KROHEM · RADNA SKUPINA ZA MIJELODISPLASTIČNI SINDROM

Smjernice za liječenje mijelodisplastičnih neoplazmi (MDS)

Autori

Marin Šimunić, Renata Babok-Flegarić, Dora Dragčević, Dragana Grohovac, Ivan Krečak, Sanja Madunić, Hana Mažibrada, Martina Morić Perić, Marino Narančić, Vlatka Periša, Ilenia Romić, Pavle Rončević, Dejan Strahija, Tamara Vasilj, Ivana Vučinić Ljubičić, Viktor Zatezalo, Inga Mandac Smoljanović

Studeni 2026.

Sadržaj

1 Opća načela liječenja
2 Dijagnostika
3 Procjena rizika: IPSS-R i IPSS-M
4 Liječenje MDS-a niskog rizika
5 Liječenje MDS-a visokog rizika
6 Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica
7 Potporno liječenje: transfuzije, kelacija, infekcije
8 Procjena terapijskog odgovora (IWG 2018 i IWG 2023)
9 Kratice
10 Literatura

1 Opća načela liječenja

- Dijagnoza i odluka o liječenju temelje se na integraciji kliničkih, morfoloških, citogenetskih i molekularnih podataka.
- **Niski rizik:** cilj je kontrola simptoma, postizanje transfuzijske neovisnosti i kvaliteta života.
- **Visoki rizik:** cilj je produljenje preživljenja i odgoda progresije, uz ranu transplantacijsku strategiju.
- Dob sama po sebi nije razlog za isključenje alogenične transplantacije; procjenjuju se HCT-CI, krhkost i funkcionalni status.

Potreba za kliničkim studijama

> Bolesniku je potrebno ponuditi sudjelovanje u kliničkoj studiji, ako takva postoji.

2 Dijagnostika

Dijagnostički postupnik

Neobjašnjena citopenija: Hb <130 g/L (M) / <120 g/L (Ž) · neutrofili <1,8 × 10^9/L · trombociti <150 × 10^9/L

▼

Isključiti sekundarne uzroke: manjak B12, folata, željeza i bakra; hemoliza; bolesti štitnjače, jetre i bubrega; alkohol, lijekovi; infekcije (HBV, HCV, HIV); autoimunosne bolesti

▼

Periferna krv: kompletna i diferencijalna krvna slika, retikulociti, razmaz (displazija, blasti) · laktat dehidrogenaza, feritin, saturacija transferina · eritropoetin u serumu prije transfuzije · krvna grupa

▼

Koštana srž: aspirat (displazija, precizan udio blasta, prstenasti sideroblasti) · biopsija (celularnost, fibroza) · imunofenotipizacija protočnom citometrijom (pomoćna metoda, tumačiti uz ostale nalaze)

▼

Genetika: kariotip ≥20 metafaza (obvezno) · FISH kod neuspjelog ili neinformativnog kariotipa (5q31, 7q/cen7, 3q26) i za alelni status TP53 · NGS mijeloidni panel: obvezno SF3B1 i TP53 (alelni status); za IPSS-M geni modela, uključujući FLT3 i KMT2A-PTD

▼

Kriteriji MDS-a ispunjeni
displazija ≥10 % u ≥1 lozi, blasti 5–19 % ili MDS-definirajuća genetska promjena (del(5q), mutacija SF3B1, bialelni/multihit TP53)

▼

Klasifikacija prema WHO 2022 ili ICC 2022 (navesti u nalazu) → procjena rizika IPSS-R i IPSS-M (poglavlje 3)

Kriteriji MDS-a nisu ispunjeni
CCUS (citopenija + klonalna mutacija) · ICUS (bez dokazane klonalnosti) · CHIP (bez citopenije); NGS razlikuje CCUS od ICUS

▼

Praćenje krvne slike svakih 3–6 mjeseci prema riziku; ponoviti obradu kod pogoršanja citopenija ili pojave displazije

▼

Prema indikaciji: germinativno testiranje (mlađa dob, obiteljska anamneza, hipoplastični MDS, udio varijantnog alela ≈50 %; npr. DDX41, GATA2, SAMD9/SAMD9L) · UBA1 (VEXAS) kod autoinflamatornih simptoma · PNH klon · HLA tipizacija kod kandidata za alogeničnu transplantaciju
Ponoviti citogenetiku i NGS kod progresije, gubitka odgovora i prije alogenične transplantacije

Pragovi krvne slike pri dijagnozi MDS-a

Parametar	Klasični prag za MDS (IPSS)	Prag u IPSS-R	Teška / klinički značajna citopenija
Hemoglobin	<100 g/L	80–<100 g/L; <80 g/L	<80 g/L ili transfuzijska ovisnost
Neutrofili	<1,8 × 10^9/L	<0,8 × 10^9/L	<0,5 × 10^9/L
Trombociti	<100 × 10^9/L	50–<100; <50 × 10^9/L	<20–30 × 10^9/L ili krvarenje

Za dijagnozu MDS-a potrebna je neobjašnjena citopenija uz odgovarajuće morfološke i/ili genetske kriterije te isključenje drugih uzroka citopenije. Trajanje citopenije od najmanje šest mjeseci nije obvezan dijagnostički kriterij prema WHO 2022. i ICC 2022. U bolesnika s nedvojbenim obilježjima MDS-a dijagnozu nije potrebno odgađati radi dokazivanja višemjesečne perzistencije citopenije. Vrijednosti Hb, neutrofila i trombocita bez drugih kriterija ne postavljaju dijagnozu MDS-a; potrebni su displazija ≥10 % u ≥1 lozi, povećan udio blasta ili MDS-definirajuća genetska promjena. Pragovi IPSS-R služe procjeni prognoze (poglavlje 3), a ne dijagnozi.

Prekursorska stanja: CHIP, CCUS i ICUS

Klonalna hematopoeza i neobjašnjene citopenije česte su u starijoj dobi, a većina tih osoba nikad ne razvije mijeloidnu neoplazmu. Cilj obrade je prepoznati manju skupinu s visokim rizikom progresije i izbjeći nepotrebno liječenje ostalih.

Stanje	Citopenija	Klonalna mutacija	Displazija / MDS kriteriji	Rizik progresije
CHIP	Ne	Da, udio varijantnog alela ≥2 % u genu povezanom s mijeloidnim neoplazmama	Ne	Nizak, oko 0,5–1 % godišnje; povećan kardiovaskularni rizik
CCUS	Da, perzistentna	Da, udio varijantnog alela ≥2 %	Kriteriji MDS-a nisu ispunjeni	Viši od CHIP-a; uz visokorizične mutacije blizak MDS-u niskog rizika
ICUS	Da, perzistentna	Nije dokazana	Ne	Nizak
IDUS	Ne	Nije dokazana	Displazija bez citopenije	Nizak

Procjena rizika

- **Nepovoljna obilježja (prema CHRS):** mutacije gena spliceosoma (SF3B1, SRSF2, ZRSR2), mutacije RUNX1, TP53, IDH1/2, FLT3, JAK2; ≥2 mutacije; udio varijantnog alela ≥20 %; makrocitoza (prosječni volumen eritrocita ≥100 fL); širina distribucije eritrocita ≥15 %; dob ≥65 godina; prisutnost citopenije (CCUS).
- **Povoljno obilježje:** izolirana mutacija DNMT3A s niskim udjelom varijantnog alela.
- **CHRS** (Clonal Hematopoiesis Risk Score) objedinjuje ta obilježja za CHIP i CCUS. Desetogodišnji rizik mijeloidne neoplazme iznosi <1 % uz nizak rizik (oko 90 % osoba), oko 8 % uz srednji i oko 52 % uz visok rizik (oko 1 %). Za CCUS se koristi i CCRS (Clonal Cytopenia Risk Score).

Praćenje i liječenje

Stanje i rizik	Praćenje	Liječenje
CHIP, nizak rizik (CHRS)	Krvna slika jednom godišnje (može obiteljski liječnik); bez rutinskog ponavljanja NGS-a; hematologu kod pojave citopenije ili makrocitoze	Ne liječi se. Kontrola kardiovaskularnih čimbenika rizika (tlak, lipidi, pušenje)
CHIP, srednji ili visok rizik	Hematološka kontrola s krvnom slikom svakih 6–12 mjeseci (visok rizik 3–6 mjeseci); ponoviti NGS kod promjene krvne slike	Ne liječi se izvan kliničkih studija
CCUS	Krvna slika svakih 3–6 mjeseci prema riziku; NGS iz periferne krvi nakon 12 mjeseci ili kod promjene; punkcija i biopsija koštane srži kod pogoršanja citopenija, pojave blasta ili nove citopenije	Nema odobrene terapije koja mijenja tijek bolesti. Simptomatsku anemiju liječiti transfuzijama i, individualno, eritropoetin (off-label); korigirati manjak željeza, B12, folata. Visokorizični CCUS – klinička studija
ICUS	Krvna slika svakih 3–6 mjeseci; ponovno isključiti sekundarne uzroke; NGS i koštanu srž ponoviti kod pogoršanja	Liječiti uzrok ako se otkrije; inače samo potporno

CHIP, CCUS i ICUS nisu indikacija za hipometilirajuće lijekove, lenalidomid ni drugu terapiju MDS-a. Pojava displazije ≥10 %, porasta blasta ili MDS-definirajuće genetske promjene zahtijeva ponovnu dijagnostičku obradu i reklasifikaciju.

3 Procjena rizika: IPSS-R i IPSS-M

IPSS-R – bodovanje

Parametar	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenetika	Vrlo dobra	–	Dobra	–	Srednja	Loša	Vrlo loša
Blasti u koštanoj srži (%)	≤2	–	>2 – <5	–	5–10	>10	–
Hemoglobin (g/L)	≥100	–	80 – <100	<80	–	–	–
Trombociti (× 10^9/L)	≥100	50 – <100	<50	–	–	–	–
Neutrofili (× 10^9/L)	≥0,8	<0,8	–	–	–	–	–

Citogenetska skupina	Promjene
Vrlo dobra	−Y, del(11q)
Dobra	Normalan kariotip, del(5q), del(12p), del(20q), dvostruka uključujući del(5q)
Srednja	del(7q), +8, +19, i(17q), bilo koja druga jednostruka ili dvostruka promjena
Loša	−7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dvostruka uključujući −7/del(7q), kompleksan kariotip s 3 promjene
Vrlo loša	Kompleksan kariotip s >3 promjene

IPSS-R – kategorije

Kategorija	Bodovi	Skupina
Vrlo nizak	≤1,5	Niski rizik
Nizak	>1,5–3	Niski rizik
Srednji	>3–4,5	Prema pragu 3,5
Visok	>4,5–6	Visoki rizik
Vrlo visok	>6	Visoki rizik

IPSS-M – kategorije

Kategorija	Rezultat	Medijan ukupnog preživljenja
Vrlo nizak	≤ −1,5	10,6 g.
Nizak	> −1,5 do −0,5	6,0 g.
Umjereno nizak	> −0,5 do 0	4,6 g.
Umjereno visok	> 0 do 0,5	2,8 g.
Visok	> 0,5 do 1,5	1,7 g.
Vrlo visok	> 1,5	1,0 g.

