

Epoëtine +/- hematopoëtische groeifactoren bij myelodysplastische syndromen

Toelichting

Mede op grond van internationale richtlijnen (**Bowen et al., 2003**) worden erytropoëse stimulerende groeifactoren (epoëtine- α , epoëtine- β , darbepoëtine) al dan niet in combinatie met hematopoëtische groeifactoren, vooral filgrastim (G-CSF), toegepast bij myelodysplastische syndromen.

Aan de aanspraak op epoëtine en hematopoëtische groeifactoren zijn nadere voorwaarden gesteld (zie Bijlage 2, horende bij artikel 2.5 van de Regeling zorgverzekering 2005).

Een van de nadere voorwaarden luidt: een verzekerde die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan 1:150 000 inwoners en de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

De indicatie myelodysplastisch syndroom betreft een niet-geregistreerde indicatie voor zowel de erytropoëse stimulerende groeifactoren als voor filgrastim en verwante stoffen. Deze toepassing valt daarom niet onder de verzekerde zorg. Voor niet-geregistreerde indicaties bestaat een uitzondering, namelijk indien het een ziekte betreft die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners en de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding (zie: Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1129). Voorheen werd gesproken van een algemeen aanvaarde medische indicatie. Voor de myelodysplastische syndromen is gekeken of aan deze voorwaarden wordt voldaan.

Noch erytropoëse stimulerende groeifactoren noch hematopoëtische groeifactoren zijn dus geregistreerd voor de indicatie(s) myelodysplastische syndromen, zij hebben ook geen CFH-advies betreffende de toepassing bij de behandeling van myelodysplastische syndromen.

De volgende vragen zijn daarom aan de orde:

1. welke van de verschillende vormen van myelodysplastische syndromen komen in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?
2. is de werkzaamheid van erytropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met filgrastim bij myelodysplastische syndromen voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
3. is er geen andere behandeling mogelijk met enig in Nederland voor myelodysplastische syndromen geregistreerd geneesmiddel of een rationele apotheekbereiding?

Komen de verschillende vormen van myelodysplastische syndromen die voor behandeling met epoëtine al dan niet in combinatie met filgrastim in aanmerking komen, in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

De myelodysplastische syndromen (MDS) vormen een heterogene groep van hematopoëtische bloedziekten gekenmerkt door abnormale proliferatie en differentiatie van hematopoëtische voorlopercellen, die zich meestal openbaren als refractaire anemie of cytopenie. Bij ongeveer 25% van de patiënten vindt overgang plaats in een acute myeloïde leukemie. Het betreft meestal oudere patiënten.

In de ICD10 wordt een aantal subgroepen onderscheiden:

- Refractaire anemie zonder sideroblasten
- Refractaire anemie met sideroblasten
- Refractaire anemie met overmaat aan blasten
- Refractaire anemie met overmaat aan blasten met transformatie
- Refractaire anemie, niet gespecificeerd
- Andere myelodysplastische syndromen
- Myelodysplastisch syndroom, niet gespecificeerd.

Sinds 1982 (**Bennett et al., 1982**) is een classificatiesysteem in gebruik dat destijds werd opgesteld door een Frans-Amerikaans-Britse (FAB) groep onderzoekers. De FAB classificatie onderscheidt 5 subgroepen MDS op grond van het percentage blasten in het bloed (gemakshalve in het Engels vermeld):

