



# Myelodysplastisk syndrom

– diagnostik og behandling

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

2. juni 2023 (ALG)

#### **Administrativ godkendelse**

6. juni 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 10. maj 2024

### **INDEKSERING**

ALG, Myelodysplastisk syndrom, blodkræft.

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnostik.....	4
Klassifikation .....	4
Prognosticering.....	4
Vurdering af behandlingsrespons .....	5
Overvejelser vedrørende terapeutisk intervention og opfølgning.....	5
Understøttende behandling .....	5
Behandling af symptomatisk lav-risiko MDS.....	6
Behandling af høj-risiko MDS .....	7
2. Introduktion .....	9
3. Grundlag .....	10
Diagnostik.....	10
Klassifikation .....	13
Prognosticering.....	14
Vurdering af behandlingsrespons .....	18
Overvejelser vedrørende terapeutisk intervention og opfølgning.....	20
Understøttende behandling .....	21
Behandling af symptomatisk lav-risiko MDS.....	25
Behandling af høj-risiko MDS .....	35
4. Referencer .....	42
5. Metode .....	51
6. Monitorering .....	52
7. Bilag .....	52
8. Om denne kliniske retningslinje.....	53

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0.

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<p>Overordnet er antallet af anbefalinger er ændret fra 86 til 40 mhp. at skabe bedre overblik og for at lette læsevenligheden af dokumentet. Detaljerede beskrivelser af fremgangsmåder og baggrundsviden gennemgås ikke længere under anbefalinger, men er flyttet til "litteratur og evidensgennemgang".</p> <p>Følgende anbefalinger er nye/opdaterede i version 2.0, og litteratur og evidensgennemgang er opdateret i de respektive afsnit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Next generation panel-sekventering af gener, som er recurrent muterede ved myeloide sygdomme anbefales rutinemæssigt som led i udredning af MDS/uforklaret cytopeni.</li> <li>b) Det anbefales at overveje diagnosen VEXAS syndrom hos (især mandlige) patienter med autoinflammatoriske symptomer og makrocytær anæmi.</li> <li>c) Opdateret anbefaling om, hvornår man bør overveje om der foreligger en germline prædispositions tilstand.</li> <li>d) Opdateret anbefaling om brugen af forskellige klassifikations-systemer. Indtil videre anbefales fortsat WHO 2016.</li> <li>e) Anbefaling om, at alle nydiagnosticerede MDS-patienter prognosticeres iht. IPSS-M.</li> <li>f) Behandling med TPO-agonister kan ikke rutinemæssigt anbefales til MDS-patienter.</li> <li>g) Anbefaling om at overveje infektionsprofylakse til patienter i azacitidin-behandling hos udvalgte pt. med bestemte risikofaktorer.</li> <li>h) Behandling med lenalidomid + erythropoietin kan overvejes til transfusions-afhængige lav-risiko patienter (non-del(5q)), der er refraktære overfor erythropoietin som monoterapi.</li> <li>i) Behandling med luspatercept er godkendt af EMA, men ikke af Medicinrådet, hvorfor brugen af luspatercept ikke kan anbefales.</li> </ul>

Litteratur- og evidensgennemgang	Litteratur og evidensgennemgang er opdateret med nyeste viden/studier/referencer iht. ovenstående opdaterede anbefalinger.  Litteratur og evidensgennemgang er desuden opdateret ift. behandling af lav-risiko pt. med immunosuppressiva.
Referencer	Referencelisten er opdateret og nye, relevante referencer iht. ændringer af anbefalinger er tilføjet.
Høring og godkendelse	Høring og godkendelse er foretaget af forfattergruppen i ALG-regi.
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Anbefaling om at udføre next generation panel-sekventering af gener, som er recurrent muterede ved myeloide sygdomme som led i udredning af patienter med mistænkt MDS, vil potentielt medføre en merudgift for de diagnostiske laboratorier og dermed de udredende afdelinger.
Forfattere	Forfatterlisten er opdateret.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Diagnostik

1. Anamnesen bør indeholde oplysninger om familiær forekomst, tidligere kemo- eller stråleterapi, indtagelse af knoglemarvstoksisk medicin samt alkoholvaner. Desuden afklares det, om der er tendens til blødning, infektioner eller anæmisymptomer (D)
2. Diagnosen MDS stilles ved hjælp af en knoglemarvsundersøgelse (knoglemarvsaspirat samt cristaopsi), suppleret med cytogenetik (karyotype og evt. supplerende FISH), flowcytometri samt next generation panel-sekventering af gener, som er recurrent muterede ved myeloide sygdomme (D)
3. Hos enhver patient diagnosticeret med MDS anbefales det at overveje om der foreligger en germline prædispositions tilstand til myeloid neoplasie (D)
4. Hos mandlige patienter med macrocytær anæmi og autoinflammatoriske symptomer, herunder polykondrit, hududslæt, uveit eller uforklaret feber bør der undersøges for VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrom (D)
5. MDS skal indrapporteres til cancerregisteret og den nationale database (D)

## Klassifikation

6. MDS klassificeres og indrapporteres formelt fortsat iht. World Health Organization (WHO) 2016 klassifikationen, men både WHO 2022 klassifikationen og International Consensus Classification (ICC) 2022 beskrives i denne guideline og kan anvendes i klinisk praksis. Se venligst Tabel 1 (D)

## Prognostisering

7. Alle MDS patienter bør prognosticeres iht. IPSS-M, som anvendes på ubehandlede MDS patienter. Brug online værktøjet på <https://www.mds-risk-model.com/> (D)
8. Patienter, der iht. IPSS-M kategoriseres som Very Low (VL), Low (L) og Moderate Low (ML) skal opfattes og behandles som lav-risiko MDS, mens patienter, der kategoriseres som Moderate High (MH), High (H) og Very High (VH) skal opfattes og behandles som høj-risiko MDS (D)

9. **Knoglemarvsfibrose og komorbiditet bør ligeledes bestemmes (D)**

## Vurdering af behandlingsrespons

10. **Behandlingsrespons bør vurderes iht. International Working Group (IWG) 2006 kriterierne (D)**

## Overvejelser vedrørende terapeutisk intervention og opfølgning

11. **Alle nydiagnosticerede patienter skal evalueres på en centerafdeling med hæmatologisk ekspertise (D)**
12. **Hvis terapeutisk intervention overvejes ved sygdomsprogression bør patienten gennemgå fornyet knoglemarvsundersøgelse inkl. flowcytometri, samt kromosom- og mutationsundersøgelse (D)**
13. **Det skal overvejes tidligt om patienten er kandidat til allogen hæmatopoietisk celletransplantation (allo-HCT), idet transplantation ved sygdomsprogression kan være associeret med et dårligere resultat (D)**
14. **Patienter bør tilbydes protokolleret behandling, hvor det er muligt, og i øvrigt tilbydes behandling efter gældende nordiske og nationale rekommandationer (D)**

## Understøttende behandling

15. **Ved symptomgivende anæmi skal erythrocyttransfusion planlægges efter en individuel transfusionsgrænse baseret på komorbiditet og anæmisymptomer. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet. Oftest er der ikke behov for behandling, hvis hæmoglobinniveauet er  $> 6,2$  mmol/l (D)**
16. **Jernkелering bør overvejes hos transfusionsafhængige patienter med lav-risiko MDS samt hos patienter, hvor man påtænker senere allo-HCT. Patienter bør kun jernkелeres, hvis der er en forventet restlevetid på minimum 2 år (C)**
17. **Trombocytttransfusion gives til patienter, der har lavt trombocytantal og moderat til svær blødningstendens. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet (D)**
18. **Til patienter med lavt trombocytantal og blødningstendens kan der forsøges med tbl. tranexamsyre 1 gram 3-4 gange dagligt, under hensyntagen til nyrefunktion (C)**

19. Rutinemæssig brug af TPO-agonister kan ikke anbefales til MDS-patienter med betydelende trombocytopeni (D)
20. Infektioner skal behandles med det samme og med tæt opfølgning (D)
21. Rutinebrug af profylaktisk antibiotika kan ikke anbefales, men kan overvejes hos patienter med recidiverende infektioner. Til patienter i azacitidin behandling kan profylaktisk antibiotika overvejes til patienter, der opfylder 3 af 5 følgende kriterier; transfusionskrævende, neutropeni under 0,8 mia/l, performance status >2, albumin under 35 g/L eller trombocytopeni under 50 (C)
22. 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 (D)
23. G-CSF behandling kan overvejes som profylakse til patienter med svær neutropeni og recidiverende infektioner. Effekten er dårligt dokumenteret, men kan være gavnlige hos udvalgte patienter, specielt under 5-azacitidin behandling (D)
24. Pegylerede, langtidsvirkende G-CSF præparater har ikke været evalueret ved MDS og kan derfor ikke rekommanderes (D)

## Behandling af symptomatisk lav-risiko MDS

25. Enhver patient bør vurderes mhp. om der foreligger samtidige risikofaktorer, der taler for kurativ behandling med allogen knoglemarvstransplantation, herunder knoglemarvsfibrose grad 2+3, p53 overekspression i KM og stort transfusionsbehov. Hos transplantationskandidater med TP53-mutation skal der undersøges for "TP53 multihit". Behandling af lav-risiko MDS med kurativt sigte kan foregå ved myeloablative allo-HCT til unge og yngre med MDS. Intrafamiliær stamcelledonormulighed afklares før anmodning om søgning efter "matched" ubeslægtet donor (MUD). Der henvises til "Rekommandationer for Knoglemarvstransplantation" på [www. hematology.dk](http://www.hematology.dk), der beskriver de officielle retningslinjer for allogen knoglemarvstransplantation i Danmark (D)
26. Behandling med EPO +/- G-CSF skal tilbydes patienter med symptomgivende anæmi, der scorer 0 eller 1 i henhold til den prædiktive model for respons på EPO behandling, se venligst Tabel 8 (A)