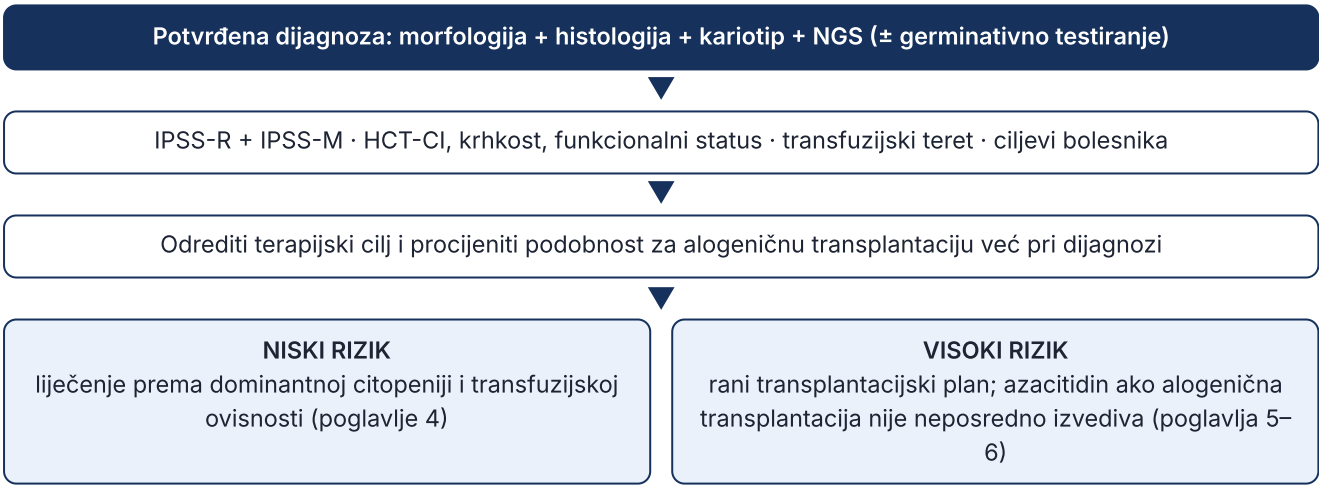
IPSS-M uključuje parametre IPSS-R i mutacijski status 31 gena, te je primjenjiv i na sekundarni/terapijski povezani MDS. Kalkulator: mds-risk-model.com.

Operativna podjela za terapijsku odluku
Niski rizik: IPSS-R ≤3,5 boda ili IPSS-M vrlo nizak / nizak / umjereno nizak.
Visoki rizik: IPSS-R >3,5 boda ili IPSS-M umjereno visok / visok / vrlo visok.
Kada je NGS dostupan, preferira se IPSS-M; molekularna reklasifikacija može promijeniti trenutak upućivanja na alogeničnu transplantaciju (TP53 alelni status, nepovoljna molekularna obilježja, klonalna evolucija). Procjenu ponoviti kod porasta blasta, pogoršanja citopenija, porasta transfuzijske potrebe ili sumnje na klonalnu evoluciju.

Dodatni prognostički čimbenici

- **Klinički:** komorbiditeti (indeks komorbiditeta specifičan za MDS: srčane, jetrene, bubrežne i plućne bolesti te solidni tumori), fibroza koštane srži stupnja 2–3 i dinamika bolesti (porast blasta, pogoršanje citopenija, klonalna evolucija).
- **Nepovoljne mutacije:** TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, NRAS i ASXL1. Mutacije TP53 i gena signalnog puta RAS (NRAS, KRAS, PTPN11, CBL, NF1, RIT1, FLT3, KIT) povezane su s visokim rizikom relapsa nakon transplantacije.
- **Alelni status TP53:** multi-hit TP53 povezan je s kompleksnim kariotipom i neovisno o IPSS-R predviđa transformaciju u AML i smrt; ishodi uz monoalelnu mutaciju TP53 slični su onima bez mutacije.
- **Povoljna obilježja:** varijante DDX41 (nasljedne ili stečene) i mutacija SF3B1 (povezana s prstenastim sideroblastima i trendom duljeg preživljenja).
- Broj patogenih varijanti ima neovisno prognostičko značenje.

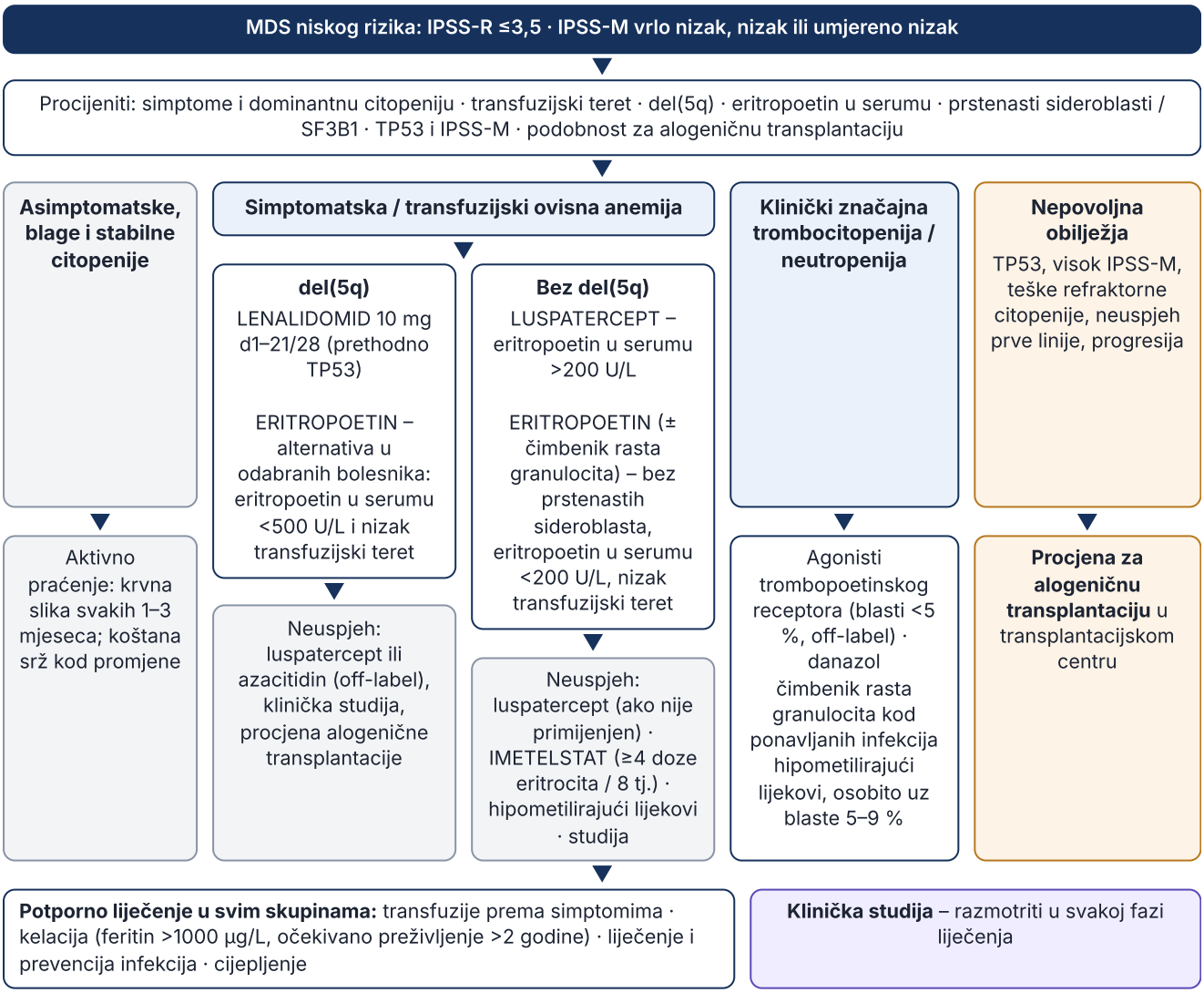
Od dijagnoze do terapijske odluke



4 Liječenje MDS-a niskog rizika

Definicija – MDS niskog rizika (IPSS-R ≤3,5 boda): IPSS-R vrlo nizak (≤1,5), nizak (>1,5–3) ili srednji rizik s ≤3,5 boda. Kada je dostupan NGS, odgovara mu IPSS-M vrlo nizak, nizak ili umjereno nizak rizik. Bolesnike niskog rizika po IPSS-R s nepovoljnim dodatnim čimbenicima (npr. TP53, viši rizik po IPSS-M, fibroza, porast blasta) razmotriti liječiti kao visoki rizik.

Algoritam liječenja MDS-a niskog rizika



Porast blasta ili prijelaz u visoki rizik: ponoviti procjenu i liječiti prema algoritmu za MDS visokog rizika. Hipometilirajući lijekovi, agonisti trombopoetinskog receptora i darbepoetin za MDS niskog rizika nisu odobreni u EU (off-label).

Kada liječiti?

- Asimptomatske, blage i stabilne citopenije: aktivno praćenje („watch and wait"). Ne liječiti asimptomatsku bolest niskog rizika samo zbog dijagnoze.
- Indikacije za liječenje: simptomatska anemija, transfuzijska ovisnost, klinički značajna trombocitopenija ili neutropenija, progresija bolesti.
- Prije odabira terapije anemije odrediti: del(5q), eritropoetin u serumu, transfuzijski teret i SF3B1/prstenaste sideroblaste. SF3B1 mutacija i prstenasti sideroblasti nisu uvjet za luspatercept prema EU indikaciji, ali predviđaju veličinu koristi.
- Kod teške citopenije, neuspjeha prve linije ili nepovoljne biologije (npr. TP53, ASXL1, visoki IPSS-M) procijeniti alogeničnu transplantaciju (vidi 4.10).

4.1 Liječenje anemije – prva linija

Simptomatska / transfuzijski ovisna anemija → odrediti del(5q), eritropoetin u serumu, transfuzijski teret, SF3B1 / prstenasti sideroblasti

▼

del(5q)

LENALIDOMID
transfuzijska ovisnost, neuspjeh ili mala vjerojatnost odgovora na eritropoetin; prethodno odrediti TP53

ERITROPOETIN
eritropoetin u serumu <500 U/L, nizak transfuzijski teret

Bez del(5q)
+ transfuzijska ovisnost

LUSPATERCEPT

Bez del(5q), bez prstenastih sideroblasta
eritropoetin u serumu <200 U/L, nizak transfuzijski teret

ERITROPOETIN
luspatercept alternativa

Anemija – nakon neuspjeha prve linije

Bez odgovora na eritropoetin nakon 12–16 tjedana (± čimbenik rasta granulocita) ili gubitak odgovora → promjena pristupa

▼

LUSPATERCEPT

Transfuzijski teret ≥4 doze eritrocita / 8 tjedana, nakon eritropoetina ili neprikladnost za eritropoetin
IMETELSTAT

Hipoplastični MDS
imunosupresivna terapija (antitimocitni globulin + ciklosporin)

▼

Neuspjeh navedenih opcija ili klinički značajna trombocitopenija/neutropenija → hipometilirajući lijek (azacitidin, decitabin; off-label u EU)

▼

Progresija / nepovoljan IPSS-M / teške refraktorne citopenije → procjena alogenične transplantacije; kliničko ispitivanje

Nakon neuspjeha eritropoetina ili luspatercepta može se razmotriti prijelaz na drugi lijek.