- **Refractory anaemia (RA)** (30-45% of all cases of MDS)
less than 5% blasts in bone marrow
less than 1% blasts in blood
not enough red cells in blood ("anaemia")
- **Refractory anaemia with ringed sideroblasts (RARS)** (approximately 15%)
less than 5% blasts in bone marrow
less than 1% blasts in blood
not enough red cells in blood ("anaemia")
more than 15% of red blood cells don't use iron properly ("sideroblasts")
- **Refractory anaemia with excess blasts (RAEB)** (approximately 15%)
from 5% to 20% blasts in bone marrow
less than 5% blasts in blood
"cytopenia" (not enough) of at least two types of blood cells (red, white or platelets)
- **Refractory anaemia with excess blasts in transformation (RAEB-t)** (5-15%)
from 21% to 30% blasts in bone marrow
more than 5% blasts in blood
"cytopenia" (not enough) of at least two types of blood cells (red, white or platelets)
if the blast count increases, this form of MDS turns into acute myeloid leukaemia
- **Chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)** (approximately 15%)
from 5% to 20% blasts in bone marrow
less than 5% blasts in blood
monocytes (a type of white blood cell) increase beyond normal (more than 1,000 monocytes per cubic millimetre of blood)

Enige jaren geleden heeft de Wereld Gezondheids Organisatie een gewijzigd en verbeterd systeem voor de classificatie van MDS voorgesteld (**Jaffe et al., 2001**):

- RA (10-15% van alle MDS)
- RARS (10-15%)
- Refractaire cytopenie met "multilineage" dysplasie (RCMD) (25%)
- Refractaire cytopenie met "multilineage" dysplasie en ring sideroblasten (RCMD-S) (15%)
- RAEB-1 (aantal blasten < 10%)
- RAEB-2 (aantal blasten 10-20%) (samen met RAEB-1 40%)
- Myelodysplastische syndromen, unclassified (MDS-U) (zelden)
- MDS geassocieerd met geïsoleerde del(5q); hebben alleen anemie, meest karakteristiek bij deze patiënten is het ontbreken van een deel van chromosoom 5 (zelden).

Een voordeel van de WHO classificatie is dat deze meer behulpzaam is bij voorspelling van de prognose dan de FAB classificatie. Een opvallend verschil tussen beide classificatiesystemen is overigens het percentage patiënten met RA: FAB geeft 30-45% terwijl de WHO hiervoor 10-15% vermeldt.

Volgens verschillende onderzoeken (zie **Bowen et al., 2003**) is behandeling met epoëtine al dan niet in combinatie met hematopoëtische groeifactoren, met name filgrastim (G-CSF), vooral nuttig bij zorgvuldig geselecteerde patiënten. De richtlijnen (**Bowen et al., 2003**) geven aan dat patiënten met RARS, een epoëtineconcentratie in het serum lager

dan 500 E/L en geen of geringe transfusiebehoefte, en patiënten met RA/RAEB, een epoëtineconcentratie in het serum lager dan 200 E/L en geen of geringe transfusiebehoefte baat kunnen hebben bij behandeling met epoëtine al dan niet in combinatie met hematopoëtische groeifactoren.

De incidentie van MDS is ongeveer 4/100.000 (Aul et al., 1992; Williamson et al., 1994). Van deze ongeveer 650 mensen valt ongeveer 60% in de WHO-classificaties RA, RARS en RAEB-1. Dit levert na toepassing van de eerder vermelde percentages voor de verschillende MDS de volgende schattingen voor de aantallen patiënten (met tussen haakjes de aantallen met een lage concentratie erythropoëtine):

RA (15%):	98	(49)
RARS (15%):	98	(49)
RAEB-1 (20%):	130	(65)
RAEB-2 (20%):	130	(65).

Ongeveer de helft van de patiënten met deze MDS heeft een lage concentratie erythropoëtine (persoonlijke mededeling, Prof. Dr T. de Witte [Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen]) en komt om die reden in aanmerking voor behandeling met erythropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met hematopoëtische groeifactoren. Naar schatting gaat het daarom in Nederland per voor behandeling in aanmerking komende vorm van myelodysplastisch syndroom steeds om aantallen die voldoen aan het criterium van < 1:150.000.