27. Evaluering af patienter med MDS-SLD og MDS-MLD skal ske med henblik på, om de kan være kandidater til immunosuppressiv behandling (D)
28. Lenalidomidbehandling kan tilbydes til lavrisiko MDS patienter med isoleret del(5q), som ikke har haft gavn af - eller kan forventes at have gavn af – vækstfaktorbehandling samt ikke er p53 positive ved immunhistokemisk undersøgelse eller har TP53 mutation. Særlig forsigtighed hos yngre patienter, som er egnede til senere allogene knoglemarvstransplantation (A)
29. Lenalidomid kan forsøges i kombination med EPO hos patienter med transfusionskrævende lav-risiko non-del(5q) MDS, der er refraktære overfor EPO-behandling som monoterapi (A)
30. Luspatercept er ikke godkendt af Medicinrådet til anvendelse som standardbehandling i Danmark, og kan således ikke rutinemæssigt anbefales til behandling af transfusionsafhængig anæmi hos MDS-RS, der har utilstrækkelig effekt af eller er uegnet til at modtage erythropoietinbehandling (D)

## Behandling af høj-risiko MDS

31. Allo-HCT er den eneste kendte kurative behandlingsmulighed for patienter med MDS. 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 (D)
32. Beslutning om henvisning til allo-HCT skal vurderes på diagnosetidspunktet, og baseres på følgende kriterier: (D)
  - Alder under 70 år. Patienter ældre end 70 år, som er i en ekstraordinær god klinisk tilstand kan overvejes.
  - IPSS-M moderate high og herover.
  - Ved MDS med meget højt transfusionsbehov (>2 SAG-M pr. 2 uger) eller ledsagende, meget alvorlige infektioner eller blødninger kan allo-HCT overvejes til patienter med IPSS-M-score ML.
  - Performance status 0, 1 eller (2).
  - Ingen alvorlig komorbiditet.
33. I tilfælde af, at man har besluttet sig for, at patienten skal transplanteres, skal der straks indledes donorudredning med HLA-typning og familieudredning. Hvis der ikke findes egnede søskendedonorer, skal der søges efter en matchet ubeslægtet donor (MUD) (B)

34. Værdien af cytoreduktiv behandling før allo-HCT til patienter med overskud af blaster er uafklaret ved myeloablativ allo-HCT, mens cytoreduktiv behandling før non-myeloablativ allo-HCT gives for at vinde tid, så GVL-effekten kan sætte ind. Det er uafklaret om nogle typer cytoreduktion har fordele frem for andre (D)
35. Patienter, som er kandidater til non myeloablativ allo-HCT, skal reduceres i blast-antal til < 5 % forud for transplantation (D)
36. Patienter, som er kandidater til allo-HCT med Treosulfan/Fludarabin som konditionering, skal reduceres i blast-antal til < 10 % forud for transplantation (D)
37. Cytoreduktiv behandling bør optimalt set tilrettelægges i samarbejde med det lokale transplantationscenter og involverer hos yngre ofte AML-lignende kemoterapi. Hvis dette fejler, eller ved tilstedeværelse af kompleks karyotype, TP53 mutation, svær fibrose eller svær infektionstendens kan man anvende 5-azacytidin som førstevalgsbehandling (B)
38. Til patienter med høj-risiko MDS, der ikke er kandidater til intensiv kemoterapi, er 1. valgs behandling 5-azacytidin. Azacitidin er indiceret til: (A)
  - Høj-risiko MDS (IPSS INT-2 og HR (IPSS-M MH, H, VH))
  - I sjældne tilfælde patienter med svær cytopeni, hvor andre potentielle behandlingsmetoder har svigtet
39. Rutinemæssig brug af lav-dosis kemoterapi, kan ikke anbefales, da der ikke findes evidens, der viser en gavnlig effekt på overlevelse eller transformation til AML i uselekterede grupper af patienter (A)
40. Hos udvalgte patienter kan lavdosis kemoterapi anvendes til at reducere antallet af perifert blod- og KM blaster, og modvirke pancytopeni i MDS (A)

## 2. Introduktion

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er kendetegnet ved cytopeni af en eller flere af blodets primære cellelinjer ledsaget af dysplasi i mere end 10% af cellerne i knoglemarven. Der diagnosticeres omkring 250 nye tilfælde per år i Danmark, og medianalderen ved debut er omkring 73 år. De fleste tilfælde er nyopståede tilfælde, men især yngre med MDS kan have en arvelig form for MDS. Sygdommen kan have et indolent forløb, som kun hos 10-15% vil udvikles til leukæmi, mens en del af patienterne har en aggressiv type med en forventet medianlevetid på under et år. Behandlingen varierer fra understøttende behandling med erythropoietinstimulation og transfusioner til behandling med regelret kemoterapi eller allogen stamcelletransplantation, som er den eneste mulighed for helbredelse.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark, samt at sikre ensartet og rationel udredning og behandling af patienter med myelodysplastisk syndrom.

### Patientgruppe

Patientgruppen er defineret ud fra WHO 2016 klassifikationen, omfattende patienter med myelodysplastisk syndrom.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet. Den primære målgruppe er derfor klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen med særligt fokus på læger indenfor hæmatologi.

## 3. Grundlag

### Diagnostik

1. **Anamnesen bør indeholde oplysninger om familiær forekomst, tidligere kemo- eller stråleterapi, indtagelse af knoglemarvstoksisk medicin samt alkoholvaner. Desuden afklares det, om der er tendens til blødning, infektioner eller anæmisymptomer (D)**
2. **Diagnosen MDS stilles ved hjælp af en knoglemarvsundersøgelse (knoglemarvaspirat samt cristiopsi), suppleret med cytogenetik (karyotype og evt. supplerende FISH), flowcytometri samt next generation panel-sekventering af gener, som er recurrent muterede ved myeloide sygdomme (D)**
3. **Hos enhver patient diagnosticeret med MDS anbefales det at overveje om der foreligger en germline prædispositions tilstand til myeloid neoplasi (D)**
4. **Hos mandlige patienter med macrocytær anæmi og autoinflammatoriske symptomer, herunder polykondrit, hududslæt, uveit eller uforklaret feber bør der undersøges for VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrom (D)**
5. **MDS skal indrapporteres til cancerregisteret og den nationale database (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Diagnostiske undersøgelser

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 (karyotypering) samt DNA-sekventering af hyppigt muterede gener ved myeloide sygdomme er essentiel for at skelne mellem MDS og reaktive årsager til cytopeni, dysplasi og andre klonale stamcelle forandringer (1, 2). Både cytogenetik og NGS-analysen bruges også til prognostisering og beslutning omkring valg af behandling (3-5).

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

#### Blodprøver:

Hæmatologiske kvantiteter: Leukocyt- og differentialtælling, hæmoglobin (hgb), trombocytal, MCV og retikulocytal.

Vitaminer og jern: folat, cobalamin, jern, transferrin, ferritin

Hæmolysel: LDH, bilirubin, haptoglobin, direkte antiglobulin test (DAT)

Vira: HIV, Parvovirus B19 samt hepatitis- screening.

Øvrige: ALAT, basiske fosfataser, albumin, urat, væsketal, EPO samt IgG, IgA og IgM.

#### Knoglemarvsundersøgelse:

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 (karyotypering, evt. suppleret med FISH samt flowcytometri4. På diagnosetidspunktet bør der foretages next generation panel-sekventering af gener, der er hyppigt muteret ved myeloide neoplasier. Man bør som udgangspunkt rapportere mutationer ned til en detektionsgrænse på 2% variant allelfrekvens (VAF) (6).

#### Differentialdiagnoser:

B12- og folinsyremangel

Nylig kemoterapi

HIV-infektion

Anæmi ved kronisk sygdom

Autoimmun cytopeni

Kronisk leversygdom

Hypothyreose

Alkoholmisbrug

Tungmetalforgiftning

Medicininduceret cytopeni (gennemgang af medicinstatus)

VEXAS-syndrom

Andre hæmatologiske stamcellesygdomme

#### **Udredning ved mistanke om germline prædispositions-tilstand**

Hos enhver patient diagnosticeret med MDS anbefales det at overveje om der foreligger en germline prædispositions tilstand (medfødt eller arvelig tilstand) til myeloid neoplas. Det skal bemærkes, at patienter med myeloid neoplas i såvel høj som ung alder kan være prædisponeret til myeloid neoplas. Germline prædispositionstilstand bør specifikt overvejes hos patienter, der skal gennemgå allogene knoglemarvs-transplantation, da det kan have betydning for donor-valg (7, 8).

Det anbefales, at mutationsundersøgelse af DDX41 genet om muligt inkluderes i genpaneler ved udredning for myeloid neoplas, idet i) germline DDX41 varianter er tilstede hos 3-5% af patienter med myeloid neoplasier (9, 10); ii) patienter med hypocellulær knoglemarvs funktion ofte har specielt indolente forløb ved tilstedeværelse af germline DDX41 varianter (11); iii) der findes adskillige rapporter om donor-deriveret myeloid neoplas hos patienter transplanteret med søskende donorer der er bærere af patogene germline DDX41 varianter (12, 13) og iv) de fleste patienter med patogene germline DDX41 varianter har forudgående cytopenier, hvilket ansporer til at surveillance programmer kan være en fordel for bærere af germline varianter i DDX41 genet (9).

Følgende patienter bør udredes for arvelig prædisposition til myeloid neoplasi:

1. Patienter med myeloid neoplasi og en familieanamnese, der tyder på arvelig sygdom
2. Patienter med symptomer, der giver mistanke om et syndrom, der er associeret med arvelig myeloid neoplasi (Se TABEL, indsæt)
3. Patienter med myeloid neoplasi, hvor den diagnostiske udredning har afsløret mutationer i tumorvæv, som kunne være germline (nærheterozygot (VAF) 40-60%, eller nærhomozygot VAF over 90%). Det drejer sig bl.a. om mutationer i RUNX1, ETV6, DDX41, GATA2 og TP53, der kan være af såvel somatisk som germline-oprindelse.
4. Patienter, som ikke opfylder de første to kriterier, men som har MDS eller AML med aberration af kromosom 7 diagnosticeret, inden de fyldte 50 år.

Patientforløb kan drøftes med regional eller national ekspert indenfor germline prædisposition til myeloid neoplasi.

Nationalt Genom Center giver ligeledes mulighed for at udrede for arvelig hæmatologisk sygdom med helgenom sekventering (WGS). For retningslinjer og kriterier for rekvirering af WGS, henvises til <https://ngc.dk/blanketter-og-vejledninger#INDIKATIONER>.

Opmærksomheden henledes på at indhente informeret samtykke jf. NGCs samtykke erklæring: [https://ngc.dk/Media/3/6/NGC\\_samtykkeblanket%20til%20omfattende%20genetisk%20analyse%20i%20behandling\\_10.12.2020%20\(3\).pdf](https://ngc.dk/Media/3/6/NGC_samtykkeblanket%20til%20omfattende%20genetisk%20analyse%20i%20behandling_10.12.2020%20(3).pdf).