4.2 Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (eritropoetin)

Stavka	Preporuka
Odabir bolesnika	MDS niskog rizika (uključujući del(5q) – vidi 4.5), eritropoetin u serumu <200 U/L i nizak transfuzijski teret (≤2 doze eritrocita / 8 tjedana). Odgovor je manje vjerojatan uz eritropoetin u serumu 200–500 U/L. U pažljivo odabranih bolesnika odgovor do 75 %.
Epoetin alfa	450 IU/kg s.c. jednom tjedno (najviše 40 000 IU); prema odgovoru titrirati do 1050 IU/kg (najviše 80 000 IU/tjedno). U praksi 40 000 → 60 000–80 000 IU tjedno.
Darbepoetin alfa	Početno 150 µg s.c. tjedno ili 300 µg svaka 2 tjedna; bez odgovora nakon 8 tjedana povećati na 300 µg tjedno ili do 500 µg svaka 2–3 tjedna. Za MDS nije odobren u EU (off-label).
Procjena	Odgovor procijeniti nakon 8–12 tjedana. **Bez odgovora:** razmotriti dodatak čimbenika rasta granulocita (osobito uz prstenaste sideroblaste). **Neučinkovit:** eritropoetin prekinuti, najčešće nakon 12–16 tjedana. Ciljni Hb ≤120 g/L. Prije početka korigirati manjak željeza, B12 i folata.
Čimbenik rasta granulocita uz eritropoetin	Dodati ako nema odgovora nakon 8 tjedana pune doze eritropoetina: filgrastim 300 µg jednom tjedno ili 120 µg 2–3 puta tjedno (najviše 300 µg 3 puta tjedno), titrirati do broja neutrofila 6–10 × 10^9/L. Dugodjelujući čimbenik rasta granulocita se ne preporučuje.
Darbepoetin – oprez	Ne započinjati s 300 µg tjedno: zbog dugog poluvremena moguć je nagli porast Hb i povećan rizik tromboze.
Predoziranje	Hb >130 g/L: prekinuti i nastaviti nižom dozom kad Hb padne ispod 120 g/L.
Održavanje	Uz potpuni eritroidni odgovor dozu smanjivati svakih 8 tjedana (niža doza ili dulji razmak). Redovito pratiti feritin; uz funkcionalni manjak željeza nadoknaditi željezo.
Gubitak odgovora	Isključiti manjak željeza i vitamina, povisiti dozu, zatim dodati čimbenik rasta granulocita. Ako se odgovor ne vrati, učiniti punkciju koštane srži: znakove progresije u trenutku gubitka odgovora ima 18–28 % bolesnika.

Liječenje eritropoetinom rijetko je opravdano započeti uz Hb >100 g/L. Uvjeti prije početka: potvrđen MDS, blasti <10 %, bez manjka željeza.

Prediktivni model odgovora na eritropoetin (Nordijska MDS skupina)

Čimbenik	0 bodova	1 bod
Potreba za transfuzijama	<2 doze eritrocita / mjesec	≥2 doze eritrocita / mjesec
Eritropoetin u serumu	<500 U/L	≥500 U/L

Očekivani odgovor: 0 bodova 74 %, 1 bod 23 %, 2 boda 7 %. Bolesnike s 2 boda ne liječiti eritropoetinom.

4.3 Luspatercept

- **Indikacija (EU):** transfuzijski ovisna anemija u MDS-u vrlo niskog, niskog i srednjeg rizika (IPSS-R); od 2024. i u prvoj liniji; EU indikacija ne zahtijeva SF3B1 mutaciju ni prstenaste sideroblaste.
- **del(5q):** prva linija je lenalidomid; luspatercept dolazi u obzir nakon neuspjeha ili nepodnošenja lenalidomida (vidi 4.5).
- **Doza:** 1,0 mg/kg s.c. svaka 3 tjedna; ako nema transfuzijske neovisnosti nakon najmanje 2 doze → 1,33 mg/kg; zatim → 1,75 mg/kg. Modifikacije doze prema razini Hb i toksičnosti.
- **Prekid:** ako nakon 3 primjene na najvišoj dozi nema smanjenja transfuzijske potrebe ili kod neprihvatljive toksičnosti.

4.4 Odabir između luspatercepta i eritropoetina prema molekularnom profilu

U analizi ispitivanja COMMANDS luspatercept je kod većine čestih mutacija postigao više odgovora od epoetina alfa.

Mutacija	Luspatercept	Epoetin alfa	Tumačenje
SF3B1	70 % (80/114)	32 % (33/102)	Jasna prednost luspatercepta
SF3B1 uz DNMT3A, TET2 ili ASXL1 (SF3B1α)	75 % (52/69)	31 % (19/62)	Najveća prednost luspatercepta
TET2	67 % (42/63)	31 % (18/58)	Prednost luspatercepta
ASXL1	51 % (21/41)	15 % (5/34)	Prednost luspatercepta
DNMT3A	70 % (21/30)	45 % (13/29)	Prednost luspatercepta
SRSF2	38 % (8/21)	15 % (2/13)	Trend u korist luspatercepta, bez značajnosti
U2AF1	38 % (6/16)	27 % (6/22)	Bez jasne razlike
Bez SF3B1, uz DNMT3A, TET2 ili ASXL1	42 % (16/38)	33 % (15/46)	Bez jasne razlike
CBL	0 % (0/5)	57 % (4/7)	Moguća prednost eritropoetina (mali broj bolesnika)

Udio bolesnika koji su postigli primarni ishod (transfuzijska neovisnost ≥12 tjedana uz porast Hb ≥15 g/L u tjednima 1–24).

- **Broj mutacija:** luspatercept je bio bolji uz 1 mutaciju (63 % vs 40 %), 2 mutacije (70 % vs 27 %) i 3 mutacije (72 % vs 40 %). Uz 4 mutacije odgovori su bili podjednaki (39 % vs 40 %), a uz ≥5 mutacija nije odgovorio nijedan bolesnik ni u jednoj skupini.
- **Udio varijantnog alela:** uz udio varijantnog alela ≥10 % prednost luspatercepta bila je izraženija (razlika rizika 0,36); eritropoetin je bio djelotvorniji kod mutacija s niskim nego s visokim udjelom varijantnog alela.
- **ASXL1 i eritropoetin:** u prospektivnom ispitivanju s darbepoetinom alfa mutacija ASXL1 uz eritropoetin u serumu ≥100 U/L predviđala je izostanak odgovora (0 od 4 bolesnika), dok je bez mutacije ASXL1 uz eritropoetin u serumu <100 U/L odgovorilo 89 % bolesnika.

> **Praktična preporuka**
> **Prednost luspaterceptu:** mutacija SF3B1 (osobito uz komutacije DNMT3A, TET2 ili ASXL1), prstenasti sideroblasti, mutacije TET2, ASXL1 ili DNMT3A, 2–3 mutacije, udio varijantnog alela ≥10 %.
> **Eritropoetin je jednakovrijedan izbor:** bez mutacije SF3B1 i bez prstenastih sideroblasta, uz nisku razinu eritropoetina u serumu (<200 U/L, osobito <100 U/L), nizak transfuzijski teret i malo mutacija s niskim udjelom varijantnog alela; moguće i uz mutaciju CBL.
> **≥5 mutacija:** slab odgovor na oba lijeka; rano razmotriti kliničku studiju i procjenu za alogeničnu transplantaciju.
> Podaci su iz eksploratornih analiza podskupina, bez korekcije za višestruka testiranja; za pojedine mutacije broj bolesnika je malen.
> **Iznimka – istodobna del(5q):** kod mutacije SF3B1 uz del(5q) prvu liniju čini lenalidomid (vidi 4.5).

4.5 Lenalidomid – MDS s izoliranom del(5q)

- Standardna terapija transfuzijski ovisne anemije u MDS-u niskog rizika s izoliranom del(5q). MDS-004: transfuzijska neovisnost ≥26 tjedana 56,1 % uz 10 mg vs 5,9 % uz placebo.
- **Doza:** 10 mg p.o. dan 1–21 svakog 28-dnevnog ciklusa; kod oštećene bubrežne funkcije i starijih bolesnika prilagoditi dozu prema SmPC-u (npr. 5 mg). Kod trombocita $<25 \times 10^9$/L ili neutrofila $<0{,}5 \times 10^9$/L privremeno prekinuti; nastaviti sniženom dozom nakon oporavka.

- **Ključna preporuka – del(5q) s dodatnom citogenetskom abnormalnošću:** lenalidomid se može primijeniti i kod izolirane del(5q) koja ne ispunjava kriterije sindroma 5q−, te kod del(5q) uz jednu dodatnu citogenetsku abnormalnost koja ne zahvaća kromosom 7; uz više od jedne dodatne abnormalnosti odgovor je rijedak.
- **Ključna preporuka – del(5q) uz mutaciju SF3B1:** lenalidomid je prva linija liječenja; odgovor na lenalidomid sličan je kao kod izolirane del(5q), a odgovor na luspatercept i eritropoetin slabiji je nego kod MDS-a s mutacijom SF3B1. Luspatercept i hipometilirajući lijekovi dolaze u obzir u drugoj liniji. Prognoza je lošija nego kod MDS-a s mutacijom SF3B1, dijelom zbog češće pridružene mutacije TP53, pa je mutaciju TP53 potrebno odrediti.
- **Eritropoetin u del(5q):** lenalidomid je prva linija; u odabranih bolesnika s povoljnim profilom za odgovor (eritropoetin u serumu <500 U/L, nizak transfuzijski teret) kao alternativa može se primijeniti eritropoetin, uz pravodobni prijelaz na lenalidomid kod izostanka odgovora. Optimalni redoslijed eritropoetina i lenalidomida nije utvrđen randomiziranim ispitivanjima.
- **Pravodobno uvođenje lenalidomida:** kod indikacije za liječenje uvođenje lenalidomida ne treba nepotrebno odgađati; ako se primjenjuje eritropoetin, odgovor procijeniti na vrijeme i kod izostanka odgovora bez odgode prijeći na lenalidomid, jer je kraći interval od dijagnoze do početka lenalidomida povezan s duljim preživljenjem.
- **Nakon neuspjeha lenalidomida:** mogu se razmotriti luspatercept ili azacitidin. Podaci su ograničeni, a azacitidin u MDS-u niskog rizika u EU nije odobren (off-label). U retrospektivnoj kohorti bolesnika s del(5q) i mutacijom SF3B1 luspatercept i hipometilirajući lijekovi postigli su hematološko poboljšanje u dijela bolesnika u drugoj liniji. Kod progresije ili alteracije p53 procijeniti podobnost za alogeničnu transplantaciju i kliničku studiju.
- **Prije uvođenja odrediti TP53**; TP53-mutirani del(5q) zahtijeva intenzivnije praćenje (punkcije koštane srži, klonalna evolucija) i raniju transplantacijsku procjenu kod kandidata.
- Prekinuti nakon 4 mjeseca ako nema barem manjeg eritroidnog odgovora.
- Povoljniji odgovor: trombociti >100 × 10^9/L, manji transfuzijski teret. Pojava ili pogoršanje trombocitopenije tijekom liječenja dobar je prediktivni znak odgovora. Bez del(5q) aktivnost je ograničena i primjena se ne preporučuje izvan kliničke studije.
- **Alteracija p53** (mutacija TP53 ili >2 % stanica koštane srži s jakim imunohistokemijskim bojenjem na p53): razmotriti druge opcije; lenalidomid samo u krhkih bolesnika bez prikladne alternative. Kod kandidata za transplantaciju primjenjivati samo bez alteracije p53 i uz pažljivo praćenje progresije.
- **Tromboembolija:** lenalidomid povećava rizik venske tromboembolije; antitrombotsku profilaksu razmotriti osobito kod dodatnih čimbenika rizika za trombozu, uz procjenu broja trombocita i rizika krvarenja.
- **Kontracepcija:** za žene i muškarce reproduktivne dobi potrebne su odgovarajuće mjere kontracepcije.

