, Giraudier S, Agape P, Legros L, Voillat L, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francais des Myelodysplasies. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol.* 2006 Jun;133(5):513-9.

Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, Engström LM, Kjeldsen L, Nilsson L, Olsson A, Skov-Holm M, Wallvik J, Gulbrandsen N, Hellström-Lindberg E. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa ± filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol.* 2011 Sep;87(3):244-252.

Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):574-82.

Immunosuppressiv behandling

Broliden PA, Dahl I-M, Hast R, Johansson B, Juvonen E, Kjeldsen L, Porwit-MacDonald A, Sjöo M, Tangen JM, Uggla B, Öberg G, Hellström-Lindberg E. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2006; 91:667-670.

Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, Bowen DT, Marsh JC: A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br.J.Haematol.* 2003;120: 679-684.

Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, Marsh J, Mufti GJ. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia.* 2007;21:1436-41.

Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br.J.Haematol.* 1997; 99: 699-705.

Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, Liu J, Nakamura R, Young NS, Barrett AJ. *Ann Intern Med.* 2002;137:156-63.

Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, Ossenkoppele G, Hofmann WK, Schilling K, Tichelli A, Ganser A. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. *J Clin. Oncol.* 2010;29:303-309.

Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, Simonis T, Molldrem J, Young NS, Barrett AJ: HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100:1570-1574.

Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ: A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2003;102: 3025-3027.

Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2505-11.

Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K, Wu CO, More K, Barrett AJ, Scheinberg P, Young NS. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5166-73.

Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, Ganser A. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immunomodulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2004;18(3):460-5.

Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou AM, Estey EH, Kantarjian HM, O'Brien SA, Kurzrock R: Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2003;17: 2101-2106.

Allogen hæmatopietisk celletransplantation (allo-HCT)

[No authors listed] NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt).* Clinical practice guidelines in oncology – v.2.2008. Myelodysplastic syndromes.

Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi M, Lori AP, Rambaldi A, Cerretti R, Marengo P, Pioltelli P, Malcovati L, Pascutto C, Oneto R, Fanin R, Bosi A. WHO classification and WPSS predict post-transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the GITMO (gruppo italiano trapianto dimidollo osseo). *Blood.* 2008; Aug 1;112(3):895-902.

Alessandrino EP, Della Porta MG, Malcovati L et al. On behalf of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2013 July; 88(7): 581–588.

Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:28-35.

Aaron T. Gerds, Ted A Gooley, Elihu H Estey, Frederick R. Appelbaum, H. Joachim Deeg, Bart L. Scott. Pre-transplant therapy with Azacitidine versus induction chemotherapy and post-transplant outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 august; 18(8): 1211-1218.

Bornhauser M, Kienast J, Trensche R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 1035-1044.

Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, King R, Deeg HJ. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002; 99(6):1943-51.

Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg J, Pérez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004; 104:579-85.

Cutler C. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:325-9.

Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120:1398-1408.

Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1211–1218.

Guardiola P, Kurre P, Vlad A, Cayuela JM, Esperou H, Devergie A, Ribaud P, Socie G, Richard P, Traineau R, Storb R, Gluckman E: Effective graft-versus-leukaemia effect after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity preparative regimens in Fanconi anaemia patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol*. 122; 806-809, 2003.

Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev* 2012; 25(6): 247-254.

Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, Parker JE, Mijovic A, Devereux S, Mufti GJ. Reduced-intensity allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia using Fludarabine, Busulphan and Alemtuzumab (CAMPATH-1H)(FBC) conditioning. *Blood*. 104, 1616-1623, 2004.

Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, Scott BL, Stuart MJ, Lange T, Maris MB, Agura ED, Chauncey TR, Wong RM, Forman SJ, Petersen FB, Wade JC, Epner E, Bruno B, Bethge WA, Curtin PT, Maloney DG, Blume KG, Storb RF. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:246-55.