Der henvises i øvrigt til følgende guidelines på området:

Nordisk MDS gruppes guideline vedr. germline predisposition til myeloid neoplasi:  
<https://nmds.org/index.php/guidelines>

National guideline for håndtering af patienter med telomer-sygdomme kan findes i Byrjalsen et al, 2022 (14).

### **VEXAS syndrom**

VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrom blev første gang beskrevet i 2020 (15-17). Det er et autoinflammatorisk syndrom, hvor cirka halvdelen af patienterne samtidig har MDS. Årsagen skyldes en somatisk mutation i UBA1 genet, og der bør undersøges for mutationer i UBA1 genet ved mistanke om VEXAS. Morfologisk ses karakteristiske vakuoler i myeloide og erytroide forstadier i knoglemarven, og patienterne præsenterer sig med autoinflammatoriske symptomer herunder polykondrit, hududslæt, uveit eller uforklaret feber, ofte ledsaget af makrocytær anæmi. UBA1 genet sidder på X-kromosomet, hvorfor det langt overvejende er mænd, der rammes af sygdommen. Der er beskrevet enkelte tilfælde hos kvinder, f.eks. pga. aldersbetinget tab af det ene X-kromosom i hæmatopoietiske celler. Behandlingen er meget individuel, og der findes aktuelt ingen randomiserede forsøg eller anbefalinger, men kan blandt andet omfatte prednisolon, anti IL-6, JAK-inhibitorer og azacytidin (15-17).

## Klassifikation

- 6. MDS klassificeres og indrapporteres formelt fortsat iht. World Health Organization (WHO) 2016 klassifikationen, men både WHO 2022 klassifikationen og International Consensus Classification (ICC) 2022 beskrives i denne guideline og kan anvendes i klinisk praksis. Se venligst Tabel 1 (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

I 2022 er der publiceret to forskellige klassifikationssystemer for myeloide neoplasier, nemlig den opdaterede 5. udgave af WHO-klassifikationen (18) samt International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias (19). Begge klassifikationssystemer bygger videre på den 4. udgave af WHO-klassifikationen fra 2016 (20), og har tilstræbt at integrere ny viden fra genomiske, terapeutiske og prognostiske data.

Der er ikke international enighed om, hvilken af disse to nye klassifikationssystemer, der bør anvendes og derfor anbefales det indtil videre, at ny-diagnosticerede patienter med MDS fortsat formelt klassificeres iht. WHO 2016 og indrapporteres til ALG databasen iht. dette. Både WHO 2022 klassifikationen og International Consensus Classification (ICC) 2022 beskrives i denne guideline og kan anvendes i klinisk praksis.

De væsentligste forskelle på de tre klassifikationssystemer er opsummeret i Tabel 1 (21).

Tabel 1. WHO 2016, WHO 2022 og ICC 2022. Modificeret fra (21).

WHO 2016 [1]	WHO 2022 [3]	ICC [5]
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	Not included MDS with low blasts (MDS-LB) < 5% BM and <2% PB	MDS, not otherwise specified with single lineage dysplasia (MDS, NOS-SLD)
MDS with multi-lineage dysplasia (MDS-MLD)	MDS with low blasts (MDS-LB) < 5% BM and <2% PB	MDS, not otherwise specified with multi-lineage dysplasia (MDS, NOS-MLD)
MDS with ring sideroblasts • With single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD) • With multi-lineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	MDS with low blasts and mutated <i>SF3B1</i> or MDS with ring sideroblasts (if ≥ 15% RS and <i>SF3B1</i> wild-type)	MDS with mutated <i>SF3B1</i>
MDS with isolated del(5q)	MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	MDS with del(5q)
MDS unclassifiable	Not included	Not included
Not included	Not included	MDS, not otherwise specified without dysplasia (e.g., monosomy 7/del(7q) <sup>a</sup>
MDS excess blasts-1 (MDS-EB1; 5–9% bone marrow blasts)	MDS with increased blasts-1 (MDS-IB1; 5–9% bone marrow and/or 2–4% peripheral blood blasts)	MDS excess blasts (5–9% bone marrow and/or 2–9% peripheral blood blasts)
MDS excess blasts-2 (MDS-EB2; 10–19% bone marrow or peripheral blood blasts or Auer rods)	MDS with increased blasts-2 (MDS-IB2; 10–19% bone marrow or 5–19% peripheral blood blasts or Auer rods)	MDS/AML (10–19% bone marrow or peripheral blood blasts)
AML-defining genetics <sup>b</sup>	AML-defining genetics independent of bone marrow and peripheral blood blast count	AML-defining genetics with ≥10% bone marrow and peripheral blood blasts
AML (≥20% bone marrow and peripheral blood blasts)	AML (≥20% bone marrow and peripheral blood blasts)	AML (≥20% bone marrow and peripheral blood blasts)
Not included	MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH)	MDS with mutated <i>TP53</i> (Multi-hit <i>TP53</i> mutation, or <i>TP53</i> mutation (VAF > 10%) and loss of 17p) and MDS/AML with mutated <i>TP53</i> (Any somatic <i>TP53</i> mutation (VAF > 10%))
Not included	MDS, hypoplastic (MDS-h)	Not included
Not included	MDS with fibrosis (MDS-f)	Not included
Not included	Clonal hematopoiesis (CHIP, CCUS) <sup>c</sup>	Pre-malignant clonal cytopenias and CCUS <sup>c</sup>

<sup>a</sup>This would have been classified as MDS-unclassifiable (MDS-U) in the WHO 2016 classification.

<sup>b</sup>AML-defining genetic abnormalities: Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17)(q24.1;q21.2)/*PML::RARA*; APL with other *RARA* rearrangements; AML with t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*; AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*; AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*; AML with other *KMT2A* rearrangements; AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/*DEK::NUP214*; AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2*; *MECOM(EVI1)*; AML with other *MECOM* rearrangements; AML with other rare recurring translocations; AML with mutated *NPM1*; AML with in-frame bZIP *CEBPA* mutations (ICC only); AML with *RBM15::MRTFA* fusion (WHO only); AML with *NUP98*-rearrangement (WHO only).

<sup>c</sup>cytopenias are defined as follows: hemoglobin <13 g/dL in males and <12 g/dL in females for anemia, absolute neutrophil count <1.8 × 10<sup>9</sup>/L for leukopenia, and platelets <150 × 10<sup>9</sup>/L for thrombocytopenia.

## Prognosticering

- Alle MDS patienter bør prognosticeres iht. IPSS-M, som anvendes på ubehandlede MDS patienter. Brug online værktøjet på <https://www.mds-risk-model.com/> (D)
- Patienter, der iht. IPSS-M kategoriseres som Very Low (VL), Low (L) og Moderate Low (ML) skal opfattes og behandles som lav-risiko MDS, mens patienter, der kategoriseres som Moderate High (MH), High (H) og Very High (VH) skal opfattes og behandles som høj-risiko MDS (D)
- Knoglemarvsfibrose og komorbiditet bør ligeledes bestemmes (D)

## Litteratur og evidensgennemgang

MDS er en heterogen sygdomsgruppe<sup>5</sup>. Der er udviklet flere scoringssystemer, der kan adskille undergrupper af MDS med forskellig prognose og deraf følgende behandlingsalgoritmer (6, 22-28).

International Prognostic Scoring System (IPSS) er udviklet i 1997 (29), og blev efterfulgt af Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) i 2012 (30). Begge systemer baseres på grad og antal af cytopenier, blastantal og cytogenetiske forandringer, men inkluderer ikke mutationer.

Det anbefales, at nydiagnosticerede MDS patienter prognosticeres iht. IPSS-M, men IPSS og IPSS-R beskrives også i denne guideline – da tidligere kliniske studier er baseret herpå.

### IPSS-M

Den nyeste model for prognosticering, IPSS-M, inddrager – ud over kendte variable som blodprocent, trombocytal, blastprocent og cytogenetiske forandringer - også 31 gener, som er recurrent muterede ved myeloide neoplasier (6). Modellen kategoriserer patienterne i 6 prognostiske enheder, nemlig Very Low (VL), Low (L) og Moderate Low (ML), der skal opfattes og behandles som lav-risiko MDS, samt Moderate High (MH), High (H) og Very High (VH), der skal opfattes og behandles som høj-risiko MDS. IPSS-M er udviklet og valideret på ubehandlede MDS-patienter, og kan anvendes på både primær MDS og sekundær/terapi-relateret MDS.

Brug online værktøjet på <https://www.mds-risk-model.com/>

IPSS-M algoritmen kan tage hensyn til "missing values", og det er derfor ikke strengt nødvendigt at undersøge alle 31 gener, men for at opnå den mest præcise prognosticering anbefales det, at NGS-panelerne i Danmark som minimum indeholder disse 31 gener (6).

Iht. IPSS-M har bestemte genetiske forandringer særlig prognostisk betydning: i) FLT3-ITD; ii) KMT2A(MLL)-PTD samt iii) om TP53 mutation er mono-allelsk eller såkaldt multihit. Sidstnævnte kan forekomme hvis der er to eller flere TP53 mutationer eller hvis der findes 1 TP53 mutation med samtidig 17p deletion eller copy neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) sv.t. TP53 locus på kromosom 17. Derfor kan det i udvalgte tilfælde være nødvendigt at bestemme om der er LOH for TP53. Det vil primært have betydning i tilfælde, hvor allogent transplantation overvejes hos en patient med TP53 mutation, da prognosen selv efter transplantation hos patienter med TP53 multihit er dårlig (31). LOH for TP53 skal undersøges hos patienter med en TP53 mutation med en allelfrekvens på under 50%, men over 10%. Lige nu anbefales, at dette gøres ved hjælp af SNP-array, som aktuelt blandt andet kan rekvireres via klinisk genetisk afdeling på Rigshospitalet (kromosomlaboratoriet). På samme måde kan det i særlige tilfælde være nødvendigt at undersøge for KMT2A-PTD. Denne specifikke genetiske forandring er teknisk udfordrende, og der findes ikke sensitive undersøgelsesmetoder til dette i Danmark. På Blodsygdomme Laboratorium, Aarhus Universitetshospital undersøges for KMT2A-PTD med en PCR baseret metode, og analysen kan hos udvalgte patienter rekvireres ved henvendelse dertil. Det anbefales, at KMT2A-PTD etableres som NGS-baseret analyse på de danske centre, da KMT2A-PTD har stor prognostisk betydning, omend forandringen er sjældent forekommende ved MDS.