4.6 Imetelstat

- **Indikacija (EU, 2025.):** monoterapija transfuzijski ovisne anemije u odraslih s MDS-om vrlo niskog, niskog ili srednjeg rizika bez izolirane del(5q), uz nezadovoljavajući odgovor na eritropoetin ili neprikladnost za eritropoetin.
- **IMerge** (transfuzijski teret ≥4 doze eritrocita / 8 tjedana): transfuzijska neovisnost ≥8 tjedana 40 % vs 15 % (placebo); ≥24 tjedna 28 % vs 3 %; učinak neovisan o prisutnosti prstenastih sideroblasta.
- **Doza:** 7,1 mg/kg i.v. tijekom 2 sata svaka 4 tjedna. Premedikacija antihistaminikom i kortikosteroidom najmanje 30 minuta prije infuzije. Kontrola krvne slike i jetrenih testova.
- Neutropenija i trombocitopenija stupnja 3–4 česte su, uglavnom prolazne (prva 3 ciklusa). Prekinuti ako nakon 24 tjedna (6 doza) nema smanjenja transfuzijske potrebe.

Pregled terapije anemije i ključnih studija

Lijek	Doza
Epoetin alfa	450 IU/kg s.c. tjedno, do 80 000 IU/tj.
Luspatercept	1,0 → 1,33 → 1,75 mg/kg s.c. svaka 3 tjedna
Lenalidomid	10 mg p.o. d1–21/28; del(5q)
Imetelstat	7,1 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna; premedikacija

Studija	Ishod
COMMANDS (luspatercept vs epoetin alfa)	Transfuzijska neovisnost ≥12 tj. uz porast Hb ≥1,5 g/dL (tj. 1–24): 60 % vs 35 % Dugoročno: neprekinuta transfuzijska neovisnost ≥1 godine 44,5 % vs 27,6 %; ≥1,5 godine 30,2 % vs 13,8 %
MDS-004 (lenalidomid vs placebo)	Transfuzijska neovisnost ≥26 tj.: 56,1 % vs 5,9 %
IMerge (imetelstat vs placebo)	Transfuzijska neovisnost ≥8 tj.: 40 % vs 15 %
IMerge (imetelstat vs placebo)	Transfuzijska neovisnost ≥24 tj.: 28 % vs 3 %

4.7 Trombocitopenija i neutropenija

- Oko 10 % bolesnika ovisno je o transfuzijama trombocita pri dijagnozi.
- Transfuzije trombocita primjenjivati kod umjerenog ili teškog krvarenja te prije invazivnih zahvata; univerzalni prag i profilaktičke transfuzije ne preporučuju se kao pravilo. Česte transfuzije dovode do aloimunizacije i refraktornosti, kada su potrebni HLA-podudarni trombociti.
- **Agonisti trombopoetinskog receptora** (romiplostim, eltrombopag): u odabranih bolesnika niskog rizika s teškom trombocitopenijom (<30–50 × 10^9/L) i niskim udjelom blasta (<5 %); poboljšanje u 30–50 %. Off-label, uz nadzor blasta; procijeniti rizik tromboze i progresije. Ne preporučuje se rutinsko dodavanje uz azacitidin u MDS-u visokog rizika.
- **Hipometilirajući lijekovi** kod refraktorne teške trombocitopenije, osobito uz povećan udio blasta (vidi 4.9). Azacitidin često pogoršava trombocitopeniju u prva dva ciklusa; rani oporavak trombocita povoljan je prediktivni znak odgovora.
- **Imunosupresivna terapija** može se primijeniti i kod trombocitopenije u MDS-u niskog rizika ako bolesnik ispunjava ostale kriterije (vidi 4.8).
- **Danazol** 200–600 mg/dan uz kontrolu jetrene funkcije; odgovor procijeniti nakon najmanje 3 mjeseca.
- **Traneksamična kiselina** 500–1000 mg 3–4 puta dnevno peroralno (intravenski kod teškog krvarenja) kod aktivnog krvarenja uz trombocitopeniju.
- **Čimbenik rasta granulocita kod neutropenije:** ne rutinski kod stabilne neutropenije bez infekcija; individualno kod teških/ponavljanih kompliciranih infekcija.

4.8 Imunosupresivna terapija

- Najvažniji prediktor odgovora je hipocelularnost koštane srži; s boljim odgovorom povezani su i mlađa dob, HLA-DR15, kraće trajanje transfuzijske ovisnosti, normalan kariotip ili trisomija 8 te PNH klon, ali nijedan od tih čimbenika nije pouzdan samostalni prediktor.
- **Pozitivni kriteriji:** dob <70 godina, niski rizik, hipoplastična koštana srž, liječenje unutar 2 godine od dijagnoze; pozitivnost HLA-DR15 može dodatno poduprijeti indikaciju, ali nije samostalni kriterij.
- **Doziranje:** konjski antitimocitni globulin 40 mg/kg/dan, dan 1–4 + prednizolon 1 mg/kg/dan dan 1–10, zatim postupno smanjivanje do prekida kroz 14 dana; ciklosporin prema lokalnom protokolu (ciljna koncentracija oko 200 ng/mL, prilagoditi bubrežnoj funkciji).

- **Profilaksa:** trimetoprim-sulfametoksazol 6 mjeseci; razmotriti flukonazol i aciklovir. Serumska bolest javlja se u oko 18 % bolesnika.
- Odgovor može biti kasan; procijeniti ga 3–9 mjeseci od početka liječenja. Kod kontraindikacije za antitimocitni globulin može se pokušati sam ciklosporin. Provoditi u hematološkom centru.
- **Kortikosteroidi** se općenito ne preporučuju zbog nuspojava i izostanka dokazanog učinka na citopenije; iznimno mogu ublažiti simptome kod MDS-a s izraženom upalnom komponentom.

> **Preporuka:** mlađe bolesnike s teškim hipoplastičnim MDS-om (teška citopenija ili transfuzijska ovisnost) što prije uputiti na procjenu za alogeničnu transplantaciju; ako nisu kandidati, liječiti konjskim antitimocitnim globulinom i ciklosporinom. Starije bolesnike koji ne podnose antitimocitni globulin liječiti potporno (ciklosporin, čimbenici rasta, kortikosteroidi). Imunosupresija se ne preporučuje uz visokorizičnu citogenetiku ili mutacije TP53, ASXL1, RUNX1, EZH2.

4.9 Hipometilirajući lijekovi u MDS-u niskog rizika

- **Indikacije:** klinički značajna trombocitopenija ili neutropenija, osobito uz povećan udio blasta (5–9 %), kada druge opcije nisu prikladne; simptomatska anemija nakon neuspjeha ili nedostupnosti eritropoetina, luspatercepta i imetelstata, uz malu vjerojatnost odgovora na imunosupresivnu terapiju (npr. eritropoetin u serumu >500 U/L).
- **Azacitidin:** standardno 75 mg/m² s.c. dan 1–7 svakih 28 dana; u praksi se primjenjuju i kraće sheme (5 dana, odnosno 3 dana uz nižu toksičnost), prema iskustvu centra. Alternativa je decitabin (npr. 20 mg/m² i.v. dan 1–3 svakih 28 dana).
- Odgovor procijeniti nakon 4–6 ciklusa; nastaviti dok postoji hematološka korist.
- U MDS-u niskog rizika korist u preživljenju nije dokazana, a mijelotoksičnost i rizik infekcija su znatni; odluku donijeti individualno, po mogućnosti u sklopu kliničkog ispitivanja.
- U EU azacitidin nije odobren za MDS niskog / srednjeg-1 rizika, a decitabin nije odobren za MDS (off-label). NCCN navodi oba lijeka kao opciju u ovoj skupini.

4.10 Alogenična transplantacija u MDS-u niskog rizika

Razmotriti upućivanje kada postoji…	Klinički kontekst
Teška refraktorna citopenija	npr. Hb <80 g/L uz visoku transfuzijsku ovisnost, trombociti <30 × 10^9/L, neutrofili <0,3 × 10^9/L
Neuspjeh prve linije	Rani gubitak odgovora na eritropoetin ili luspatercept; progresija nakon lenalidomida; fibroza stupnja ≥2
Nepovoljni molekularni / citogenetski markeri	TP53 (osobito multi-hit), ASXL1, RUNX1, EZH2; visokorizični kariotip
Visok IPSS-M	Unatoč nižoj kategoriji IPSS-R; IPSS-R srednji ili IPSS-M umjereno nizak uz dodatne nepovoljne čimbenike
Germinativna predispozicija	Uz refraktorne citopenije

Odluka je individualna i donosi se u transplantacijskom centru. Kod vrlo niskog i niskog rizika bez dodatnih nepovoljnih čimbenika odgođena transplantacija u pravilu daje dulje preživljenje.

4.11 Hipoplastični MDS

Hipoplastični MDS ne smije se automatski izjednačavati s aplastičnom anemijom; terapijski pristup određuje se prema prognostičkom riziku i obilježjima bolesti.

1. **Dijagnostika.** Dijagnoza se temelji na histološkoj procjeni celularnosti koštane srži (prema WHO 2022 celularnost ≤25 %, prilagođeno dobi), morfološkoj analizi te citogenetskim i molekularnim nalazima. Obvezna je diferencijalna dijagnoza prema aplastičnoj anemiji i drugim stečenim ili nasljednim

sindromima zatajenja koštane srži; prema indikaciji odrediti PNH klon i razmotriti germinativnu predispoziciju.

2. **Procjena rizika.** Primjenjuje se IPSS-R, a kada je dostupan NGS, preferira se IPSS-M; modeli nisu posebno validirani za hipoplastični podtip. Hipocelularnost koštane srži ne isključuje visokorizična molekularna obilježja niti mogućnost progresije bolesti.
3. **Imunosupresivno liječenje.** U odabranih bolesnika s hipoplastičnim MDS-om niskog rizika, niskim udjelom blasta i bez nepovoljnih klonalnih obilježja može se razmotriti konjski antitimocitni globulin s ciklosporinom (vidi 4.8). Očekivana korist prvenstveno se odnosi na hematološki odgovor i poboljšanje citopenija, dok korist u ukupnom preživljenju i sprječavanju leukemijske transformacije nije dokazana.
4. **Liječenje citopenija.** U bolesnika niskog rizika primjenjuje se individualizirano potporno i specifično liječenje prema dominantnoj citopeniji, transfuzijskoj ovisnosti i koncentraciji endogenog eritropoetina. Luspatercept se može primijeniti u bolesnika koji ispunjavaju važeće indikacije za liječenje transfuzijski ovisne anemije u MDS-u niskog rizika; zbog nedostatka prospektivnih podataka specifičnih za hipoplastični MDS, hipocelularnost koštane srži ne treba smatrati ni indikacijom ni kontraindikacijom za njegovu primjenu.
5. **Hipometilirajući lijekovi.** Kod visokorizičnih obilježja ili progresije bolesti hipometilirajući lijekovi standardno su liječenje, uz pravodobnu procjenu podobnosti za alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica; u niskom riziku njihova je primjena individualna i u EU izvan odobrene indikacije (vidi 4.9).
6. **Alogenična transplantacija** potencijalno je kurativna mogućnost u odgovarajućih bolesnika. Kod hipoplastičnog MDS-a visokog rizika ili nepovoljnih klonalnih obilježja preporučuje se rana procjena podobnosti za transplantaciju; kod niskog rizika i stabilne bolesti transplantacija se u pravilu može odgoditi, uz redovitu procjenu dinamike bolesti i klonalne evolucije. Teška citopenija ili transfuzijska ovisnost ne smatra se stabilnom bolešću (vidi 4.8). Vrijeme transplantacije određuje se prema prognostičkom riziku, dinamici bolesti, dobi, komorbiditetima i dostupnosti darivatelja, neovisno o samoj hipocelularnosti koštane srži.