Is de werkzaamheid van epoëtine al dan niet in combinatie met G-CSF (filgrastim) voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

De behandeling van myelodysplastische syndromen heeft tot doel beheersing van de symptomen, verbetering van de kwaliteit van leven, verbetering van de overleving en afname van de kans op overgang naar acute myeloïde leukemie. De prognose wordt doorgaans bepaald met het International Prognostic Scoring System (IPSS) op grond van het aantal cytopenieën, het percentage blasten in het beenmerg en het karyotype. Bij patiënten met een laag risico (op overgang naar acute myeloïde leukemie) bestaat behandeling doorgaans uit bestrijding van de anemie met bloedtransfusies en uiteindelijk vaak ijzerchelatietherapie of door toediening van erythropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met hematopoëtische groeifactoren. Deze laatste vorm van behandeling leidt bij bepaalde myelodysplastische syndromen vaak tot een langdurige verbetering van de hemoglobineconcentraties zonder verhoging van de kans op overgang naar acute myeloïde leukemie. Immunosuppressie met antithymoglobuline of ciclosporine kan een alternatief zijn voor bepaalde patiënten met RA. Lenalidomide, een nieuw immunosuppressivum, is werkzaam bij het del(5q) myelodysplastisch syndroom. Voor patiënten met een hoog risico komt behandeling met azacytidine of decitabine in aanmerking waardoor de prognose verbetering vertoont. Andere vormen van behandeling zijn nog in onderzoek (Steensma en Bennett, 2006).

Kasper et al. (2002) analyseerden de tot op dat ogenblik in de literatuur gepubliceerde resultaten van de behandeling van myelodysplastische syndromen met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met G-CSF (filgrastim) of GM-CSF (molgramostim). Hun analyse betrof de resultaten van zes onderzoeken en één samenvatting met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met filgrastim en zeven onderzoeken met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met molgramostim. Hoewel de toegepaste doseringen uiteenliepen en ook de criteria voor respons niet overeenkwamen komen zij tot de volgende conclusies. Het gemiddelde responspercentage bij verbetering van anemie bedroeg 41% bij 207 patiënten behandeld met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met filgrastim en 26% bij 154 patiënten behandeld met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met molgramostim. De responspercentages bij behandeling met erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met filgrastim resp. molgramostim voor refractaire anemie (RA) was 45% resp. 30%, voor RA met ringsideroblasten (RARS) 47% resp. 29%, voor RA met overmaat aan blasten (RAEB) 38% resp. 16% en voor RAEB met transformatie (RAEBT) 17% resp. 0%. Bij langerdurende behandeling namen deze percentages nog toe.

De onderzoekers **concluderen** dat de combinatie van erythropoëse stimulerende groeifactoren met filgrastim waarschijnlijk beter werkzaam is dan die met molgramostim en pleiten voor meer onderzoek om de waarde van deze vormen van behandeling definitief vast te stellen.

Bowen et al. (2003) bespreken op kritische wijze de in de wetenschappelijke literatuur voorhanden gegevens betreffende de behandeling van zorgvuldig geselecteerde patiënten met epoëtine al dan niet in combinatie met filgrastim en komen tot de conclusie dat in vele onderzoeken de werkzaamheid is aangetoond. Deze werkzaamheid blijkt uit een toename van het hemoglobinegehalte en een afname van de behoefte aan bloedtransfusies. Op grond van deze gegevens stelden zij richtlijnen voor de behandeling van myelodysplastische syndromen op. Deze richtlijnen geven aan dat bij de volgende myelodysplastische syndromen allereerst de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met filgrastim dient te worden overwogen:

- RARS met erythropoëtineconcentratie in het serum < 500 E/L en weinig tot geen behoefte aan bloedtransfusies: erythropoëse stimulerende groeifactor in combinatie met filgrastim gedurende 6 - 12 weken;
- RA en RAEB met erythropoëtineconcentratie in het serum < 200 E/L en weinig tot geen behoefte aan bloedtransfusies: erythropoëse stimulerende groeifactor gedurende 6 weken, waarna idem in combinatie met filgrastim gedurende nog 6 weken met zonodig verhoging van de dosis van de erythropoëse stimulerende groeifactor.