### International Prognostic Scoring System (IPSS)

IPSS scoring-systemet anvendes på ubehandlede, nydiagnosticerede MDS patienter.

Tabel 2. International Prognostic Scoring System (IPSS) Modifieret fra (29).

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

<sup>α</sup>Karyotype: Good: normal, -Y, del(5q), del(20q); intermediate: andre kromosomforandringer; poor: kompleks (≥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:

<b>Risiko gruppe</b>	<b>Score</b>	<b>Median overlevelse (år)</b>	<b>Tid til AML transformation (for 25% af pt. /år)</b>
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

## Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

Tabel 3. Cytogenetiske kategorier i IPSS-R. Modificeret fra (30).

<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
<b>Very poor (7 %)</b>	Kompleks>3 Abnormiteter	0,7	0,7

Tabel 4. IPSS-R score. Modificeret fra (30).

<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				
<b>Neutrofilal (mia/l)</b>	≥0,8	<0,8					

**Tabel 5.** IPSS-R risikogrupper iht. score. Modificeret fra (30).

<b>Risiko gruppe</b>	<b>Risiko score</b>	<b>Patienter (%)</b>	<b>Overlevelse (median, år)</b>	<b>AML transformation (25% af patienterne), 95% CI</b>
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)
<b>Very high</b>	<b>&gt;6</b>	<b>10</b>	<b>0,8</b>	<b>0,73 (0,7-0,9)</b>

**Andre prognostiske faktorer**

Komorbiditet: Kardiell, hepatisk, nefrologisk og pulmonal komorbiditet samt solid cancer er uafhængige faktorer for non-leukæmisk død (32).

- Fibrose: knoglemarvsfibrose grad 2 og 3 er forbundet med en dårlig prognose

## Vurdering af behandlingsrespons

### 10. Behandlingsrespons vurderes iht. International Working Group (IWG) 2006 kriterierne (D)

#### Litteratur og evidensgennemgang

International Working Group (IWG) 2006 responseevalueringen (23) lægger vægt på 4 aspekter af respons-evaluering baseret på følgende behandlingsmål:

- Ændring af MDS sygdommens naturhistorie
- Cytogenetisk respons
- Hæmatologisk forbedring (HI)
- Livskvalitet.

Respons-kriterier er opsummeret i nedenstående 2 tabeller. I kliniske lægemiddelstudier anbefales det, at IWG modificerede responskriterier fra 2018 anvendes (33).

**Tabel 6. IWG 2006 respons kriterier. Modificeret fra (23).**

Category	Response criteria (responses must last at least 4 wk)
Complete remission	Bone marrow: $\leq 5\%$ myeloblasts with normal maturation of all cell lines* Persistent dysplasia will be noted*† Peripheral blood‡: Hgb $\geq 11$ g/dL Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$ Neutrophils $\geq 1.0 \times 10^9/L$ † Blasts 0%
Partial remission	All CR criteria if abnormal before treatment except: Bone marrow blasts decreased by $\geq 50\%$ over pretreatment but still $> 5\%$ Cellularity and morphology not relevant
Marrow CR†	Bone marrow: $\leq 5\%$ myeloblasts and decrease by $\geq 50\%$ over pretreatment† Peripheral blood: if HI responses, they will be noted in addition to marrow CR†
Stable disease	Failure to achieve at least PR, but no evidence of progression for $> 8$ wks
Failure	Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in percentage of bone marrow blasts, or progression to a more advanced MDS FAB subtype than pretreatment
Relapse after CR or PR	At least 1 of the following: Return to pretreatment bone marrow blast percentage Decrement of $\geq 50\%$ from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb concentration by $\geq 1.5$ g/dL or transfusion dependence
Cytogenetic response	Complete Disappearance of the chromosomal abnormality without appearance of new ones Partial At least 50% reduction of the chromosomal abnormality
Disease progression	For patients with: Less than 5% blasts: $\geq 50\%$ increase in blasts to $> 5\%$ blasts 5%-10% blasts: $\geq 50\%$ increase to $> 10\%$ blasts 10%-20% blasts: $\geq 50\%$ increase to $> 20\%$ blasts 20%-30% blasts: $\geq 50\%$ increase to $> 30\%$ blasts Any of the following: At least 50% decrement from maximum remission/response in granulocytes or platelets Reduction in Hgb by $\geq 2$ g/dL Transfusion dependence
Survival	Endpoints: Overall: death from any cause Event free: failure or death from any cause PFS: disease progression or death from MDS DFS: time to relapse Cause-specific death: death related to MDS

Deletions to IWG response criteria are not shown.  
To convert hemoglobin from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.  
MDS indicates myelodysplastic syndromes; Hgb, hemoglobin; CR, complete remission; HI, hematologic improvement; PR, partial remission; FAB, French-American-British; AML, acute myeloid leukemia; PFS, progression-free survival; DFS, disease-free survival.  
\*Dysplastic changes should consider the normal range of dysplastic changes (modification).<sup>41</sup>  
†Modification to IWG response criteria.  
‡In some circumstances, protocol therapy may require the initiation of further treatment (eg, consolidation, maintenance) before the 4-week period. Such patients can be included in the response category into which they fit at the time the therapy is started. Transient cytopenias during repeated chemotherapy courses should not be considered as interrupting durability of response, as long as they recover to the improved counts of the previous course.

**Tabel 7. IWG 2006 kriterier for hæmatologisk forbedring. Modificeret fra (23).**

Hematologic improvement*	Response criteria (responses must last at least 8 wk)†
Erythroid response (pretreatment, $< 11$ g/dL)	Hgb increase by $\geq 1.5$ g/dL Relevant reduction of units of RBC transfusions by an absolute number of at least 4 RBC transfusions/8 wk compared with the pretreatment transfusion number in the previous 8 wk. Only RBC transfusions given for a Hgb of $\leq 9.0$ g/dL pretreatment will count in the RBC transfusion response evaluation†
Platelet response (pretreatment, $< 100 \times 10^9/L$ )	Absolute increase of $\geq 30 \times 10^9/L$ for patients starting with $> 20 \times 10^9/L$ platelets Increase from $< 20 \times 10^9/L$ to $> 20 \times 10^9/L$ and by at least 100%†
Neutrophil response (pretreatment, $< 1.0 \times 10^9/L$ )	At least 100% increase and an absolute increase $> 0.5 \times 10^9/L$ †
Progression or relapse after HI‡	At least 1 of the following: At least 50% decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb by $\geq 1.5$ g/dL Transfusion dependence

Deletions to the IWG response criteria are not shown.  
To convert hemoglobin levels from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.  
Hgb indicates hemoglobin; RBC: red blood cell; HI: hematologic improvement.  
\*Pretreatment counts averages of at least 2 measurements (not influenced by transfusions)  $\geq 1$  week apart (modification).  
†Modification to IWG response criteria.  
‡In the absence of another explanation, such as acute infection, repeated courses of chemotherapy (modification), gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so forth. It is recommended that the 2 kinds of erythroid and platelet responses be reported overall as well as by the individual response pattern.

## Overvejelser vedrørende terapeutisk intervention og opfølgning

11. **Alle nydiagnosticerede patienter skal evalueres på en centerafdeling med hæmatologisk ekspertise (D)**
12. **Hvis terapeutisk intervention overvejes ved sygdomsprogression bør patienten gennemgå fornyet knoglemarvsundersøgelse inkl. flowcytometri, samt kromosom- og mutationsundersøgelse (D)**
13. **Det skal overvejes tidligt om patienten er kandidat til allogen hæmatopoietisk celletransplantation (allo-HCT), idet transplantation ved sygdomsprogression kan være associeret med et dårligere resultat (D)**
14. **Patienter bør tilbydes protokolleret behandling, hvor det er muligt, og i øvrigt tilbydes behandling efter gældende nordiske og nationale rekommandationer (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

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 fornyet knoglemarvsundersøgelse inkl. flowcytometri, samt kromosom- og mutationsundersøgelse.

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.

Stillingtagen til behandling af en nydiagnosticeret MDS-patient foretages på grundlag af IPSS-M 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. 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](http://www.hematology.dk).

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

## Understøttende behandling

15. Ved symptomgivende anæmi skal erythrocyttransfusion planlægges efter en individuel transfusionsgrænse baseret på komorbiditet og anæmisymptomer. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet. Oftest er der ikke behov for behandling, hvis hæmoglobinniveauet er > 6,2 mmol/l (D)
16. Jernkелering bør overvejes hos transfusionsafhængige patienter med lav-risiko MDS samt hos patienter, hvor man påtænker senere allo-HCT. Patienter bør kun jernkелeres, hvis der er en forventet restlevetid på minimum 2 år (C)
17. Trombocytttransfusion gives til patienter, der har lavt trombocytaltal og moderat til svær blødningstendens. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet (D)
18. Til patienter med lavt trombocytaltal og blødningstendens kan der forsøges med t.b.l. tranexamsyre 1 gram 3-4 gange dagligt, under hensyntagen til nyrefunktion (C)
19. Rutinemæssig brug af TPO-agonister kan ikke anbefales til MDS-patienter med betydende trombocytopeni (D)
20. Infektioner skal behandles med det samme og med tæt opfølgning (D)
21. Rutinebrug af profylaktisk antibiotika kan ikke anbefales, men kan overvejes hos patienter med recidiverende infektioner. Til patienter i azacitidin behandling kan profylaktisk antibiotika overvejes til patienter, der opfylder 3 af 5 følgende kriterier; transfusionskrævende, neutropeni under 0,8 mia/l, performance status >2, albumin under 35 g/L eller trombocytopeni under 50 (C)
22. 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 (D)
23. G-CSF behandling kan overvejes som profylakse til patienter med svær neutropeni og recidiverende infektioner. Effekten er dårligt dokumenteret, men kan være gavnlige hos udvalgte patienter, specielt under 5-azacitidin behandling (D)

## 24. Pegylerede, langtidsvirkende G-CSF præparater har ikke været evalueret ved MDS og kan derfor ikke rekommanderes (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Erytrocyttransfusion

Et nyligt studie angiver øget livskvalitet ved højere transfusionsgrænse. Brug leukocytfilterede blodprodukter (34). Planlæg transfusion efter en individuel transfusionsgrænse baseret på komorbiditet og anæmisymptomer (34). En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet (35). Oftest er der ikke behov for behandling, hvis hæmoglobinniveauet er  $>6,2$  mmol/l.