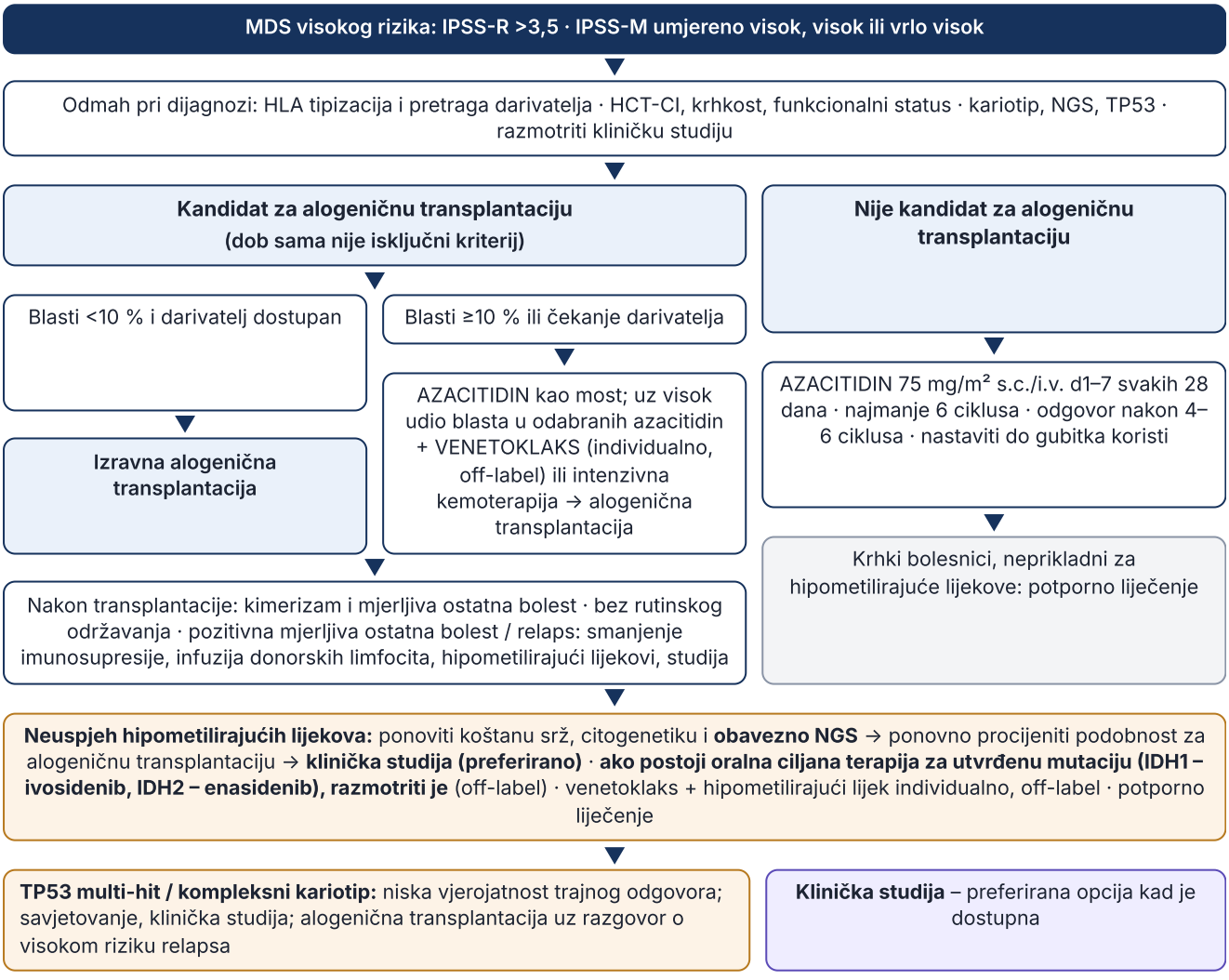
> **Ključna preporuka**
> Hipoplastični MDS biološki je heterogena podskupina MDS-a; izbor između imunosupresivnog, potpornog, hipometilirajućeg i transplantacijskog pristupa temelji se na ukupnom kliničkom, citogenetskom i molekularnom riziku, a ne samo na celularnosti koštane srži.

5 Liječenje MDS-a visokog rizika

> **Definicija – MDS visokog rizika (IPSS-R >3,5 boda):** IPSS-R srednji rizik s >3,5 boda, visok (>4,5–6) ili vrlo visok (>6) rizik. Kada je dostupan NGS, odgovara mu IPSS-M umjereno visok, visok ili vrlo visok rizik.

- Ciljevi: produljenje ukupnog preživljenja i odgoda progresije.
- Bolesnici s 10–19 % blasta (prema ICC 2022 kategorija MDS/AML) mogu se, prema podobnosti, liječiti i prema protokolima za AML.
- Prva odluka je **transplantacijska podobnost**: odmah pri dijagnozi učiniti HLA tipizaciju, procjenu HCT-CI i krhkosti te pretragu darivatelja. Svakog prikladnog bolesnika predstaviti transplantacijskom centru pri dijagnozi.
- Ako transplantacija nije neposredno moguća → azacitidin.
- Azacitidin + venetoklaks **nije** rutinski standard prve linije nakon negativnog ispitivanja VERONA.

Algoritam liječenja MDS-a visokog rizika



Azacitidin + venetoklaks nije standard prve linije (VERONA). Decitabin i oralni decitabin/cedazuridin u EU nisu odobreni za MDS.

5.1 Azacitidin – standard u MDS-u visokog rizika

- **Standardna shema:** 75 mg/m² s.c. ili i.v. dan 1–7, ciklus svakih 28 dana. U praksi se koristi i shema 5-2-2 (5 dana terapije, 2 dana pauze, 2 dana terapije) kada primjena vikendom nije moguća.
- Prema EU SmPC-u primijeniti najmanje 6 ciklusa; većina odgovora postiže se do 6. ciklusa. Nastaviti do gubitka koristi, progresije ili neprihvatljive toksičnosti (i kod stabilne bolesti uz kliničku korist).

- Rane citopenije same po sebi nisu neuspjeh liječenja; dozu modificirati prema nadiru, oporavku, početnim vrijednostima, celularnosti koštane srži i infekcijama. Mijelosupresija u prvim ciklusima ne bi trebala dovesti do nepotrebnih prekida ili smanjenja doze; može se razmotriti čimbenik rasta granulocita i/ili antibiotska profilaksa.
- **Procjena:** punkcija koštane srži (uz biopsiju) nakon 6 ciklusa, a ako je planirana transplantacija nakon 3 ciklusa; najmanje 5–6 tjedana nakon zadnjeg ciklusa.
- Alternativne sheme: 100 mg/m² s.c. dan 1–5 ili 75 mg/m² dan 1–5 + 8–9. U krhkih bolesnika smanjiti dozu ili produljiti razmak na 5 tjedana. Indicirano uz očekivano preživljenje >3 mjeseca.
- **Oralni azacitidin**: u MDS-u visokog rizika ispitan je samo u jednoj studiji faze 2 bez kontrolne skupine, kao nastavak nakon 6 ciklusa parenteralnog azacitidina. Randomiziranih podataka nema, međunarodne smjernice ga ne preporučuju, a u EU je odobren samo za održavanje remisije AML-a. **Oralni azacitidin trenutno nije indiciran u liječenju MDS-a; primjenjuje se samo u sklopu kliničkih studija.** Oralni azacitidin/cedazuridin (AZTOUND) drugi je, još neodobren pripravak.

Praktične napomene uz azacitidin

- **Shema:** kad god je moguće primijeniti standardnu shemu 75 mg/m² kroz 7 dana; ako to nije izvedivo, shema 5-2-2.
- **Trajanje:** odgovor može kasniti; bez progresije ili neprihvatljive toksičnosti liječiti najmanje 4–6 ciklusa. Stabilna bolest uz kliničku korist nije razlog za prekid – korist u preživljenju moguća je i bez potpune ili djelomične remisije.
- **Doza u prvim ciklusima:** u prva 3 ciklusa izbjegavati odgode i smanjenja doze zbog citopenija; kasnije ih provoditi prema nadiru i oporavku krvne slike, u skladu sa SmPC-om.
- **Nuspojave:** antiemetik se može dati profilaktički prije svake doze; laksativi ili antidijaroici prema potrebi. Reakcije na mjestu injekcije uglavnom ne zahtijevaju liječenje (po potrebi lokalni kortikosteroid ili antihistaminik). Rijetke teške kožne reakcije (Sweetov sindrom, neutrofilni panikulitis) liječe se kortikosteroidima.
- **Infekcije:** oralnu antibiotsku profilaksu razmotriti kod povećanog rizika (prethodna teška infekcija, starija dob, komorbiditeti, očekivana neutropenija dulja od 7 dana). Rutinska antivirusna i antifungalna profilaksa se ne preporučuje. Čimbenik rasta granulocita ne primjenjivati rutinski, nego kod febrilne neutropenije ili ponavljanih bakterijskih infekcija.

5.2 Decitabin i oralni decitabin/cedazuridin

- i.v. decitabin u ispitivanju EORTC 06011 nije produljio ukupno preživljenje u odnosu na potpornu skrb; oralni decitabin/cedazuridin postiže farmakokinetičku ekvivalenciju i.v. decitabinu (ASCERTAIN). Nema randomiziranih podataka o kliničkim ishodima u usporedbi s azacitidinom.
- U ispitivanju EORTC decitabin je značajno produljio preživljenje bez progresije, odgodio transformaciju u AML i poboljšao kvalitetu života. Najbolji odgovor postiže se nakon medijana od 3 ciklusa; procjena nakon 4–6 ciklusa.
- Sheme: 20 mg/m² i.v. tijekom 1 sata dan 1–5 svaka 4 tjedna; 10-dnevna shema (20 mg/m² dan 1–10) može biti djelotvorna u nekih bolesnika visokog rizika, uključujući one s mutacijom TP53. Razmotriti ponajprije kod nepodnošenja azacitidina.
- U EU decitabin i decitabin/cedazuridin nisu odobreni za MDS (off-label).

5.3 Azacitidin + venetoklaks – ispitivanje VERONA

- Faza III, 509 bolesnika s prethodno neliječenim MDS-om srednjeg/visokog rizika; azacitidin 75 mg/m² d1–7 + venetoklaks 400 mg d1–14 ili placebo, ciklus 28 dana.
- Medijan ukupnog preživljenja 22,2 vs 21,7 mjeseci (omjer rizika 0,908) – bez statistički značajne koristi. Modificirani ukupni odgovor 76,2 % vs 57,7 % (potpuna remisija 18,0 % vs 20,2 %), uz više neutropenije (77,3 % vs 60,2 %).
- **Zaključak:** azacitidin + venetoklaks nije rutinski standard prve linije.