Hellström-Lindberg (2005) geeft in een overzichtsartikel de huidige stand van zaken weer betreffende o.a. de toepassing van erythropoëtine al dan niet in combinatie met filgrastim bij de behandeling van bepaalde vormen van myelodysplastisch syndroom. Erythropoëtine is in staat om bij ongeveer 20%-25% van patiënten met een laagrisico-vorm van myelodysplastisch syndroom het Hb-gehalte te verhogen, waarbij het responspercentage hoger is bij RA dan bij RARS. Verschillende onderzoeken laten zien dat de toevoeging van G-CSF de erythroïde respons versterkt, in het bijzonder bij patiënten met RARS. Hierbij hebben de transfusiebehoefte (< of \geq 2 eenheden per maand) en de serumconcentratie van erythropoëtine (< of \geq 500 E/L) een voorspellende waarde. Dit blijkt uit een onderzoek waarin werd gevonden dat de aanwezigheid van twee ongunstige factoren (hoge transfusiebehoefte en hoge serumconcentratie erythropoëtine) leidde tot een zeer kleine kans op een goede reactie op de behandeling.

Een vervolgonderzoek bij 129 patiënten liet onlangs een mediane duur van de respons zien van 23 maanden (3-116 maanden). Bij patiënten met RA en RARS was dit 28 maanden. Een volledige erythroïde respons hield langer aan (29 maanden) dan een gedeeltelijke respons (12 maanden).

Ondanks enkele methodologische beperkingen kon worden geconcludeerd dat G-CSF de kans op leukemische ontaarding niet verhoogt. Bij patiënten die een geringe kans hadden om op de behandeling met erythropoëtine en G-CSF gunstig te reageren werd wel een kortere overleving en hogere kans op maligne ontaarding waargenomen.

Darbepoëtine is tenminste zo werkzaam als epoëtine- α en epoëtine- β . Nader onderzoek is nodig om de effecten op langere termijn en het optimale doseringsschema te kunnen vaststellen.

Voorts zijn recent de volgende onderzoeken betreffende de toepassing van epoëtine en filgrastim gepubliceerd.

Casadevall et al. (2004) randomiseerden 60 patiënten met anemie als gevolg van een laagrisico myelodysplastisch syndroom (dat wil zeggen FAB classificaties RA, RARS en RAEB met < 10% blasten) en serumconcentratie erythropoëtine < 500 E/L naar twee vormen van behandeling: epoëtine- α (20.000 E driemaal per week) en lenograstim (rHuG-CSF) (105 μ g driemaal per week (groep A) of ondersteunende behandeling met inbegrip van bloedtransfusies om het Hb-gehalte boven de 8 g/dL (5,0 mmol/L) te houden en de gebruikelijke ijzerchelatie (groep B). Indien in groep A na 12 weken een goede respons was verkregen (Hb \geq 11,5 g/dL [7,1 mmol/L]) werd de behandeling met lenograstim gestaakt en die met epoëtine- α nog 40 weken voortgezet. Indien op nieuw anemie ontstond werd opnieuw behandeling met lenograstim begonnen. Patiënten in

groep B kregen de behandeling gedurende 52 weken. Naast de hematologische parameters werden ook de kostengegevens verzameld en met behulp van een vragenlijst de kwaliteit van leven vastgesteld. In groep A toonden 10 van 24 patiënten een goede hematologische respons (RA 50%, RARS 46%, RAEB 20%) en in groep B 0 van 26

patiënten. In groep A gingen 8 patiënten door met alleen epoëtine- α en 6 patiënten kregen opnieuw anemie, die steeds goed reageerde op hernieuwde behandeling met lenograstim. Gemiddelde directe kosten bedroegen € 26.723 per patiënt in groep A en € 8746 in groep B. De kwaliteit van leven onderging een belangrijke verbetering bij dezelfde percentages patiënten in beide groepen.

De onderzoekers **concluderen** dat behandeling van anemie bij bepaalde vormen van myelodysplastisch syndroom, vooral RA en RARS maar in mindere mate ook RAEB, goed is te behandelen met epoëtine- α in combinatie met lenograstim maar ook dat het voor de kwaliteit van leven geen verschil maakt en dat de behandeling kostbaar is.