#### Jernkelering

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 (36-38). 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 forbedret overlevelse ved MDS, men de tilgængelige jernkelerende lægemidler reducerer alle jernoverskuddet hos MDS-patienter (39). 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 hos patienter med MDS. De studier, der findes, omhandler primært patienter med thalassæmi, hvor der imidlertid er stærk evidens for brugbarheden af jernkelerende behandling (40-43).

Der foreligger 2 prospektive kliniske fase 2 studier vedrørende behandling med deferasirox hos MDS patienter. I det første er 341 MDS patienter behandlet med deferasirox i et år (44). I 2020 blev Telesto-studiet, der var designet som et fase 3 studie med inklusion af 630 patienter, publiceret som et fase 2 studie med 225 patienter randomiseret 2:1 til deferasirox eller placebo (45). I begge studier blev der observeret et fald i median ferritin niveau og plasma jern niveauet. Desferasirox behandlingen var med begrænsede bivirkninger hyppigst gastrointestinale gener og nyrefunktionspåvirkning. I Telesto studiet var median Event Free Survival (EFS) forlænget med 0.9 år i behandlingsarmen (3.9 år versus 3 år i placebo armen). For desferrioxamine og deferiprone er data sparsomme og retrospektive.

I praksis er oral jernkelerende behandling første valg, og da der foreligger randomiserede data på deferasirox behandlede MDS patienter, er dette første valg medmindre, der er påvirket nyrefunktion. Deferiprone kan vælges til patienter der ikke er neutropene, og det er vigtigt at være opmærksom på udvikling af agranulocytose. Ved manglende effekt af et eller begge af de ovenstående præparater eller hvis præparaterne ikke kan tåles pga. bivirkninger kan det forsøges at give desferrioxamine.

Målet med behandlingen er at opnå vævs-jernkoncentration, der forhindrer toksisk organpåvirkning primært sv.t. hjerte og lever monitoreret ved ferritin niveau og evt. MR T2\* skanning af hjerte og lever. DFO kan ofte være det bedste til patienter med dokumenteret hjertesvigt med jernaflejring. 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, at patienten er velkeleret. For udvalgte patienter kan det være indiceret at

udføre leverbiopsi og MR af hjerte og lever i forløbet (46-53). Rutinemæssigt er ferritin måling hver 3. måned det, der anbefales i Nordisk MDS gruppes guidelines.

### Indikationer for jernkatering

- Jernkatering er kun rekommanderet hos voksne patienter, der er i vedvarende transfusionsbehandling.
- Patienter med lav-risiko MDS - det vil typisk sige patienter med lavt blasttal og uden TP53 mutation. Det er typisk patienter, der tidligere blev klassificeret som RA, RARS og del(5q), hvor jernkatering indiceret, medmindre der er meget høj alder eller svær komorbiditet.
- Patienter bør kun jernkateres, hvis der er en forventet restlevetid på minimum 2 år
- Hvis jernkatering 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 jernkaterende behandling startes for at forebygge jernophobning snarere end for at behandle jernophobningen.

### Monitoring af jernkaterende behandling

- Målet er at få P-ferritin niveauet under 1000 g/l.
- P-ferritin måles månedligt det første halve år med henblik på ikke at overbehandle og derefter hver 3. måned.
- Ved hurtigt faldende P-ferritin til under 1500 g/l bør det jernkaterende lægemiddel dosisreduceres.

### Tilgængelige jernkaterende midler

#### 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 el anden central intravenøs adgang).
- 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.
- Før anvendelse af DFO anbefales øjen- og høre undersøgelse, hvilket bør gentages årligt.

Rekommendationsniveau gr B, Evidensniveau III

#### Deferasirox

- Deferasirox bør undlades hos patienter med påvirket nyrefunktion.
- Tabletterne kan tages med vand eller et mindre måltid, og de skal ikke opløses efter de er kommet i en ny formulering. Tabletterne fås i følgende størrelser: 90, 180 and 360 mg. Start dosis er 7-14 mg/kg med slutdosis på 14-28 mg/kg.

- S-kreatinin, S-ALAT and S-ASAT skal følges månedligt, og specielt skal kreatinin følges ugentligt den første måned.
- Behandlingen pauseres hvis der er kreatininhøjelse og deferasirox kan derefter genoptages i en lavere dosis efter normalisering af nyrefunktionen.
- Før anvendelse af Deferasirox anbefales øjen- og hørelseundersøgelse, hvilket bør gentages årligt.

Rekommendationsniveau gr 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 retrospektivt opgjort til 3,5%.
- DFO er ikke rekommanderet til patienter med svær neutropeni.

Rekommendationsniveau gr B, Evidensniveau III

#### Trombocytttransfusion

Rekommanderet til patienter der har lavt trombocytantal og moderat til svær blødningstendens. En fælles fast grænse for enhver patient er ikke rekommanderet (54, 55).

#### Trombopoitin agonister

Trombopoitin (TPO)-mimetika er trombocytoproduktion-stimulerende midler, der efterligner de biologiske virkninger af TPO. Romiplostim er et rekombinant polypeptid, der administreres én gang ugentlig ved s.c.-injektion, mens eltrombopag og avatrombopag er orale non-peptid TPO-receptoragonister. Trombopoitin agonister er undersøgt til patienter med lav-risiko MDS, men der findes ingen randomiserede fase 3 studier og ingen studier, der sammenligner de forskellige TPO-receptoragonister head-to-head.

I to separate studier fra 2010 har Katarjian *et al.* undersøgt effekten af romiplostim hos lav- og intermediær-1 risiko MDS-patienter med signifikant trombocytopeni. I et fase 1 studie undersøgte man romiplostim monoterapi hos 44 patienter med lav- og intermediær risiko MDS, og viste at 45% af patienterne responderende (CR eller major platelet respons iht. IWG criteria) (56). I et placebo-kontrolleret, fase 2 studie undersøgte man effekten af romiplostim hos 40 patienter med lav- og intermediær-1/2 risiko MDS, som fik behandling med 5-azacitidine (57). Begge studier viste øget forekomst af retikulin i knoglemarven hos en andel af patienterne, og der var også bekymring om, hvorvidt romiplostim kunne føre øget blastforekomst og progression til AML. I et opfølgende studie, undersøgtes yderligere 60 patienter med lav- og intermediær-1 risiko MDS, og her så man sammenlignelige responsrater uden øget forekomst af progression til AML. Til gengæld blev kun 10% af de inkluderede patienter undersøgt for øget forekomst af retikulin i knoglemarven (58).

Eltrombopag er undersøgt i EQoL-MDS-studiet hos lav- og intermediær-1 risiko MDS patienter, hvor resultater fra fase 1-delen af studiet, som inkluderede 90 patienter (enkelt-blindet, placebo-kontrolleret) viste, at eltrombopag-gruppen havde et signifikant højere trombocyt-respons sammenlignet med placebo-gruppen (47%

vs. 3%), ligesom der var færre blødningsevents (14% vs. 42%). Der sås ikke en øget forekomst af progression til AML (12% vs. 16%), og kun 2 ud af 59 eltrombopag-behandlede patienter udviklede fibrose i knoglemarven, men den mediane follow-up tid var kun 11 uger (59).

Med den nuværende viden, kan rutinemæssig brug af TPO-agonister ikke anbefales til MDS-patienter med betydende trombocytopeni.

### Tranexamsyre (cyklokapron)

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

### Behandling og forebyggelse af infektioner

Infektioner skal behandles med det samme og med tæt opfølgning. Rutinebrug af profylaktisk antibiotika, antifungal eller antiviral terapi kan ikke anbefales, da der ikke er evidens herfor, men kan overvejes hos patienter med recidiverende infektioner. Til patienter i azacitidin behandling kan profylaktisk antibiotika overvejes til patienter, der opfylder 3 af 5 følgende kriterier; transfusionskrævende, neutropeni under 0,8 mia/l, performance status >2, albumin under 35 g/L eller trombocytopeni under 50 (60).

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.

## Behandling af symptomatisk lav-risiko MDS

- 25. Enhver patient bør vurderes mhp. om der foreligger samtidige risikofaktorer, der taler for kurativ behandling med allogen knoglemarvstransplantation, herunder knoglemarvsfibrose grad 2+3, p53 overekspression i KM og stort transfusionsbehov. Hos transplantationskandidater med TP53-mutation skal der undersøges for "TP53 multihit". Behandling af lav-risiko MDS med kurativt sigte kan foregå ved myeloablativ allo-HCT til unge og yngre med MDS. Intrafamiliær stamcelledonormulighed afklares før anmodning om søgning efter "matched" ubeslægtet donor (MUD). Der henvises til "Rekommandationer for Knoglemarvstransplantation" på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk), der beskriver de officielle retningslinjer for allogen knoglemarvstransplantation i Danmark (D)**
- 26. Behandling med EPO +/- G-CSF skal tilbydes patienter med symptomgivende anæmi, der scorer 0 eller 1 i henhold til den prædikative model for respons på EPO behandling, se venligst Tabel 8 (A)**

27. **Evaluering af patienter med MDS-SLD og MDS-MLD skal ske med henblik på, om de kan være kandidater til immunsuppressiv behandling (D)**
28. **Lenalidomidbehandling kan tilbydes til lavrisiko MDS patienter med isoleret del(5q), som ikke har haft gavn af - eller kan forventes at have gavn af – vækstfaktorbehandling samt ikke er p53 positive ved immunhistokemisk undersøgelse eller har TP53 mutation. Særlig forsigtighed hos yngre patienter, som er egnede til senere allogene knoglemarvstransplantation (A)**
29. **Lenalidomid kan forsøges i kombination med EPO hos patienter med transfusionskrævende lav-risiko non-del(5q) MDS, der er refraktære overfor EPO-behandling som monoterapi (A)**
30. **Luspatercept er ikke godkendt af Medicinrådet til anvendelse som standardbehandling i Danmark, og kan således ikke rutinemæssigt anbefales til behandling af transfusionsafhængig anæmi hos MDS-RS, der har utilstrækkelig effekt af eller er uegnet til at modtage erythropoietinbehandling (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

#### Algoritme til behandling af patienter med lav-risiko MDS

1. Relevant transfusions- og keleringsbehandling.
2. Evaluer patienter med IPSS-M ML mhp. kurativ behandling (allo-HCT), specielt hos patienter med yderligere risikofaktorer så som knoglemarvsfibrose, vedvarende transfusionsbehov etc.
3. Evaluer patienter med MDS-SLD eller MDS-MLD mhp. immunsupprimerende behandling
4. Hos patienter med transfusionskrævende anæmi, overvej Epo ± G-CSF til patienter med prædiktiv score 0 eller 1 ifølge den prædiktive model
5. Overvej lenalidomidbehandling til patienter med lav-risiko 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 positive ved immunhistokemisk undersøgelse eller har TP53 mutation. Vær særlig opmærksom på dette ved lenalidomidbehandling af yngre patienter, hvor allo-HCT er en mulighed.
6. Overvej lenalidomidbehandling til patienter med non-del(5q) lav-risiko MDS, som er EPO-refraktære.
7. 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.