- **Praktična napomena – odabir bolesnika:** ako se kombinacija razmatra (off-label), najveću korist mogu imati bolesnici bez mutacije TP53, s blastima ≥10 % i planiranom alogeničnom transplantacijom. Uz mutaciju TP53, blaste <10 % ili bez plana transplantacije korist se ne očekuje.
- Prije alogenične transplantacije moguće je razmotriti selektivno (kliničko ispitivanje ili multidisciplinarna odluka) kod visokog blastnog opterećenja, osobito bez mutacije TP53; retrospektivni podaci upućuju na moguću korist, ali randomiziranih dokaza da premošćivanje azacitidinom i venetoklaksom poboljšava preživljenje nakon transplantacije nema. Rizici: produljene citopenije, infekcije, odgoda transplantacije. Ne odgađati dostupnu transplantaciju radi dubljeg odgovora.
- Odgovori se javljaju ranije nego uz sam azacitidin, obično nakon 1–2 ciklusa. U ispitivanjima su se koristile doze venetoklaksa 100–400 mg/dan tijekom 14 dana svakih 28 dana; česti su mijelosupresija, febrilna neutropenija i pneumonija. Kod teške mijelosupresije smanjiti dozu oba lijeka.
- Uz azolne antimikotike obvezna je redukcija doze venetoklaksa (CYP3A4 interakcija).

5.4 Intenzivna kemoterapija

- AML-slična intenzivna kemoterapija nije standard za sve bolesnike s MDS-om visokog rizika; nema randomiziranog dokaza da citoredukcija prije transplantacije poboljšava preživljenje.
- Može se individualno primijeniti kao most do unaprijed planirane alogenične transplantacije u sposobnih bolesnika s visokim udjelom blasta i dostupnim darivateljem.
- Kompleksni kariotip / TP53: niža vjerojatnost remisije i visoka toksičnost; intenzivnu indukciju ne provoditi bez realnog transplantacijskog cilja.

5.5 Nakon neuspjeha hipometilirajućih lijekova

Sumnja na neuspjeh azacitidina → ponoviti punkciju koštane srži, citogenetiku i NGS	Potvrditi progresiju; ponovno procijeniti podobnost za alogeničnu transplantaciju	**Preferirano: klinička studija**	Ciljana oralna terapija prema nalazu NGS-a (IDH1, IDH2) – razmotriti individualno

Analiza mutacija (NGS) nakon neuspjeha azacitidina
Kod primarnog ili sekundarnog neuspjeha azacitidina potrebno je ponoviti analizu mutacija metodom sekvenciranja nove generacije (NGS). Klonalni sastav tijekom liječenja azacitidinom u većine bolesnika ostaje stabilan, a varijantni aleli perzistiraju neovisno o odgovoru; u dijelu bolesnika mutirani klon se pri progresiji ponovno pojavljuje. Nalaz NGS-a pri neuspjehu služi za: (1) otkrivanje mutacija za koje postoji ciljana oralna terapija; (2) procjenu prognoze (mutacija TP53); (3) odabir kliničke studije. **Ako se utvrdi mutacija za koju postoji oralna ciljana terapija, njezinu primjenu treba razmotriti** – uz prednost uključivanju u kliničku studiju, ako takva postoji.

- Palijativne mogućnosti kod bolesnika koji nisu kandidati za aktivno liječenje: potporna skrb; hidroksiureja za kontrolu leukocitoze. Niske doze kemoterapije ne produljuju preživljenje, ali mogu individualno smanjiti leukocitozu i blaste te poboljšati citopenije (npr. niskodozni citarabin).

6 Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Alogenična transplantacija je jedini potencijalno kurativni postupak u MDS-u. Podobnost treba procijeniti pri dijagnozi, a odabrani bolesnici stariji od 70 godina mogu biti kandidati uz individualnu procjenu. Ne čekati značajnu progresiju bolesti, jer transplantacija u progresivnoj fazi ima loš ishod.

Na ishod transplantacije utječu dob, HCT-CI, HLA i spolna podudarnost darivatelja, terapijski povezan MDS, odgovor na indukciju, fibroza koštane srži te kompleksni ili monosomni kariotip.

Kada uputiti na alogeničnu transplantaciju: Onkopedia, NCCN i EBMT

Situacija	Onkopedia (2026.)	NCCN (v1.2026)	EBMT (2025.)
MDS visokog rizika (IPSS-R >3,5; IPSS-M umjereno visok, visok, vrlo visok)	Svakog prikladnog bolesnika predstaviti transplantacijskom centru pri dijagnozi; kurativni pristup	Alogenična transplantacija za kandidate, izravno ili nakon premošćenja hipometilirajućim lijekovima ili intenzivnom kemoterapijom	Neposredna alogenična transplantacija je standard u podobnih bolesnika
MDS niskog rizika s nepovoljnim obilježjima	Razmotriti kod teške citopenije, neuspjeha prve linije, nepovoljnih mutacija (TP53, ASXL1) ili visokog IPSS-M	Razmotriti kod progresije, refraktornih klinički značajnih citopenija ili nepovoljne genetike	Individualno: germinativna predispozicija, refraktorne citopenije; IPSS-R srednji ili IPSS-M umjereno nizak uz nepovoljne čimbenike – ranije
MDS niskog rizika bez nepovoljnih obilježja	Ne; praćenje i liječenje citopenija	Ne rutinski	Odgođena transplantacija daje dulje preživljenje
Dob i podobnost	Dob >70 godina sama ne isključuje; odabrani bolesnici su kandidati	Prema dobi, funkcionalnom statusu, komorbiditetima i dostupnosti darivatelja	Dob sama nije kriterij; HCT-CI, krhkost, IPSS-M i germinativna predispozicija
Premošćenje	Azacitidin; intenzivna kemoterapija samo kao most do planirane alogenične transplantacije	Hipometilirajući lijekovi ili intenzivna kemoterapija prema udjelu blasta i vremenu do alogenične transplantacije	Izravna alogenična transplantacija kod blasta <10 %; citoredukcija individualno

Sva tri izvora slažu se da se podobnost za alogeničnu transplantaciju procjenjuje već pri dijagnozi, uz HLA tipizaciju i ranu pretragu darivatelja, te da TP53 multi-hit i kompleksni kariotip zahtijevaju savjetovanje o visokom riziku relapsa i razmatranje kliničke studije.

Preporuka KROHEM-a za alogeničnu transplantaciju

1. Koga uputiti u transplantacijski centar – odmah pri dijagnozi

- Sve bolesnike s MDS-om visokog rizika (IPSS-R >3,5 ili IPSS-M umjereno visok, visok ili vrlo visok) koji su potencijalni kandidati za alogeničnu transplantaciju.
- Bolesnike s MDS-om niskog rizika i barem jednim od sljedećeg:
  - mutacija TP53 (osobito multi-hit), visokorizični kariotip ili viša kategorija rizika po IPSS-M nego po IPSS-R;
  - teška refraktorna citopenija (Hb <80 g/L uz transfuzijsku ovisnost, trombociti <30 × 10^9/L, neutrofili <0,3 × 10^9/L);
  - neuspjeh ili rani gubitak odgovora na prvu liniju (eritropoetin, luspatercept, lenalidomid);
  - progresija bolesti: porast blasta, fibroza stupnja ≥2, klonalna evolucija;
  - germinativna predispozicija uz refraktorne citopenije.
- Bolesnike s MDS-om vrlo niskog ili niskog rizika bez nepovoljnih obilježja ne transplantirati rutinski, nego pratiti i ponovno procijeniti kod promjene bolesti.

2. Podobnost bolesnika

- Dob sama nije isključni kriterij. Bolesnici do 70 godina razmatraju se rutinski, a stariji od 70 godina individualno, prema biološkoj dobi.
- Procijeniti HCT-CI, krhkost, funkcionalni status, organske funkcije i infekcije. Uz HCT-CI ≥3 smrtnost povezana s transplantacijom značajno raste, pa odluku donosi transplantacijski centar.

3. Priprema – istodobno s početkom liječenja

- HLA tipizacija bolesnika i braće ili sestara te rana pretraga registra nesrodnih darivatelja.
- NGS i IPSS-M prije upućivanja; kod srodnog darivatelja isključiti germinativnu predispoziciju.
- Kod preopterećenja željezom provoditi kelaciju do početka kondicioniranja, ali razina feritina ne smije odgoditi transplantaciju.
- U bolesnika mlađih od 50 godina razmotriti rijetke obiteljske sindrome (Fanconijeva anemija, poremećaji telomera) koji utječu na izbor kondicioniranja i darivatelja; potencijalne obiteljske darivatelje kod sumnje testirati na isti poremećaj.
- Ako nema srodnog darivatelja, tražiti nesrodnog; alternativno razmotriti krv iz pupkovine, nepodudarnog ili haploidentičnog darivatelja.
- Bolesnika detaljno informirati o koristima i rizicima; procijeniti HCT-CI (tablica u nastavku) i Karnofsky indeks.

4. Vrijeme i premošćenje

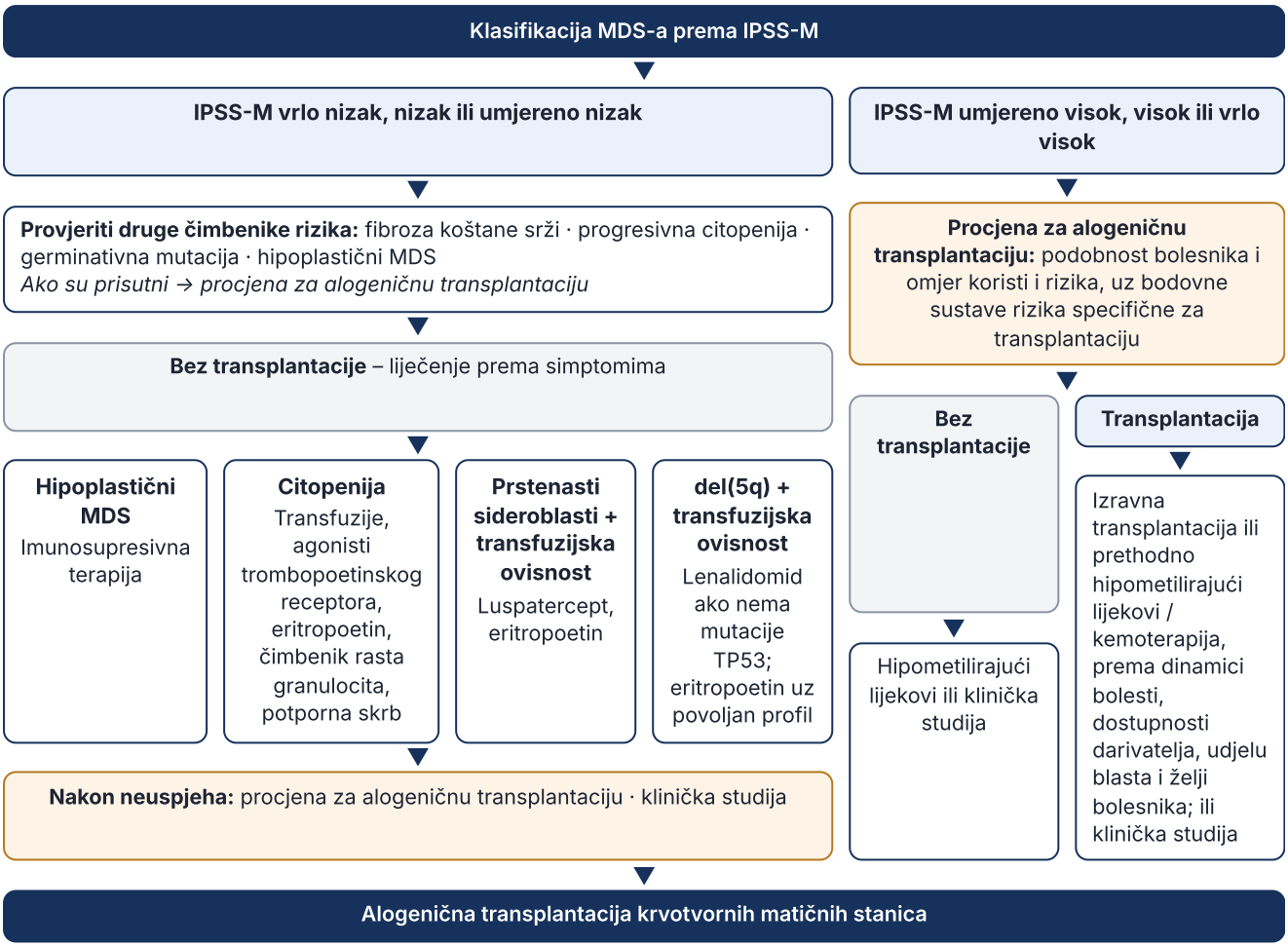
- Blasti <10 % i dostupan darivatelj: izravna alogenična transplantacija, bez prethodne citoreduktivne terapije.
- Blasti ≥10 % ili očekivano čekanje darivatelja: azacitidin do transplantacije; intenzivna kemoterapija samo u odabranih sposobnih bolesnika s visokim udjelom blasta.
- Dostupnu transplantaciju ne odgađati radi postizanja potpune remisije ni dodatnih ciklusa hipometilirajućih lijekova. Vrstu citoredukcije (hipometilirajući lijek ili kemoterapija nalik AML-u) odrediti s transplantacijskim timom prema dobi, komorbiditetima i genetici.