Balleari et al. (2006) verrichtten een gerandomiseerd onderzoek bij 30 patiënten met MDS en anemie en een geringe kans op overgang in acute myeloïde leukemie. Na randomisatie werden deze patiënten behandeld met a) epoëtine (10.000 IE sc driemaal per week) of b) epoëtine (10.000 IE sc driemaal per week) plus filgrastim (300 μ g sc tweemaal per week) gedurende tenminste 8 weken. Patiënten die geen verbetering vertoonden op behandeling met epoëtine werd de combinatie aangeboden gedurende nog eens 8 weken, terwijl patiënten die geen verbetering vertoonden op de combinatie uit het onderzoek gingen. Patiënten met een goede reactie konden de behandeling onbeperkt voortzetten. De dertig deelnemende patiënten hadden de volgende diagnoses: RA (refractaire anemie) 10; RA met ringvormige sideroblasten (RARS) 5; refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen 7; RA met minder dan 10% blasten 5; 5q-syndroom 3. Een erythroïde respons werd waargenomen bij 6/15 (40%) van de patiënten die alleen met epoëtine werden behandeld en bij 11/15 (73,3%) van de patiënten die met de combinatie van epoëtine en filgrastim werden behandeld. Bij 4/9 (44,4%) van de patiënten die aanvankelijk geen reactie vertoonden op behandeling met epoëtine alleen kon alsnog na toevoeging van filgrastim een erythroïde reactie worden verkregen. In geen van beide groepen werden noemenswaardige bijwerkingen waargenomen. De erythroïde reactie ging gepaard met een relevante verbetering van de levenskwaliteit. Twintig patiënten zetten de behandeling voort na het onderzoek, van wie 8 later de behandeling staakten om de volgende redenen: verdwijnen van de aanvankelijk goede reactie (2), overgang in MDS met grote kans op overgang in acute myeloïde leukemie (3) en dood door andere oorzaken (3). De overige twaalf zetten ten tijde van het schrijven van de publicatie de behandeling nog steeds voort met een mediane vervolgtijd van 29 maanden. Overgang in acute leukemie werd uiteindelijk waargenomen bij 4/30 (13,3%) van de patiënten, 2 in elke behandelingsgroep. De onderzoekers **concluderen** dat hun onderzoek weliswaar een betrekkelijk geringe omvang had maar dat de resultaten er toch op duiden dat behandeling van de anemie bij bepaalde MDS (RA, RARS, refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen, RAEB-1, (del)5q-syndroom) met de combinatie van epoëtine en filgrastim meer werkzaam is dan behandeling met alleen epoëtine en dat de levenskwaliteit daarbij een verbetering ondergaat.

De effecten op lange termijn van behandeling van de anemie van myelodysplastische syndromen met erytropoëse stimulerende groeifactoren en filgrastim werden onderzocht door **Jädersten et al. (2005)**. Zij volgden in totaal 129 patiënten gedurende 45 maanden nadat de laatste patiënt deelname was begonnen aan de 'Nordic MDS Group' klinische onderzoeken met erytropoëse stimulerende groeifactoren en filgrastim. Het percentage patiënten met een erythroïde respons (CER [complete erythroïde respons]: Hb \geq 11,5 g/dL [7,1 mmol/L] ; PER [partial erythroïde respons]: toename van Hb met 1,5 g/dL [0,9 mmol/L] zonder bloedtransfusies of 100% vermindering van behoefte aan bloedtransfusies) was 39% met een mediane duur van de respons van 23 maanden (3- >116 maanden). Bij patiënten met een volledige respons was de duur van de respons langer dan bij patiënten met een gedeeltelijke respons (29 vs. 12 maanden; p = 0,006). De IPSS score had een duidelijke voorspellende waarde: hoe lager de IPSS score hoe langer de duur van de respons. De tijd totdat 25% van de patiënten acute myeloïde