#### Allogene knoglemarvstransplantation

Hos unge og yngre lav-risiko MDS-patienter vil myeloablative allo-HCT kunne komme på tale. Intrafamilial stamcelledonormulighed afklares før anmodning om søgning efter "matched" ubeslægtet donor (MUD). Der henvises til "Rekommandationer for Knoglemarvstransplantation" på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk), der beskriver de officielle retningslinjer for allogene knoglemarvstransplantation i Danmark.

## Behandling af anæmi 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 (61, 62). Derudover er der publiceret to randomiserede fase II studier, som viser større effektivitet af kombineret vækstfaktorbehandling frem for EPO alene (63, 64). Endvidere viser to store retrospektive, epidemiologiske studier en overlevelseshæmning for patienter behandlet med EPO +/- G-CSF i forhold til ubehandlede patienter; og uden påvirkning af risikoen for AML-udvikling (65, 66). Et prospektivt, randomiseret fase III studie, der sammenligner langtidseffekten af EPO +/- G-CSF med placebo, vil formentlig 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 (34, 67).

Darbepoetin (DA) er undersøgt i flere små studier samt i et stort fase II forsøg (42). Effekten er sammenlignelig med EPO, men ikke bevist bedre.

## Prædiktiv model for behandling af anæmi med EPO +/- G-CSF

**Tabel 8.** Prædiktiv model for behandling af anæmi ved MDS med EPO +/- G-CSF. Ekstrapoleret til DA (61, 62).

<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 hos lav-risiko MDS patienter med blasttal < 10% med prædiktiv score 0 eller 1 (se tabel 8).

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.

## 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

- Der henvises til tabel 9.
- 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 erythropoietinbehandling 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

- Der henvises til Tabel 10.
- 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.

Tabel 9. EPO dosering.

	<b>Begge</b>	<b>Darbepoetin</b>	<b>Epoetin alfa</b>
<b>Induktionsfase</b>		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
<b>Vedligeholdelsesfase</b>	Ved opnået CER med hgb >7,5 mmol/l)	Forlæng interval mellem injektionerne  + evt. dosisreduktion	Reducer dosis hver 8. uge  Individuelt tilpasset
<b>Overdosering</b>	Afbryd EPO behandling ved hgb niveau ≥ 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	

Tabel 10. G-CSF dosering.

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

### Immunosuppressiv behandling

En lille andel af lav-risiko MDS-patienter med MDS-SLD og MDS-MLD (WHO 2008-kriterier) 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 (antithymocytglobulin (ATG), i nogle studier kombineret med cyclosporin A (CyA)) hos patienter med RA og RCMD (68-72). 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 (73). I en nyere meta-analyse fra 2020 inkluderende 9 prospektive kohorte studier og 13 kliniske trials (i alt 570 patienter), påviste Stahl et al, at behandling med immunosuppressiv behandling gav overall response rate (OOR) på ca. 42,5 %, hvor 12,5 % opnåede CR og 30,4 % opnåede transfusions-uafhængighed (74).

Retrospektive opgørelser har vist signifikant øget overlevelse hos patienter, der responderer på immunosuppression sammenlignet med non-responders (75).

Ved aplastisk anæmi har ATGAM™ vist sig mere effektiv end andre ATG-præparater, og det ser også ud til at være tilfældet ved MDS (75). Aktuelt foreligger der 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.

Tidligere studier har undersøgt, hvilke kliniske og biologiske markører, der kan anvendes ift. at forudsige respons på immunosuppression, herunder HLA-DR15 positivitet, ung alder, tilstedeværelse af PNH- eller T-LGL kloner, kortvarig erythrocyttransfusionsafhængighed og hypocellularitet i knoglemarven. I en retrospektiv undersøgelse fra 2018, hvor man opgjorde 207 patienter, var den eneste prediktive markør for respons i den multivariate analyse hypocellularitet (cellularitet < 20%), mens alder, MDS risiko score, varighed af transfusionsafhængighed samt tilstedeværelse af PNH/T-LGL, og HLA-DR15 positivitet ikke var (75). Der mangler således fortsat præcis viden om, hvilke prediktive faktorer, der taler for behandlingsforsøg med immunosuppression, men nedenfor opsummeres hvilke positive kriterier, der kan guide behandlingsovervejelsen.

### Beslutningsgrundlag og behandling med ATG

Patienter med lav-risiko MDS med symptomatisk og transfusionskrævende anæmi og/eller trombocytopeni og/eller neutrocytopeni med øget risiko for infektioner, der opfylder nedenstående positive kriterier – kan overvejes behandlet med immunosuppression.

#### Positive kriterier

- Alder: < 70 (60) år.
- IPSS-M: VL, L eller ML
- non-del(5q)
- blasttal < 5%
- hypocellularitet (<25-30% aldersjusteret)
- evt. tilstedeværelse af PNH-klon eller T-LGL klon

Det anbefales fortsat, at HLA-DR15 om muligt analyseres hos patienter, der er kandidater til immunoterapi, idet markørens betydning ikke er afklaret i skrivende stund. HLA-DR15 positivitet vil styrke indikationen, især hos patienter > 50 år med langvarig transfusionsafhængighed.

T-LGL celler er flowcytometrisk karakteriseret ved immunfænotypen CD3+CD4-CD8+CD16+/-CD56-CD57+ og ved ekspansion af sådanne celler i knoglemarv og/eller blod, kan der suppleres med STAT-3 mutations analyse som ved udredning for T-LGL. STAT-3 mutationer findes hos omkring 40% af patienter med T-LGL og er især hyppig hos patienter med T-LGL og neutropeni (76, 77).

Hos patienter med hypocellularitet i knoglemarven, kan skelnen mellem erhvervet aplastisk anæmi og hypoplastisk MDS være vanskelig. De 2 mest hyppige genetiske aberrationer ved aplastisk anæmi er inaktivering af PIGA genet (førende til PNH, og dermed muligt at konstatere ved vanlig flowcytometrisk analyse) og tab HLA klasse I alleler, sidstnævnte enten ved loss-of-function mutation i et af HLA klasse I generne eller ved CN-LOH af 6p. CN-LOH af 6p kan undersøges ved SNP array analyse, og kan styrke indikationen for behandling med immunosuppression (78, 79).

#### Behandlings-algoritme:

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

#### 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).

#### 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<sup>63</sup>. 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.

#### Andre immunosuppressiva

Ved intolerabilitet overfor CyA kan forsøges med mycophenylatmofetil eller tacrolimus.

### Lenalidomid

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.

Lenalidomid kan også bruges i kombination med EPO til patienter med lav-risiko MDS (non-del(5q)), som er refraktære for EPO og gives efter samme dosis og algoritme som til patienter med del(5q). Data fra et randomiseret studie inkluderende 195 patienter, der blev randomiseret til enten Lenalidomid eller ESA+lenalidomid (Len+Epo) viser, at 28,3% af patienterne i Len+Epo mod 11,5% i Len alene oplevede et Major Erythroid Response (MER), og den mediane varighed af dette var 23,8 måneder mod 13 måneder. Efter fire cykler med lenalidomid opnåede den største andel af patienter et respons, og man bør ophøre med behandling, hvis der ikke er set et respons efter 4 serier behandling. Det bemærkes, at ca. halvdelen af patienterne i forsøget havde MDS-RS, og selvom det ikke var signifikant, var der en mindre sandsynlighed for respons på behandlingen, hvis man ikke havde mutationer i de hyppigt muterede gener i MDS. Der var både respons hos patienter med og uden transfusionsbehov (80).

### Beslutningsgrundlag og behandling med lenalidomid

- Behandling med lenalidomid gives i serier a 10 mg i 21 dage med efterfølgende 7 dages pause, og fortsættes til ophør af effekt, progression eller intolerabel toksicitet.
- Hos ældre, skrøbelige patienter og/eller patienter med nedsat nyrefunktion bør overvejes dosisreduktion til 5 mg 21 ud af 28 dage.
- Behandling med lenalidomid hos patienter med isoleret del(5q) bør påbegyndes hos patienter, som ikke er transplantationskandidater/ikke har p53 positive ved immunhistokemisk undersøgelse eller har TP53 mutation, når EPO-virkning ophører eller ikke skønnes effektiv ud fra den prædiktive model (Tabel 8).
- Lav-risiko non-del(5q) MDS patienter, som er EPO-refraktære, kan forsøges behandlet med lenalidomid i tillæg til EPO ved anæmisymptomer og/eller transfusionsbehov. Behandlingen indstilles, hvis der ikke er respons efter 4 serier.
- Lenalidomid bør kun anvendes til potentielle kandidater til allo-HCT, hvis patienten er p53 negativ vurderet ved immunohistokemi og TP53 mutationsundersøgelse.
- Ved manglende respons på lenalidomid, skal der løbende evalueres mhp. tegn til sygdomsprogression.
- Vi har tidligere informeret patienterne forud for lenalidomidbehandling om den forøgede risiko for udvikling af andre maligne sygdomme, således som det er observeret hos myelomatose-patienter. Dette ser dog ikke ud til at være gældende i samme grad hos patienter med myeloid sygdom (81).

### Luspatercept

Luspatercept er et rekombinant fusions-protein, der binder sig selektivt til endogene ligander (f.eks. GDF-11, activin B) til TGF-beta superfamilien. Dette medfører hæmning af

SMAD2/3 signal-vejen, som er overaktiv ved MDS. Dette resulterer i erythroid udmodning af sene erythroide precursor-celler (normoblaste), og som sådan er der tale om en differentierings-effekt.