5. Transplantacija i nakon nje

- Kondicioniranje i profilaksa bolesti presatka protiv primatelja prema odluci nadležnog transplantacijskog tima.
- TP53 multi-hit i kompleksni kariotip: transplantacija uz savjetovanje o visokom riziku relapsa, po mogućnosti u sklopu kliničke studije.
- Nakon alogenične transplantacije pratiti kimerizam i mjerljivu ostatnu bolest; rutinsko održavanje azacitidinom se ne preporučuje, a kod pozitivne mjerljive ostatne bolesti ili pada kimerizma razmotriti

> preemptivnu intervenciju.

Odluka o alogeničnoj transplantaciji prema IPSS-M



Indeks komorbiditeta nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica (HCT-CI)

Komorbiditet	Definicija	Bodovi
Aritmija	Fibrilacija ili undulacija atrija, sindrom bolesnog sinusa, ventrikularne aritmije	1
Srčana bolest	Koronarna bolest, kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda ili ejekcijska frakcija ≤50 %	1
Upalna bolest crijeva	Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis	1
Šećerna bolest	Liječena inzulinom ili oralnim antidijabeticima, ne samo dijetom	1
Cerebrovaskularna bolest	Tranzitorna ishemijska ataka ili moždani udar	1
Psihijatrijski poremećaj	Depresija ili anksioznost koja zahtijeva psihijatrijsku obradu ili liječenje	1
Blaga jetrena bolest	Kronični hepatitis, bilirubin iznad gornje granice referentne vrijednosti do 1,5 puta, ili aminotransferaze iznad gornje granice referentne vrijednosti do 2,5 puta	1
Pretilost	Indeks tjelesne mase >35 kg/m²	1
Infekcija	Zahtijeva nastavak antimikrobnog liječenja nakon dana 0	1
Reumatološka bolest	Sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, polimiozitis, miješana bolest vezivnog tkiva ili reumatska polimijalgija	2
Peptički ulkus	Zahtijeva liječenje	2
Umjerena/teška bubrežna bolest	Kreatinin >178 µmol/L, dijaliza ili prethodna transplantacija bubrega	2
Umjerena plućna bolest	Difuzijski kapacitet i/ili forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi 66–80 % ili dispneja pri laganom naporu	2
Prethodni solidni tumor	Liječen bilo kada, osim nemelanomskog raka kože	3
Bolest srčanih zalistaka	Osim prolapsa mitralne valvule	3
Teška plućna bolest	Difuzijski kapacitet i/ili forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi ≤65 %, dispneja u mirovanju ili potreba za kisikom	3
Umjerena/teška jetrena bolest	Ciroza jetre, bilirubin >1,5 puta ili aminotransferaze >2,5 puta iznad gornje granice referentne vrijednosti	3

Rizične skupine: 0 bodova – nizak rizik, 1–2 boda – srednji rizik, ≥3 boda – visok rizik smrtnosti povezane s transplantacijom. Što je HCT-CI viši, veći je rizik smrtnosti povezane s transplantacijom i kraće ukupno preživljenje; HCT-CI zajedno s Karnofsky indeksom bolje predviđa rizik od svakog zasebno. Kalkulator: hctci.org.

7 Potporno liječenje

7.1 Transfuzije

- Ne postoji jedinstveni prag Hb za sve ambulantne bolesnike. Odluku o transfuziji eritrocita temeljiti na simptomima, kardiopulmonalnim komorbiditetima (kod teške koronarne bolesti ciljni Hb >100 g/L), dinamici Hb, aktivnosti i ciljevima liječenja.
- Profilaktičke transfuzije trombocita ne primjenjivati rutinski u stabilnom kroničnom MDS-u; trombociti kod kliničkog krvarenja, a profilaktički uz vrućicu/tešku infekciju ili invazivne postupke. Tijekom intenzivne kemoterapije i alogenične transplantacije profilaktički prag <10 × 10^9/L.
- **Pripravci krvi:** koncentrate eritrocita i trombocita primjenjivati s uklonjenim leukocitima (leukoreducirane). Kod kandidata za alogeničnu transplantaciju, tijekom liječenja antitimocitnim globulinom i nakon

transplantacije primjenjivati ozračene pripravke; kod CMV-negativnih kandidata za alogeničnu transplantaciju CMV-sigurne pripravke.

7.2 Kelacija željeza

Stavka	Preporuka
Kandidati	Transfuzijski ovisan MDS niskog rizika s očekivanim preživljenjem >2 godine i feritinom >1000 µg/L ili kumulativno ≥20 doza eritrocita; zadovoljavajuća bubrežna i jetrena funkcija
Alogenična transplantacija	Preopterećenje željezom posebno procijeniti u kandidata za transplantaciju; kelaciju provoditi do početka kondicioniranja
Lijekovi	**Deferasiroks** (oralno, prvi izbor): početno 7–14 mg/kg/dan, ciljno 14–28 mg/kg/dan prema formulaciji i SmPC-u; kreatinin i jetrene enzime kontrolirati tjedno prvih 4 tjedna, zatim mjesečno; uz kreatinin >2 puta iznad gornje granice referentne vrijednosti prekinuti i nastaviti nižom dozom. **Deferoksamin** (ako oralna kelacija nije učinkovita ili se ne podnosi): 40 mg/kg (20–50 mg/kg) s.c. infuzijom tijekom 8–12 sati, 5–7 dana tjedno; nakon 4 tjedna može se dodati vitamin C 2–3 mg/kg/dan. Kontinuirana 24-satna primjena kod feritina trajno >2500 µg/L i značajne srčane bolesti. **Deferipron** 75 mg/kg/dan u 3 doze, može se kombinirati s deferoksaminom; tjedno kontrolirati krvnu sliku (rizik neutropenije); ne primjenjivati uz tešku neutropeniju.
Praćenje	Ciljni feritin <1000 µg/L. Serijski feritin, kreatinin/eGFR, proteinurija, jetreni enzimi; po potrebi magnetska rezonancija jetre za procjenu željeza

7.3 Infekcije, profilaksa i cijepljenje

- Stabilni MDS niskog rizika bez duboke neutropenije: bez rutinske antibakterijske, antivirusne ili antifungalne profilakse.
- Kod povećanog rizika (kronična opstruktivna plućna bolest, prethodne bakterijske infekcije, teška neutropenija) profilaksu razmotriti individualno, uvažavajući lokalnu mikrobiološku situaciju. Fluorokinolon razmotriti kod očekivane neutropenije $<0{,}5 \times 10^9$/L u trajanju >7 dana.
- Posakonazol je standard tijekom intenzivne kemoterapije s produljenom neutropenijom; kod monoterapije azacitidinom individualizirati.
- Profilaksa infekcije virusom herpes simpleks i varicella zoster te pneumonije uzrokovane gljivom Pneumocystis jirovecii prema stupnju imunosupresije (npr. antitimocitni globulin, alogenična transplantacija), a ne samo prema dijagnozi MDS-a.
- Febrilna neutropenija → empirijski antibiotik širokog spektra bez odgode.
- Uz indukcijsku kemoterapiju u MDS-u visokog rizika razmotriti antifungalnu profilaksu (npr. posakonazol) i aciklovir. Čimbenik rasta granulocita može se razmotriti kod teške neutropenije s ponavljanim teškim infekcijama, tijekom infekcije i tijekom liječenja azacitidinom.
- Kronična HBV infekcija (HBsAg+ ili HBV-DNA+): profilaksa entekavirom ili tenofovirom; HCV-RNA pozitivni bolesnici – antivirusno liječenje prema infektologu.
- Cijepljenje protiv pneumokoka, gripe i COVID-19 te prema važećim smjernicama za bolesnike sa zloćudnim hematološkim bolestima (bez živih cjepiva kod imunosupresije).

8 Procjena terapijskog odgovora

MDS niskog rizika – IWG 2018 (hematološko poboljšanje)

Transfuzijski teret (16 tjedana)	Eritroidni odgovor
Bez transfuzija: 0 doza eritrocita	Porast Hb ≥15 g/L u 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥8 tjedana
Nizak teret: 3–7 doza eritrocita u ≥2 epizode, najviše 3 doze eritrocita / 8 tj.	Transfuzijska neovisnost ≥8 tjedana
Visok teret: ≥8 doza eritrocita, ≥4 doze eritrocita / 8 tj.	Veliki odgovor: transfuzijska neovisnost ≥8 tjedana; manji odgovor: smanjenje broja doza eritrocita za ≥50 % tijekom ≥16 tjedana
Trombociti i neutrofili	**Odgovor (nepromijenjen u odnosu na IWG 2006)**
Trombocitno poboljšanje (polazno <100 × 10^9/L)	Apsolutni porast ≥30 × 10^9/L ako je polazno >20 × 10^9/L; ili porast s <20 na >20 × 10^9/L uz porast ≥100 %
Neutrofilno poboljšanje (polazno <1,0 × 10^9/L)	Porast ≥100 % i apsolutni porast >0,5 × 10^9/L

Razdoblje opažanja 16–24 tjedna, u usporedbi sa 16 tjedana prije liječenja; Hb se uspoređuje s nižom srednjom vrijednošću dvaju mjerenja prije liječenja (izvan transfuzija). Klinički značajnim smatra se odgovor koji traje ≥16 tjedana. Izvor: Platzbecker U i sur. Blood. 2019;133(10):1020-30.

