



Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
2 Klinisches Bild	2
3 Diagnostik und Differentialdiagnosen	3
4 Prognose	7
5 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und IPSS INT-1)	10
5.1 Therapieindikation	10
5.2 Supportive Therapie.....	11
5.3 Eisenchelatoren	11
5.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	11
5.5 Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)	13
5.6 Immunmodulatorische Substanzen.....	14
5.7 Immunsuppressive Therapie	14
6 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und IPSS HIGH).....	14
6.1 Therapieindikation	15
6.2 Intensive Chemotherapie.....	15
6.3 Epigenetische Therapie	15
6.4 Nicht - intensive Chemotherapie.....	16
6.5 Allogene Stammzelltransplantation	16
6.6 Zusammenfassung	16
7 Literatur.....	17
8 Medikamentöse Therapie	19
9 Anschriften der Verfasser.....	19

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Stand: Februar 2013

Autoren dieser Version: Wolf-Karsten Hofmann, Uwe Platzbecker, Katharina Götze, Reinhard Stauder, Jakob Passweg, Ulrich Germing

Autoren früherer Versionen: Ulrich Mahlknecht

1 Definition und Basisinformationen

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind.

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [1]. Im Alter über 70 steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer. Therapieassoziierte MDS (ca. 10%) können nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie auftreten, in ca. 90% der Fälle läßt sich eine Noxe nicht sicher nachweisen. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi-oder Panzytopenie. Das Knochenmark ist oft normo- oder sogar hyperzellulär, in ca. 10% der Fälle hypozellulär. Diagnostisch wegweisend sind Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen. Mindestens 10% der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann. Über 50% der Patienten weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf [2].

2 Klinisches Bild

Entsprechend den peripheren Zellwerten stehen Anämiesymptomatik, seltener Infektionen und Blutungen im Vordergrund. Eine Organomegalie und Lymphome sind selten. Über die Hälfte der Patienten ist zum Diagnosezeitpunkt transfusionsbedürftig.

3 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die MDS sind Ausschlussdiagnosen, denn zahlreiche Dysplasiezeichen können auch im Kontext anderer Erkrankungen auftreten. Daher ist es wichtig, andere hämatologische und nicht-hämatologische Erkrankungen mit geeigneten Methoden auszuschließen (Tabelle 1). Zur MDS Diagnostik gehören die Anfertigung eines Blutbilds, Differentialblutbilds und eine Knochenmarkuntersuchung (Tabelle 2). Im Mittelpunkt steht die Zytomorphologie einschließlich Eisenfärbung, idealerweise auch Peroxidase-, PAS- und Esterasefärbung, um Dysplasiezeichen zu identifizieren und den Anteil monozytärer Zellen und Ringsideroblasten zu ermitteln. Zytomorphologisch sollte zudem eine möglichst exakte Bestimmung des peripheren und medullären Blastenanteils erfolgen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des IPSS-R [3] scheint eine exakte Angabe des medullären Blastenanteils unter prognostischen Gesichtspunkten sinnvoll (0-2 % vs. 3-4 % vs. 5-10 % vs. 11-19 %). Obligat ist außerdem die Festlegung, ob die Dysplasiezeichen nur eine Zellreihe betreffen oder 2 oder 3 Zellreihen beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieser Parameter kann dann eine Klassifizierung in eine der WHO Typen vorgenommen werden (Tabelle 3 und 4) [4, 5].

Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt: Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20%. Obligat aus diagnostischen, aber auch aus prognostischen und therapeutischen Erwägungen ist eine Chromosomenanalyse. Hilfreich ist zudem eine histologische Untersuchung einer Beckenstanze, insbesondere zur Beurteilung der Zellularität und einer möglicherweise vorliegenden Fibrose [6].