I et open-label, multicenter, fase 2 studie (PACE-MDS studiet) undersøgte man respons på luspatercept hos lav- til intermediær risiko MDS patienter med anæmi, og fandt, at 77% af patienter med SF3B1 mutation (og ringsideroblaster) responderede på luspatercept (HI-E), mens kun 40% af de SF3B1-mutation-negative patienter responderede (82). I det efterfølgende dobbelt-blindede, placebokontrollerede, fase 3 studie (MEDALIST studiet), undersøgte man 229 patienter med MDS med ringsideroblaster, og viste, at luspatercept medførte transfusionsuafhængighed i mere end 8 uger hos 38% i interventionsgruppen vs. 13% i placebogruppen, mens mellem 28-33 % opnåede transfusionsuafhængighed i mere end 12 uger (83). Data angående livskvalitet fra MEDALIST studiet har vist, at luspatercept kan anvendes uden at forværre patienternes overordnede livskvalitet (84).

I skrivende stund er luspatercept godkendt til salg i EU af EMA, men er ikke godkendt af Medicinrådet til anvendelse som standardbehandling i Danmark, og kan således ikke rutinemæssigt anbefales. Det kan overvejes at søge tilladelse til udvalgte patienter med MDS med ringsideroblaster / SF3B1 mutation, som ikke responderer på EPO stimulation.

## Behandling af høj-risiko MDS

- 31. Allo-HCT er den eneste kendte kurative behandlingsmulighed for patienter med MDS. 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 (D)**
- 32. Beslutning om henvisning til allo-HCT skal vurderes på diagnosetidspunktet, og baseres på følgende kriterier: (D)**
  - Alder under 70 år. Patienter ældre end 70 år, som er i en ekstraordinær god klinisk tilstand kan overvejes.
  - IPSS-M moderate high og herover.
  - Ved MDS med meget højt transfusionsbehov (>2 SAG-M pr. 2 uger) eller ledsagende, meget alvorlige infektioner eller blødninger kan allo-HCT overvejes til patienter med IPSS-M-score ML.
  - Performance status 0, 1 eller (2).
  - Ingen alvorlig komorbiditet.
- 33. I tilfælde af, at man har besluttet sig for, at patienten skal transplanteres, skal der straks indledes donorudredning med HLA-typning og familieudredning. Hvis der ikke findes egnede søskendedonorer, skal der søges efter en matced ubeslægtet donor (MUD) (B)**
- 34. Værdien af cytoreduktiv behandling før allo-HCT til patienter med overskud af blaster er uafklaret ved myeloablativ allo-HCT, mens cytoreduktiv behandling før**

non-myeloablative allo-HCT gives for at vinde tid, så GVL-effekten kan sætte ind. Det er uafklaret om nogle typer cytoreduktion har fordele frem for andre (D)

35. Patienter, som er kandidater til non myeloablative allo-HCT, skal reduceres i blast-antal til < 5 % forud for transplantation (D)
36. Patienter, som er kandidater til allo-HCT med Treosulfan/Fludarabin som konditionering, skal reduceres i blast-antal til < 10 % forud for transplantation (D)
37. Cytoreduktiv behandling bør optimalt set tilrettelægges i samarbejde med det lokale transplantationscenter og involverer hos yngre ofte AML-lignende kemoterapi. Hvis dette fejler, eller ved tilstedeværelse af kompleks karyotype, TP53 mutation, svær fibrose eller svær infektionstendens kan man anvende 5-azacytidin som førstevalgsbehandling (B)
38. Til patienter med høj-risiko MDS, der ikke er kandidater til intensiv kemoterapi, er 1. valgs behandling 5-azacytidin. Azacytidin er indiceret til: (A)
  - Høj-risiko MDS (IPSS INT-2 og HR (IPSS-M MH, H, VH))
  - I sjældne tilfælde patienter med svær cytopeni, hvor andre potentielle behandlingsmetoder har svigtet
39. Rutinemæssig brug af lav-dosis kemoterapi, kan ikke anbefales, da der ikke findes evidens, der viser en gavnlig effekt på overlevelse eller transformation til AML i uselektede grupper af patienter (A)
40. Hos udvalgte patienter kan lavdosis kemoterapi anvendes til at reducere antallet af perifert blod- og KM blaster, og modvirke pancytopeni i MDS (A)

## Litteratur og evidensgennemgang

### 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. Giv understøttende behandling eller evt. eksperimentel behandling i en klinisk protokol.

### Allogen knoglemarvstransplantation

Allogen hæmatopoietisk celletransplantation er den eneste kendte kurative behandlingsmulighed for patienter med MDS. Publicerede registerdata viser sygdomsfri overlevelsesserater mellem 35-40 %, transplantationsrelateret mortalitet (TRM) mellem 30-40 % og relapsrater mellem 20 og 30 %<sup>64-70</sup>.

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, terapi-relateret 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 (85-92).

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 (40, 93-101).

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 (102, 103).

### 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-M moderate high og herover.
- Ved MDS med meget højt transfusionsbehov (>2 portioner blod pr. 2 uger) eller ledsagende, meget alvorlige infektioner eller blødninger kan allo-HCT overvejes ved IPSS-M-score ML.
- Performance status 0, 1 eller (2).
- Ingen alvorlig komorbiditet.

### Cytoreduktiv kemoterapi før allo-HCT hos patienter med høj-risiko MDS

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-azacitidin.
- Allerede på diagnostidspunktet 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 beslutningstaging 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 patienten for mulig komorbiditet. Dette indebærer bl.a. ekkokardiografi og udvidet lungefunktionsundersøgelse med bestemmelse af diffusionskapacitet.
- Overvej om patienten er kandidat til 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.

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

### 5-azacitidin behandling

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

Vær opmærksom på, at det oprindelige AZA-001 studie, der førte til godkendelse af 5-azacitidin til MDS, var baseret på IPSS, og at de inkluderede patienter skulle have et blastantal over 5 % (104). I denne guideline defineres høj-risiko MDS som IPSS-M MH, H, og VH, og denne diskrepans skal der derfor tages højde for i daglig klinisk praksis. Derfor anbefales det, at potentielle kandidater til 5-azacitidin vurderes både ud fra IPSS, IPSS-M samt blast-procent, og at beslutning om behandling tages ud fra en samlet vurdering.

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 (105). 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) (106). 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 kemoterapi (104, 107-119).

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 (120, 121). 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

### Indikation for behandling med 5-azacytidin

Overvejende til patienter, som ikke er kandidater til kurativ behandling. 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).
- Signifikant cytopeni (hvis ikke, opfølgning ofte). Forventet overlevelse > 3 måneder.

### 5-azacytidin dosering

- 5-azacytidin 75 mg/m<sup>2</sup> subkutant (sc). d 1-7 gentages hver 28 dage (alternative regimer kan være 100 mg/m<sup>2</sup> 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 koordinatører.

### AML-lignede kemoterapi

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 (122-128). 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 (129-133). 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 (134, 135).

### Beslutningstagning og behandling

#### Indikation for AML lignende kemoterapi

Overvejes ved yngre patienter med høj-risiko MDS 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 og kan tolerere induktionskemoterapi. Hos ældre patienter med høj-risiko MDS (IPSS INT-2 eller HR) og MDS/AML (mindre end 30% blaster), anbefales 5-azacytidin 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 protokoltilbud.

#### 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.

### Bemærkninger og overvejelser

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.

### Lav dosis kemoterapi

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 uselektede 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 (136-138).

### 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 (103, 139, 140).

Dosis: Ara-C 10-30 mg/m<sup>2</sup>/dag i til 2-8 uger. Vedligeholdelsesbehandling kan gives ved respons.

## 4. Referencer

1. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.
2. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):504-15.
3. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, DiNardo CD, Godley LA, Iacobucci I, et al. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2022;140(21):2228-47.
4. Hansen JW, Westman MK, Sjo LD, Saft L, Kristensen LS, Orskov AD, et al. Mutations in idiopathic cytopenia of undetermined significance assist diagnostics and correlate to dysplastic changes. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1234-8.
5. Traeden D, Tulstrup M, Cowland JB, Sjo LD, Bogsted M, Gronbaek K, et al. A predictive model for bone marrow disease in cytopenia based on noninvasive procedures. *Blood Adv*. 2022;6(11):3541-50.
6. Bernard E, Tuechler H, Greenberg Peter L, Hasserjian Robert P, Arango Ossa Juan E, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*. 2022;1(7):EVIDoa2200008.
7. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 2019;3(6):e321.
8. Nitschke NJ, Andersen MK, Gronbaek K. [Germ line predisposition for myeloid neoplasia in adults]. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(42).
9. Bannon SA, Routbort MJ, Montalban-Bravo G, Mehta RS, Jelloul FZ, Takahashi K, et al. Next-Generation Sequencing of DDX41 in Myeloid Neoplasms Leads to Increased Detection of Germline Alterations. *Front Oncol*. 2020;10:582213.
10. Wan Z, Han B. Clinical features of DDX41 mutation-related diseases: a systematic review with individual patient data. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211032433.
11. Alkhateeb HB, Nanaa A, Viswanatha D, Foran JM, Badar T, Sproat L, et al. Genetic features and clinical outcomes of patients with isolated and comutated DDX41-mutated myeloid neoplasms. *Blood Adv*. 2022;6(2):528-32.
12. Gibson CJ, Kim HT, Zhao L, Murdock HM, Hambley B, Ogata A, et al. Donor Clonal Hematopoiesis and Recipient Outcomes After Transplantation. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):189-201.
13. Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y, Nagao S, Takano K, Okada Y, et al. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2017;31(4):1020-2.
14. Byrjalsen A, Bygum A, Lautrup CK, Frederiksen AL, Fiialla AD, Raaschou-Jensen K, et al. [Telomere biology disorders]. *Ugeskr Laeger*. 2022;184(28).
15. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-38.
16. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mekinian A, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140(8):927-31.
17. Raaijmakers M, Hermans M, Aalbers A, Rijken M, Dalm V, van Daele P, et al. Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome. *Hemasphere*. 2021;5(12):e661.

18. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
21. Zeidan AM, Bewersdorf JP, Buckstein R, Sekeres MA, Steensma DP, Platzbecker U, et al. Finding consistency in classifications of myeloid neoplasms: a perspective on behalf of the International Workshop for Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia*. 2022;36(12):2939-46.
22. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002;118(1):330-6.
23. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
24. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003;102(5):1583-7.
25. Contreras M. Consensus conference on platelet transfusion. Final statement. *Blood Rev*. 1998;12(4):239-40.
26. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95(4):1229-36.
27. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011;96(3):441-9.
28. Franchini M, Gandini G, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood*. 2000;95(9):2776-9.
29. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
30. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
31. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nature medicine*. 2020;26(10):1549-56.
32. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Leuk Res*. 2007;31 Suppl 3:S10-5.
33. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019;133(10):1020-30.
34. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, 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.
35. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Semin Hematol*. 1996;33(2):95-110.
36. Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res*. 2007;31 Suppl 3:S7-9.

37. 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.
38. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7594-603.
39. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
40. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
41. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107(9):3436-41.
42. Nilsson-Ehle H, Birgegard G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, et al. Quality of life, physical function and MRI T2\* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of  $\geq 120$  g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol*. 2011;87(3):244-52.
43. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, Gruner H, Tuchler H, Nowotny H, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood*. 2001;98(10):2935-41.
44. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. 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.
45. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):513-22.
46. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. 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.
47. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. 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.
48. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115(2):239-52.
49. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34(7):864-70.
50. Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. *Oncologist*. 2001;6(5):446-50.
51. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia*. 2012;26(7):1730-41.
52. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*. 1998;103(2):361-4.
53. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic S, Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarnone R, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1070-4.
54. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5358-65.

55. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev.* 2011;25(1):17-31.
56. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):437-44.
57. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, Paquette RL, Wang ES, Gabrilove JL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood.* 2010;116(17):3163-70.
58. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2017;178(6):906-13.
59. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e127-e36.
60. Madry K, Lis K, Biecek P, Mlynarczyk M, Rytel J, Gorka M, et al. Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(5):264-74 e4.
61. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood.* 2004;104(2):321-7.
62. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. 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;114(12):2393-400.
63. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2006;107(12):2807-16.
64. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, 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(6):1037-46.
65. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3607-13.
66. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellstrom-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood.* 2005;106(3):803-11.
67. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilief D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol.* 2006;133(5):513-9.
68. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol.* 2003;120(4):679-84.
69. Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia.* 2007;21(7):1436-41.
70. Mollrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1997;99(3):699-705.
71. Mollrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med.* 2002;137(3):156-63.

72. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):303-9.
73. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2004;18(3):460-5.
74. Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Zeidan AM. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2020;105(1):102-11.
75. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*. 2018;2(14):1765-72.
76. Andersson EI, Tanahashi T, Sekiguchi N, Gasparini VR, Bortoluzzi S, Kawakami T, et al. High incidence of activating STAT5B mutations in CD4-positive T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 2016;128(20):2465-8.
77. Teramo A, Barila G, Calabretto G, Ercolin C, Lamy T, Moignet A, et al. STAT3 mutation impacts biological and clinical features of T-LGL leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(37):61876-89.
78. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(25):6601-9.
79. Keel S, Geddis A. The clinical and laboratory evaluation of patients with suspected hypocellular marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):134-42.
80. List AF, Sun Z, Verma A, Bennett JM, Komrokji RS, McGraw K, et al. Lenalidomide-Epoetin Alfa Versus Lenalidomide Monotherapy in Myelodysplastic Syndromes Refractory to Recombinant Erythropoietin. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1001-9.
81. Saleem K, Franz J, Klem ML, Yabes JG, Boyiadzis M, Jones JR, et al. Second primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2022;9(12):e906-e18.
82. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-47.
83. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140-51.
84. Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *J Clin Med*. 2021;11(1).
85. Cutler C. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:325-9.
86. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, Myerson D, 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(7):1398-408.
87. 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):1211-8.
88. Guardiola P, Kurre P, Vlad A, Cayuela JM, Esperou H, Devergie A, et al. 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.* 2003;122(5):806-9.
89. Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev.* 2012;26(6):247-54.
  90. Ho AY, Devereux S, Mufti GJ, Pagliuca A. Reduced-intensity rituximab-BEAM-CAMPATH allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma is feasible and induces durable molecular remissions. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):551-7.
  91. Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, Scott BL, Stuart MJ, Lange T, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):246-55.
  92. Lim ZY, Ho AY, Ingram W, Kenyon M, Pearce L, Czepulkowski B, et al. Outcomes of alemtuzumab-based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2006;135(2):201-9.
  93. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplantation.* 2012;47(2):203-11.
  94. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2003;102(6):2021-30.
  95. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. 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(3):836-46.
  96. Nemecek ER, Guthrie KA, Sorrow ML, Wood BL, Doney KC, Hilger RA, et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(3):341-50.
  97. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. 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(4):1620-9.
  98. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, Deeg HJ, Engelhardt C, Heptinstall KV, et al. 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(2):137-72.
  99. Onida F, Barosi G, Leone G, Malcovati L, Morra E, Santini V, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica.* 2013;98(9):1344-52.
  100. Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:522-8.
  101. Ruutu T, Volin L, Beelen DW, Trenscher R, Finke J, Schnitzler M, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica.* 2011;96(9):1344-50.
  102. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia.* 2006;20(1):128-35.

103. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100(6):1997-2004.
104. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
105. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
106. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. 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(27):4246-54.
107. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellstrom-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstocker M, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res*. 2010;34(11):1410-6.
108. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellstrom-Lindberg E, Mufti GJ, Dührsen U, et al. 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.
109. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. 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.
110. Field T, Perkins J, Huang Y, Kharfan-Dabaja MA, Alsina M, Ayala E, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):255-60.
111. Gotze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lubbert M, Aul C, et al. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol*. 2010;89(9):841-50.
112. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. 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.
113. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403-11.
114. Kim DY, Lee JH, Park YH, Lee JH, Kim SD, Choi Y, et al. Feasibility of hypomethylating agents followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):374-9.
115. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. 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(10):2441-52.
116. 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.
117. Prebet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3322-7.
118. Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, O'Brien S, Pierce S, Shan J, et al. 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.

119. Sorrow ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121(15):2854-63.
120. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Silverman LR, List A, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine\*. *Eur J Haematol*. 2010;85(2):130-8.
121. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(3):218-27.
122. Bennett JM, Young MS, Liesveld JL, Paietta E, Miller KB, Lazarus HM, et al. 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.
123. Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, Bonfichi M, Lazzarino M, Canevari A, et al. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. 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(10):2429-40.
127. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellstrom-Lindberg E, Gattermann N, et al. 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.
128. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. 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(24):3895-903.
129. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, et al. 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.
130. de Witte T, Oosterveld M, Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev*. 2007;21(1):49-59.
131. de Witte T, Suci S, Peetermans M, Fenaux P, Strijckmans P, Hayat 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.
132. 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.
133. Ferrara F, Melillo L, Montillo M, Leoni F, Pinto A, Mele G, et al. 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.
134. Grovdal M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, Bernell P, et al. 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(23):7107-12.
135. 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.
  136. Hast R, Hellstrom-Lindberg E, Ohm L, Bjorkholm M, Celsing F, Dahl IM, et al. 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.
  137. Invernizzi R, Pecci A, Rossi G, Pelizzari AM, Giusto M, Tinelli C, et al. Idarubicin and cytosine arabinoside in the induction and maintenance therapy of high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 1997;82(6):660-3.
  138. Knipp S, Hildebrand B, Kundgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. 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(2):345-52.
  139. Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, Daenen SM, Verdonck LF, Sonneveld P, et al. 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.
  140. Verbeek W, Wormann B, Koch P, Aul C, Hinrichs H, Balleisen L, et al. S-HAM induction chemotherapy with or without GM-CSF in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 1997;74(5):205-8.

## 5. Metode

### Litteratursøgning og litteraturgennemgang

Anbefalingerne er baseret på internationale rekommandationer og litteratursøgning i Pubmed, foretaget af forfattergruppen der alle beskæftiger sig med diagnostik og/eller behandling af MDS på daglig basis.

### Formulering af anbefalinger

Forfattergruppen har afholdt et to-dages seminar, hvor opdatering af retningslinjen blev diskuteret og væsentlig ny litteratur blev gennemgået. Anbefalingerne er formulerede efter konsensus i gruppen og efter litteraturgennemgang. Der var ingen væsentlige uenigheder. Arbejdsgruppen har vægtet ordene 'kan', 'bør' og 'skal' i iht. RKKP's vejledning herom iht. evidensniveauer.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG-grupper eller patient-organisationer.

### Høring og godkendelse

Høring og godkendelse er foretaget af forfattergruppen i ALG-regi.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefaling om at udføre next generation panel-sekventering af gener, som er recurrent muterede ved myeloide sygdomme som led i udredning af patienter med mistænkt MDS, vil potentielt medføre en merudgift for de diagnostiske laboratorier og dermed de udredende afdelinger.

### Forfattere og habilitet

Ingen interessekonflikter for arbejdsgruppen.

- Afdelingslæge, PhD, klinisk lektor Marie Bill, Aarhus Universitetshospital
- Læge, PhD, Jakob Werner Hansen, Rigshospitalet
- Overlæge Klas Raaschou-Jensen Odense Universitets Hospital
- Overlæge, Professor, Dr. med Kirsten Grønbæk Rigshospitalet (version 1.0)
- Overlæge, PhD. Claus Marcher Odense Universitets Hospital (version 1.0)
- Overlæge, PhD. Mette Skov Holm Aarhus Universitet Hospital (version 1.0)
- Overlæge, PhD. Lone Smidstrup Friis Rigshospitalet (version 1.0)

Redigering er foretaget af:

Læge, PhD Marianne Bach Treppendahl, Rigshospitalet.

2. redigering, 2018: Reservelæge, PhD Jakob Werner Hansen, Rigshospitalet

3. redigering, 2022/2023: Afdelingslæge, PhD, klinisk lektor Marie Bill, Aarhus Universitetshospital

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

## 6. Monitorering

### Standarder og indikatorer

Standarder og indikatorer monitoreres igennem "Den danske akut leukæmi database". Der udarbejdes årligt årsrapport for denne under RKKP.

### Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje udgår fra Akut Leukæmigruppen og vil blive fremadrettet vurderet i denne gruppe.

## 7. Bilag

Denne reference har ingen bilag.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.