MDS visokog rizika – IWG 2023

Kategorija	Kriteriji
Potpuna remisija	Blasti u koštanoj srži <5 %; Hb ≥100 g/L; trombociti ≥100 × 10^9/L; neutrofili ≥1,0 × 10^9/L; bez blasta u perifernoj krvi
Djelomična remisija	Smanjenje blasta za ≥50 %, ali ≥5 % blasta; krvna slika zadovoljava pragove za potpunu remisiju
Potpuna remisija s ograničenim oporavkom	Blasti <5 %; ispunjen jedan ili dva od tri praga za potpunu remisiju
Potpuna remisija s djelomičnim oporavkom	Blasti <5 %; trombociti ≥50 × 10^9/L i neutrofili ≥0,5 × 10^9/L; bez zahtjeva za Hb
Hematološko poboljšanje	Eritroidno, trombocitno ili neutrofilno poboljšanje prema IWG 2018, bez ispunjenja kriterija remisije
Ukupni odgovor	zbroj potpune remisije (ili njezina ekvivalenta), djelomične remisije, potpune remisije s ograničenim ili djelomičnim oporavkom i hematološkog poboljšanja; morfološka remisija koštane srži više nije zasebna kategorija, a stabilna bolest se ne ubraja u odgovor
Ekvivalent potpune remisije	Kod početno <5 % blasta: potpuni citogenetski odgovor uz pragove krvne slike za potpunu remisiju (Hb ≥100 g/L, trombociti ≥100 × 10^9/L, neutrofili ≥1,0 × 10^9/L)
Progresija – blasti	Relativni porast blasta ≥50 % uz apsolutni porast ≥5 postotnih bodova
Progresija – citopenije	Nova potreba za transfuzijama (>1 put, razmak ≥7 dana) unutar 8 tjedana, bez drugog objašnjenja i bez hematološkog poboljšanja druge loze
Progresija u AML	≥20 % blasta u koštanoj srži ili perifernoj krvi
Relaps nakon potpune ili djelomične remisije	Porast blasta u koštanoj srži za ≥5 postotnih bodova i ≥50 % u odnosu na prethodnu procjenu; ponovna pojava blasta u perifernoj krvi; pad granulocita ili trombocita za

	≥50 % od najboljih vrijednosti, pad Hb za ≥15 g/L ili transfuzijska ovisnost; ekstramedularna bolest

Krvna slika može se procjenjivati unutar 2 tjedna prije ili poslije procjene koštane srži. Potpuna remisija s ograničenim i s djelomičnim oporavkom privremene su kategorije. Izvor: Zeidan AM i sur. Blood. 2023;141(17):2047-61.

9 Kratice

U tekstu se koriste samo međunarodno ustaljene kratice za bolesti, bodovne sustave i pretrage; nazivi lijekova i postupaka pisani su punim riječima.

Kratica	Značenje
AML	Akutna mijeloična leukemija
CHIP / CCUS / ICUS / IDUS	Klonalna hematopoeza neodređenog potencijala / klonalna citopenija neodređenog značenja / idiopatska citopenija neodređenog značenja / idiopatska displazija neodređenog značenja
CHRS / CCRS	Bodovni sustav rizika klonalne hematopoeze / bodovni sustav rizika klonalne citopenije
Hb	Hemoglobin
HCT-CI	Indeks komorbiditeta nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica
HLA	Humani leukocitni antigeni
IPSS / IPSS-R / IPSS-M	Međunarodni prognostički bodovni sustav / revidirani / molekularni
IWG	Međunarodna radna skupina za MDS (International Working Group)
MDS	Mijelodisplastične neoplazme (mijelodisplastični sindrom)
NGS	Sekvenciranje nove generacije

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

10 Literatura

1. Mandac Smoljanović I, Mitrović Z, Rončević P, Galušić D, Valković T, Zatezalo V, et al. Preporuke za liječenje mijelodisplastičnog sindroma. Zagreb: KROHEM – Radna skupina za MDS; 2022.
2. 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.
3. 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.
4. Onkopedia. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). Leitlinie [Internet]. Berlin: DGHO; 2026 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.onkopedia.com
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2026 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.nccn.org/guidelines
6. Gurnari C, Robin M, Adès L, Aljurf M, Almeida A, Duarte FB, et al. Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HCT: recommendations from an international panel on behalf of the EBMT. Blood. 2025;145(18):1987-2001.
7. Nordic MDS Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic neoplasias and chronic myelomonocytic leukemia. 11th update [Internet]. Nordic MDS Group; 2023 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.nmds.org
8. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):142-56.
9. Platzbecker U, Fenaux P, Adès 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.
10. Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, Stahl M, Adès L, Borate U, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2023;141(17):2047-61.
11. European Medicines Agency. Reblozyl (luspatercept): sažetak opisa svojstava lijeka [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl
12. European Medicines Agency. Rytelo (imetelstat): sažetak opisa svojstava lijeka [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rytelo
13. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(8):1307-25.
14. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2026 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2026;101(9):2393-411.
15. Božac T, Palić J, Semren I, Kolundžić M, Arić Zrna I, Babić A, et al. Upute korisnicima laboratorijskih usluga vezano za pretrage koje se izvode u dijagnostičkim laboratorijima iz područja citologije, imunofenotipizacije, citogenetike, molekularne dijagnostike i tipizacije tkiva. Bilten Krohema. 2026;18(1):42-8.
16. Radić Antolic M, Kolundžić M, Gizdić B, Arić Zrna I, Zubčić K, Suver Stević M, et al. Smjernice za molekularno-dijagnostički postupak sekvenciranja nove generacije (NGS) – Radna skupina za laboratorijsko-dijagnostičku hematologiju Krohema – 2025. godina. Bilten Krohema. 2025;17(1):3-15.
17. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin MR, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. NEJM Evid. 2023;2(5):EVIDoa2200310.
18. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. NEJM Evid. 2022;1(7):EVIDoa2200008.
19. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao LP, et al. Real-world validation of Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2023;41(15):2827-42.
20. Tentori CA, Gregorio C, Robin M, Gagelmann N, Gurnari C, Ball S, et al. Clinical and genomic-based decision support system to define the optimal timing of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2024;42(24):2873-86.
21. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. Blood. 2023;141(5):534-49.
22. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402(10399):373-85.
23. Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2024;11(9):e646-58.

24. Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Pozharskaya V, Keeperman K, et al. Long-term transfusion independence with luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, lower-risk myelodysplastic syndromes in the COMMANDS trial. Adv Ther. 2025;42(7):3576-89.
25. Komrokji RS, Hayati S, Ugidos M, Garcia-Manero G, Della Porta MG, Zeidan AM, et al. Impact of mutational landscape and burden on RBC transfusion response in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the COMMANDS study. Am J Hematol. 2026;101(3):427-38.
26. Morita Y, Nannya Y, Ichikawa M, Hanamoto H, Shibayama H, Maeda Y, et al. ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial. Int J Hematol. 2022;116(5):659-68.
27. Komrokji RS, Schwabkey ZI, Al Ali NH, et al. Myelodysplastic syndromes with concomitant SF3B1 mutation and deletion of the long arm of chromosome 5 (SF3B1del5q): outcomes and response to treatment [abstract]. Blood. 2024;144(Suppl 1):1845.
28. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011;118(14):3765-76.
29. Symeonidis A, Diamantopoulos P, Galanopoulos A, Kourakli A, Sazakli E, Hatzimichael E, et al. Lenalidomide efficacy in patients with MDS and del-5q: real-world data from the Hellenic (Greek) National Myelodysplastic & Hypoplastic Syndromes Registry (EAKMYS). Cancers (Basel). 2025;17(9):1388.
30. Bowen D, Taylor A, Fenaux P, Guerci-Bresler A, Itzykson R, Symeonidis A, et al. Management of MDS with isolated del(5q) patients in the European MDS (EUMDS) registry, a unique prospective real-world dataset [abstract]. Blood. 2021;138(Suppl 1):4671.
31. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, Sekeres MA, Savona MR, Madanat YF, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10423):249-60.
32. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelstein 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.
33. Fattizzo B, Serpenti F, Barcellini W, Caprioli C. Hypoplastic myelodysplastic syndromes: just an overlap syndrome? Cancers (Basel). 2021;13(1):132.
34. Stempel JM, Kewan T, Zeidan AM. Advances and challenges in the management of myelodysplastic syndromes. Cancers (Basel). 2025;17(15):2469.
35. Garcia-Manero G, Platzbecker U, Fenaux P, Roboz GJ, Fong CY, Hus M, et al. MDS-1497: Primary analysis of the randomized, phase 3 VERONA study of venetoclax with azacitidine versus placebo with azacitidine in patients with treatment-naïve, intermediate and higher-risk myelodysplastic syndromes [abstract]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025;25(Suppl 1):S644-5. Prikazano na: SOHO 2025 Annual Meeting; 2025 Sep 3-6; Houston (TX), USA. Rezultati još nisu objavljeni kao cjeloviti recenzirani rad.
36. Bewersdorf JP, Kewan T, Lanino L, Wei W, Rudra Gupta T, Stempel JM, et al. Outcomes of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms treated with hypomethylating agents + venetoclax – an analysis from the International Consortium for MDS (icMDS) VALIDATE database. Blood Cancer J. 2026;16:155.
37. 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.
38. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-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.
39. Kim YJ, Jang JH, Kwak JY, Lee JH, Kim HJ. Use of azacitidine for myelodysplastic syndromes: controversial issues and practical recommendations. Blood Res. 2013;48(2):87-98.
40. Lapadat ME, Stanca O, Triantafyllidis IN, Ciobanu AM, Berbec NM, Negotei C, et al. Real-world clinical outcomes of azacitidine versus best supportive care in higher-risk myelodysplastic neoplasms: a single-center cohort study. Med Sci (Basel). 2026;14(2):212.
41. Thoms JAI, Yan F, Hampton HR, Davidson S, Joshi S, Saw J, et al. Clinical response to azacitidine in MDS is associated with distinct DNA methylation changes in HSPCs. Nat Commun. 2025;16(1):4451.
42. Oral azacitidine-cedazuridine meets pharmacokinetic goal in phase 3 MDS/CMML trial (AZTOUND) [Internet]. Targeted Oncology; 2026 Oct 1 [citirano 7. studenoga 2026.]. Dostupno na: https://www.targetedonc.com/view/oral-azacitidine-cedazuridine-phase-3-aztound-mds-cmml
43. Lübbert M, Suciu S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol. 2011;29(15):1987-96.
44. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, Yee KWL, Zeidan AM, Al-Kali A, et al. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. Lancet Haematol. 2024;11(1):e15-26.
45. Garcia JS, Platzbecker U, Odenike O, Fleming S, Fong CY, Borate U, et al. Efficacy and safety of venetoclax plus azacitidine for patients with treatment-naive high-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2025;145(11):1126-35.

46. DiNardo CD, Roboz GJ, Watts JM, Madanat YF, Prince GT, Baratam P, et al. Final phase 1 substudy results of ivosidenib for patients with mutant IDH1 relapsed/refractory myelodysplastic syndrome. Blood Adv. 2024;8(15):4209-20.
47. Watts JM, Baer MR, Yang J, Prebet T, Lee S, Schiller GJ, et al. Olutasidenib alone or with azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome: phase 1 results of a phase 1/2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(1):e46-58.
48. DiNardo CD, Venugopal S, Lachowiez C, Takahashi K, Loghavi S, Montalban-Bravo G, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. Blood Adv. 2023;7(11):2378-87.
49. Ghorab A, Al-Kali A, Elliot M, Gangat N, Alkhateeb H, Shah M, et al. Clinical outcome of myelodysplastic syndrome progressing on hypomethylating agents with evolving frontline therapies: continued challenges and unmet needs. Blood Cancer J. 2022;12:93.
50. Nakamura R, Saber W, Martens MJ, Ramirez A, Scott B, Oran B, et al. Biologic assignment trial of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients 50-75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2021;39(30):3328-39.
51. Bazinet A, Bataller A, Chien K, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation in patients with higher risk myelodysplastic syndromes. Blood Cancer J. 2026;16:48. doi:10.1038/s41408-026-01479-x.
52. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, Al Malki MM, Martens MJ, Runaas L, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. N Engl J Med. 2023;388(25):2338-48.
53. Rathje K, Kröger N. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in MDS. Leuk Lymphoma. 2025;66. doi:10.1080/10428194.2025.2514662.
54. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al.; TELESTO Study Investigators. 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.