Einen zunehmenden Stellenwert erlangt die Immunphänotypisierung als Hilfsmittel zum Abschätzen des Blastenanteils und zur Darstellung von Dysplasiezeichen. Allerdings darf die Genauigkeit dieser Methode in der Routine nicht überschätzt werden. Eine Vielzahl von molekularen Markern (eine aktuelle und klinisch relevante Auswahl an Markern ist in Tabelle 2 dargestellt) erlauben inzwischen, die Diagnose eines MDS zu unterstützen bzw. die Prognose (in Ergänzung zu den etablierten klinischen und zytogenetischen Veränderungen) zu bestimmen [7]. Insbesondere bei Patienten mit normalem Karyotyp sind zusätzliche molekulare Analysen hilfreich. Die Bestimmung von LDH, Ferritin und endogenem Erythropoetinspiegel komplettiert die Basisdiagnostik.

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der MDS

Differentialdiagnose	Diagnostisches Verfahren
Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell-Aplasia (PRCA)	Histologie, Zytologie

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der MDS

Toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR, etc.)	Anamnese
Reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, HIV, chronische Infekte, Tbc, Autoimmunerkrankungen, etc.)	Zytologie, Anamnese, Labor
Monozytose anderer Genese	Anamnese, Labor
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Immunphänotypisierung
Immunthrombozytopenie	Zytologie, Anamnese, Verlauf
Megaloblastäre Anämien	Vitamin B12-/Folsäure-spiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese/Klinik/Splenomegalie
Akute Leukämien (speziell Erythroleukämie, FAB-M6)	Zytologie
Myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, OMF)	Histologie, Zytogenetik, Molekularbiologie
Haarzell-Leukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung
Kongenitale dyserythropoietische Anämien (selten)	Molekularbiologie

Tabelle 2: Diagnostik

Peripheres Blut	Knochenmark
------------------------	--------------------

Tabelle 2: Diagnostik

Blutbild	Zytologie mit Fe, POX, PAS, Esterase
Retikulozyten	Zytogenetik, ggf. mit FISH (Chromosomen 5, 7, 8)
Differentialblutbild	Histologie
LDH	Immunphänotypisierung
Ferritin	Molekulargenetik:
Erythropoetin	Diagnose: JAK-2, TET-2
Folsäure	Prognose: ASXL-1, EZH-2, RUNX-1, TP53
Vitamin B12	Splicing: SF3B1, U2AF1
Ggf. HLA-Typisierung	

Tabelle 3: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

MDS-Subtyp	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD) RA refr. AnämieRN refr. NeutropenieRT refr. Thrombopenie	<1% Blasten Uni- oder Bizytopenie	<5% Blasten, Dysplasien in ≥10% der Zellen einer Reihe
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	Anämie, keine Blasten	<5% Blasten, ≥15% Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoiese, ausschließlich Dyserythropoiese

Tabelle 3: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) mit oder ohne Ringsideroblasten	<1% Blasten Zytopenie (n)<1000/ μ l Mono	<5% Blasten, Dysplasiezeichen $\geq$ 10% der Zellen von 2-3 Zellreihen
MDS mit isolierter del(5q)	$\leq$ 1% Blasten Anämie, Thrombozyten oft vermehrt	meist typische mononukleäre Megakaryozyten, <5% Blasten, isolierte del(5q) Anomalie
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung I RAEB I	Zytopenie(n), <5% Blasten, <1000/ μ l Mono	Uni- oder multilineäre Dysplasien, Blasten 5-9%, keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung II RAEB II	Zytopenie(n), <20% Blasten, <1000/ μ l Mono	Uni- oder multilineäre Dysplasien, Blasten 10-19%, Auerstäbchen möglich
Unklassifizierte MDS a. RCUD mit Panzytopenie b. RCMD/RCUD mit 1% Blasten im Blut c. MDS-typische chromosomale Aberration ohne klare Dysplasiezeichen	$\leq$ 1% Blasten, <1000/ μ l Mono	<5% Blasten

Tabelle 4: WHO-Klassifizierung myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien

Typ	Blut	Knochenmark
Chronische Myelomonozytäre Leukämie I (CMML I)	<5% Blasten Uni- oder Bizytopenie >1000/ μ l Monozyten/ μ l keine Auerstäbchen	<10% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen

Tabelle 4: WHO-Klassifizierung myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien

Chronische Myelomonozytäre Leukämie II (CMML II)	<20% Blasten Uni- oder Bizo- penie>1000/μl Monozyten/μl Auerstäbchen möglich	<20% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäb- chen möglich
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	<u>Zytopenie(n).</u> <u>Thrombozyten</u> <u>>450.000/μl</u> <u>≤ 1% Blasten</u>	<5% Blasten, >15% Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoiese, Dypla- sien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK-2 Mutatio- nen

4 Prognose

Zur Abschätzung der Prognose können neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter herangezogen werden. Die wichtigsten Prognoseparameter sind medullärer Blastenanteil und zytogenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und LDH. Es stehen inzwischen drei validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können (IPSS, IPSS-R) (Tabellen 5 und 6) und WPSS [8, 9, 10, 3]; hierzu ist die Verfügbarkeit der zytogenetischen Analyse des Knochenmarkes des Patienten erforderlich. Mithilfe dieser Prognosescores werden die Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, wodurch die Therapieplanung unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten wesentlich beeinflusst wird. Die aktuelle Version des Internationalen Prognose Scoring Systems (IPSS-R) berücksichtigt den Einfluß der Zytopenien, der chromosomalen Veränderungen [2] sowie die Anzahl der Knochenmarkblasten.

Tabelle 5: Definition des IPSS (International Prognostic Scoring System)

Score-Punkte					
	0	0,5	1	1,5	2
Med. Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp*	günstig	intermediär	schlecht		

Tabelle 5: Definition des IPSS (International Prognostic Scoring System)

Zahl der Zytopenien**	0/1	2/3			
<u>Risiko-Score</u>	<u>Punkte</u>				
Low risk:	0				
Intermediate risk I	0,5-1				
Intermediate risk II	1,5-2				
High-risk	$\geq 2,5$				

Legende: *günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q). schlecht: komplex (≥ 3 Anomalien) oder Aberrationen auf Chromosom 7. intermediär: andere

**Hämoglobin <10 g/dl, Neutrophile <1,8 /nl, Thrombozyten <100 /nl.

Tabelle 6: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

<u>Score-Punkte</u>							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp*	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤ 2	-	>2-<5	-	5-10	-	>10
Hb-Wert (g/dl)	≥ 10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombos (/nl)	≥ 100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥ 800	<800	-	-	-	-	-

Tabelle 6: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

<u>Risiko-Score</u>	<u>Punkte</u>
Very Low risk:	$\leq 1,5$
Low risk:	2-3
Intermediate risk I	3,5-4,5
Intermediate risk II	5-6
High-risk	>6

*Legende: *A: Sehr gut ($\wedge$ -Y, del(11q))*

B: Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q))

C: Intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone))

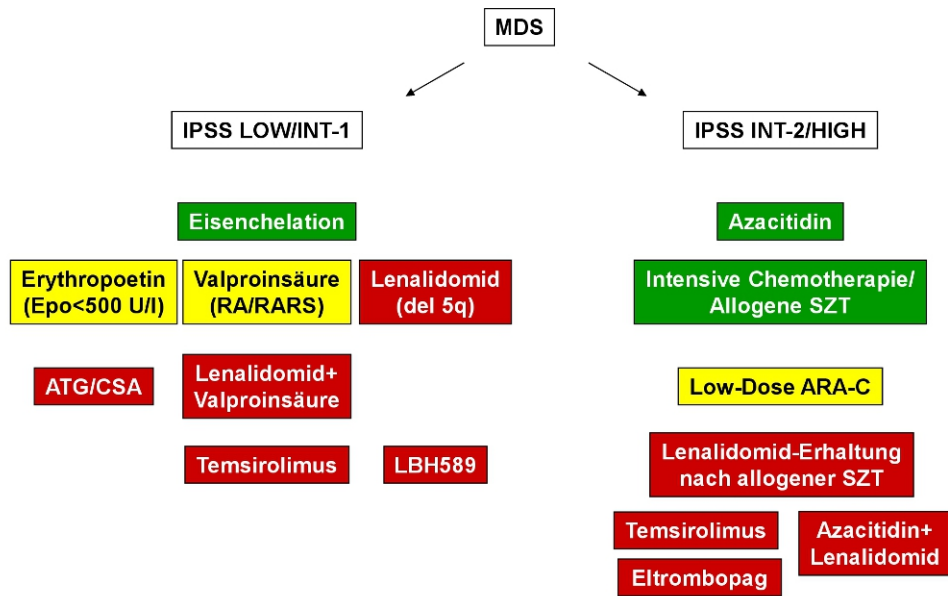
D: Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen))