Lim ZY, Ho AYL, Ingram W, Kenyon M, Pearce L, Czepulkowski, B, Devereux S, Duarte RF, Pagliuca A, Mufti GJ. Outcomes of alemtuzumab-based reduced conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2006;135:201-209.

Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, Bredeson CN, Cairo MS, Copelan EA, Gale RP, Giralt SA, Gulbas Z, Gupta V, Hale GA, Lazarus HM, Lewis VA, Lill MC, McCarthy PL, Weisdorf DJ, Pulsipher MA. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):203-11.

Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the EuropeanLeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.

Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D, Petersdorf E, McSweeney P, Pulsipher M, Woolfrey A, Chauncey T, Agura E, Heimfeld S, Slattery J, Hegenbart U, Anasetti C, Blume K, Storb R: HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;102:2021-2030.

Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, Sierra J, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, de Witte T. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:836-846.

Nemecek ER, Guthrie KA, Sorrow ML et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Bio Blood marrow Transplant* 2011; 17(3): 341-350.

Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B, Lange T, Chauncey T, Deininger M, Ponisch W, Anasetti C, Woolfrey A, Little MT, Blume KG, McSweeney PA, Storb RF: Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and

postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101: 1620-1629.

Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, Deeg HJ, Engelhardt C, Heptinstall KV, de Lima M, Gore SD, Potts RG, Silverman LR, Jones RB, McCarthy Jr PL, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:137-172.

Onida F, Barosi G, Leone G, Malcovati L, Morra E, Santini V, Specchia G, Tura S. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1344-52.

Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: New insights. Educational program, 55th ASH, Dec 7-10, 2013.

Ruutu T et al. Reduced-toxicity conditioning with Treosulfan and Fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS: Final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica* 2011; 96(9). 1344-1350.

Scott BL, Sandmaier BM, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR, Storb R, Deeg HJ. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*. 2006;20:128-135.

Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100(6):1997-2004.

Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-2919.

Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2007;25:4246-54.

Sorrow ML. How I assess comorbidity before hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121(15):2854-63.

5-azacytidin

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine

compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.

Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellström-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstöcker M, Sanz G, Santini V. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res.* 2010;34(11):1410-6.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-9.

Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, Gore SD, Ramos F, Beyne-Rauzy O, List A, McKenzie D, Backstrom J, Beach CL. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol.* 2010;149(2):244-9. *in: Br J Haematol.* 2010;149(6):919.

Field T, Perkins J, Huang Y, Kharfan-Dabaja MA, Alsina M, Ayala E, Fernandez HF, Janssen W, Lancet J, Perez L, Sullivan D, List A, Anasetti C. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):255-60.

Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lübbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol.* 2010;89(9):841-50.

Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, Vey N, Recher C, Dartigeas C, Legros L, Delaunay J, Salanoubat C, Visanica S, Stamatoullas A, Isnard F, Marfaing-Koka A, de Botton S, Chelghoum Y, Taksin AL, Plantier I, Ame S, Boehrer S, Gardin C, Beach CL, Adès L, Fenaux P; Groupe Francophone des Myelodysplasies(GFM). Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood.* 2011;117(2):403-11.

Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Quesnel B, Vey N, Gelsi-Boyer V, Raynaud S, Preudhomme C, Adès L, Fenaux P, Fontenay M. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia.* 2011;25(7):1147-52.

Kim DY, Lee JH, Park YH, Lee JH, Kim SD, Choi Y, Lee SB, Lee KH, Ahn SY, Lee YS, Seol M, Kang YA, Jeon M, Jung AR, Lee YJ, Lee KH. Feasibility of hypomethylating agents followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):374-9.

Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JC. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2002;20:2441-52.

Platzbecker U, Aul C, Ehninger G, Giagounidis A. Reduction of 5-azacitidine induced skin reactions in MDS patients with evening primrose oil. *Ann Hematol.* 2010;89(4):427-8.

Prébet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, Dreyfus F, Rauzy OB, Recher C, Adès L, Quesnel B, Beach CL, Fenaux P, Vey N. Outcome of High-Risk Myelodysplastic Syndrome After Azacitidine Treatment Failure. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 20;29(24):3322-7.

Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, O'Brien S, Pierce S, Shan J, Borthakur G, Verstovsek S, Faderl S, Cortes J, Kantarjian H. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer.* 2009;115(24):5746-51.

Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, Gore SD, Seymour JF, Backstrom J, Beach CL. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol.* 2010;85(2):130-8.

Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, List AF, Gore SD, Backstrom J, McKenzie D, Beach CL. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(3):218-27.

Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-40.

Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2006;24:3895-903.

Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011;117(12):2697-702.

AML-lignende kemoterapi

Bennett JM, Young MS, Liesveld JL, Paietta E, Miller KB, Lazarus HM, Marsh RD, Friedenberg WR, Saba HT, Hayes FA, Dewald GW, Hiddemann W, Rowe JM. Phase II study of combination human recombinant GM-CSF with intermediate-dose cytarabine and mitoxantrone chemotherapy in patients with high-risk myelodysplastic syndromes (RAEB, RAEBT, and CMML): an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Am J Hematol.* 2001;66(1):23-7.

Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, Bonfichi M, Lazzarino M, Canevari A, Castelli G, Brusamolino E, Pagnucco G, Castagnola C. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy

with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br J Haematol.* 1998;102(3):678-83.

Bernell P, Arvidsson I, Jacobsson B, Hast R. Fluorescence in situ hybridization in combination with morphology detects minimal residual disease in remission and heralds relapse in acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1996;95(4):666-72.

Bernell P, Kimby E, Hast R. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a pilot study. *Leukemia* 1994;8(10):1631-9.

de Witte T, Suci S, Peetermans M, Fenaux P, Strijckmans P, Hayat M, Jaksic B, Selleslag D, Zittoun R, Dardenne M, et al. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia.* 1995;9(11):1805-11.

de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruutu T, Ljungman P, Gratwohl A, Runde V, Niederwieser D, van Biezen A, Devergie A, Cornelissen J, Jouet JP, Arnold R, Apperley J. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2000;110(3):620-30.

de Witte T, Oosterveld M, Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev.* 2007;21:49-59.

Fenaux P, Morel P, Rose C, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br J Haematol.* 1991;77(4):497-501.

Ferrara F, Melillo L, Montillo M, Leoni F, Pinto A, Mele G, Mirto S. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of acute myeloid leukemia relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 1999;78(8):380-4.

Grövdal M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, Bernell P, Engström LM, Kjeldsen L, Linder O, Nilsson L, Olsson A, Wallvik J, Tangen JM, Oberg G, Jacobsen SE, Hokland P, Porwit A, Hellström-Lindberg E. Negative effect of DNA hypermethylation on the outcome of intensive chemotherapy in older patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia following myelodysplastic syndrome. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7107-12.

Hansen PB, Johnsen HE, Jensen L, Gaarsdal E, Simonsen K, Ralfkiaer E. Priming and treatment with molgramostim (rhGM-CSF) in adult high-risk acute myeloid leukemia during induction chemotherapy: a prospective, randomized pilot study. *Eur J Haematol.* 1995;54(5):296-303.

Hast R, Hellstrom-Lindberg E, Ohm L, Bjorkholm M, Celsing F, Dahl IM, Dybedal I, Gahrton G, Lindberg G, Lerner R, Linder O, Lofvenberg E, Nilsson-Ehle H, Paul C, Samuelsson J, Tangen JM, Tidefelt U, Turesson I, Wahlin A, Wallvik J, Winquist I, Oberg G, Bernell P. No benefit from adding GM-CSF to

induction chemotherapy in transforming myelodysplastic syndromes: better outcome in patients with less proliferative disease. *Leukemia*. 2003;17(9):1827-33.

Invernizzi R, Pecci A, Rossi G, Pelizzari AM, Giusto M, Tinelli C, Ascari E. Idarubicin and cytosine arabinoside in the induction and maintenance therapy of high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997;82(6):660-3.

Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, Aul C, Gattermann N, Germing U. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007;110:345-52.

Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, Daenen SM, Verdonck LF, Sonneveld P, Wijermans PW, van der Lelie J, van Putten WL, Lowenberg B. A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Leukemia*. 1999;13(8):1207-13.

Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100(6):1997-2004.

Verbeek W, Wormann B, Koch P, Aul C, Hinrichs H, Balleisen L, Rowe JM, Bennett J, Buchner T, Hiddemann W. S-HAM induction chemotherapy with or without GM-CSF in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 1997;74(5):205-8.

Zittoun R, Gratwohl A, Zwierzina H, Hagemeyer A, Willemze R. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood*. 2001;98(8):2326-31.

Lav dosis kemoterapi

Cheson BD, Simon R. Low-dose ara-C in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: a review of 20 years' experience. *Semin Oncol*. 1987;14(2 Suppl 1):126-133.

Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2000; 108(1):93-95.

Hellstrom-Lindberg E, Robert KH, Gahrton G, Lindberg G, Forsblom AM, Kock Y, Ost A. A predictive model for the clinical response to low dose ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1992;81(4):503-511.

Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ, Kim K. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol*. 1992;65(4):162-168.

Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, Sunami K, Takeuchi M, Kimura F, Harada M, Kimura I. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1996;10(4):609-614.

Robak T, Szmigielska-Kaplon A, Urbanska-Rys H, Chojnowski K, Wrzesien-Kus A. Efficacy and toxicity of low-dose melphalan in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Neoplasma*. 2003; 50(3):172-175.

Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, Couteaux ME, Resegotti L, Voglova V, Foussard C, Pegourie B, Michaux JL, Deconinck E, Stoppa AM, Mufti G, Oscier D, Fenaux P A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood*. 1996;88(7):2480-2487.

CMML

Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, Shan J, Davisson J, Cortes J, Kantarjian H.. Activity of decitabine, a hypomethylating agent , in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):713-7.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, Sultan C, Cox C. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group *Br J Haematol* 1994 Aug; 87(4) 746-54.

Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shaddock RK, Latsko J, Zenati M, Atem FD, Rossetti JM, Sahovic EA, Lister J. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*. 2011;117(12):2690-6.

Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, Letendre L, Gastineau DA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, Inwards DJ, Lacy MQ, Micallef IN, Porrata LF, Litzow MR. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(11):1003-8.

Emanuel PD: Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* (2008)22;1335-1342.

Fenaux P, et al. Azacitidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood*. 2007; 110: 250a. Abstract 817.

Germing U et al.: Chronic myelomonocytic leukaemia in the light of the WHO proposals . *Haematologica* 2007; 92: 974-977.

Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, Scott BL, Stuart MJ, Lange T, Maris MB, Agura ED, Chauncey TR, Wong RM, Forman SJ, Petersen FB, Wade JC, Epner E, Bruno B, Bethge WA, Curtin PT, Maloney DG, Blume KG, Storb RF.: Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell

transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Feb;14(2):246-55.

Ocheni S, Kröger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Nov 10.

Onida F et al. Prognostic factors and scoring system in chronic myelomonocytic leukaemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood.* 1.Feb 2002;99(3): 841-9.

Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia.* 2008 Jul;22(7):1308-19.

Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2006;24:3895-903.

Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, Nomdedeu B, Arenillas L, Luño E, Xicoy B, Amigo ML, Valcarcel D, Nachtkamp K, Ambaglio I, Hildebrandt B, Lorenzo I, Cazzola M, Sanz G. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2013; 121(15):3005-15.

Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahé B, Couteaux ME, Resegotti L, Voglova V, Foussard C, Pegourié B, Michaux JL, Deconinck E, Stoppa AM, Mufti G, Oscier D, Fenaux P.: A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group. Blood.* 1996 Oct 1;88(7):2480-7.

Wijermans PW, Rüter B, Baer MR, Slack JL, Saba HI, Lübbert M.: Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML): *Leuk Res.* 2008 Apr;32(4):587-91.