leukemie ontwikkelde was langer in de groepen met een goede of gemiddelde voorspelling voor erythroïde respons (aan de hand van serum erythropoëtine concentratie en transfusiebehoefte) dan in de groep met een slechte voorspelling voor een erythroïde respons (52 vs. 13 maanden; $p = 0,008$). De effecten van de behandeling op de lange termijn werden geanalyseerd door de resultaten van niet-behandelde patiënten uit IPSS gegevensbestand te vergelijken met die van behandelde patiënten. Hierbij werd gebruik gemaakt van multivariate Cox regressie analyse met correctie voor de belangrijkste voorspellende variabelen. Er was geen verschil in overleving (odds ratio 0,9; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,7-1,2) of in kans op overgang in AML (odds ratio 1,3; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,7-2,2) tussen behandelde en onbehandelde patiënten. Patiënten met een hoge/gemiddelde kans op erythroïde respons en lage/gemiddelde IPSS score tonen vaak een langdurige respons zonder nadelige effecten, bij de overigen liggen de kansen op succes veel minder gunstig en deze patiënten zouden dan ook niet met erythropoëse stimulerende groeifactoren en filgrastim moeten worden behandeld.

Conclusie: De toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met G-CSF bij bepaalde myelodysplastische syndromen, vooral RA en RARS en (zij het in mindere mate) ook RAEB, is voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Is er geen andere behandeling mogelijk met enig in Nederland voor het myelodysplastisch syndroom geregistreerd geneesmiddel of een rationele apotheekbereiding?

Er zijn thans in Nederland geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van anemie bij het myelodysplastisch syndroom. Ook is er geen rationele apotheekbereiding voorhanden. De enige alternatieve vorm van behandeling zijn regelmatige bloedtransfusies met onvermijdelijk uiteindelijk overmatige belasting met ijzer. Daarvoor dient ijzerchelatietherapie te worden ingesteld. Deze ijzerchelatietherapie met deferoxamine is belastend voor de patiënt omdat toediening parenteraal dient plaats te vinden als intraveneuze infusie of subcutaan met behulp van pompjes, en tevens kostbaar. Er is ook een oraal toepasbaar ijzeronttrekkend geneesmiddelen beschikbaar, namelijk deferipron, maar het is nog niet duidelijk hoe de werkzaamheid daarvan zich verhoudt ten opzichte van die van deferoxamine.

Conclusie

De myelodysplastische syndromen RA, RARS en RAEB komen in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. De werkzaamheid van erythropoëse stimulerende groeifactoren al dan niet in combinatie met filgrastim bij deze indicaties is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Er is slechts in beperkte mate een andere behandeling mogelijk met enig in Nederland voor het myelodysplastisch syndroom geregistreerd geneesmiddel of een rationele apotheekbereiding, te weten regelmatige bloedtransfusies met onvermijdelijk uiteindelijk overmatige belasting met ijzer.

Voor toepassing bij sommige myelodysplastische syndromen, namelijk de (niet-geregistreerde indicaties) RA, RARS en RAEB, kan gebruik van erythropoëse stimulerende groeifactoren in combinatie met hematopoëtische groeifactoren (G-CSF), met name filgrastim, als algemeen aanvaarde medische indicatie worden beschouwd.

Literatuur:

- Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82:358-367.
- Balleari E, Rossi E, Clavio M et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anaemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006;85:174-180.
- Bennett JM, Catovsky MT, Daniel G, Flandrin DAG, Galton HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-1199.

- Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120: 187-200.
- Casadevall N, Durieux P, Dubois S 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: 321-327.
- Hellström-Lindberg E. Update on supportive care and new therapies: immunomodulatory drugs, growth factors and epigenetic-acting agents. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 161-166.
- Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anaemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-811.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation classification of tumours. LARC Press, Lyon.
- Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;128:497-502.
- Steensma DP, Bennet JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:104-130.
- Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994 Aug;87:743-745.