E: Sehr Schlecht (komplex >3 Aberrationen)

5 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und IPSS INT-1)

Ein Stadien-abhängiger Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapieoptionen beim Myelodysplastischen Syndrom



5.1 Therapieindikation

In Abhängigkeit vom Alter und von Begleiterkrankungen ist bei vielen MDS-Patienten auf Grund der geringgradigen Zytopenie eine „watch and wait“ Strategie ausreichend. Bei einem wesentlichen Teil der Patienten stellt jedoch die Anämie die häufigste Indikation zum Therapiebeginn dar. Eine Anämie führt vor allem bei älteren Patienten zu Fatigue, zu erhöhter Sturzhäufigkeit mit Frakturgefahr, zu verminderter Kognition und Lebensqualität sowie zu einem verkürzten Überleben.

Wenn ein MDS-Patient therapiebedürftig ist, bildet die Basis einer jeglichen Behandlung eine gute supportive Therapie, die sowohl Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika sowie die suffiziente Behandlung von Begleiterkrankungen einschließt.

Die Indikation für eine krankheitsspezifische Therapie wird in Abhängigkeit von Erkrankungsstadium, Alter und klinischem Zustand des Patienten getroffen. Für die meisten Patienten steht die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen.

5.2 Supportive Therapie

Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (nicht in Abhängigkeit vom Hb-Wert; Ausnahme: Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollten mit dem Hb-Wert über 10 g/dl gehalten werden).

Klinisch signifikante Blutungen sind vor allem ab einem Schwellenwert von < 10 Gpt/l Thrombozyten zu erwarten. Die Substitution von Thrombozytenkonzentraten sollte jedoch, wenn möglich, nicht prophylaktisch erfolgen (Ausnahme: Fieber, schwere Infektion) sondern nur im Falle von klinischen Blutungszeichen (Gefahr der Allo-Immunisierung). Dabei muß in jedem Fall die Therapieentscheidung individuell an die Gegebenheiten des Patienten und der versorgenden Einrichtung (Praxis, Spezialambulanz mit Notfallversorgung etc.) angepasst werden.

Die Anwendung von Antibiotika im Falle von Infektionen (auch Bagatell-Infektionen) sollte großzügig erfolgen, insbesondere bei neutropenen Patienten. Eine regelmäßige Antibiotika-Prophylaxe ist nicht empfohlen (bisher keine eindeutigen Daten für einen Nutzen hinsichtlich der Anzahl und Schwere von Infektionen bei Patienten mit MDS). Allerdings sollte der allgemeinen Empfehlung der Impfung gegen Pneumokokken (STIKO-Empfehlung ab dem 65. Lebensjahr) und für die Gripeschutzimpfung entsprochen werden.

Die maximale Rekompensation von Begleiterkrankungen (Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen etc.) ist wichtiger Teil der Gesamttherapie.

5.3 Eisenchelatoren

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Hepatopathie, Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei IPSS- und WPSS-Niedrigrisiko Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen Serumferritinspiegel von >1000 ng/ml haben, eine Therapie mit Eisenchelatoren erwogen werden (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [11, 12, 13, 14]. Prospektive randomisierte Studien hinsichtlich der Effektivität und dem Einfluß auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit MDS werden zur Zeit durchgeführt, die Ergebnisse sind allerdings wegen der langen Nachbeobachtungszeit erst in einigen Jahren zu erwarten. Zur Zeit wird ein positiver Effekt der Eisenchelation auf die Hämatopoese (Verbesserung der Erythropoese, aber auch Thrombopoese) durch die Verminderung des negativen Einflusses der freien Sauerstoffradikale auf proliferierende hämatopoetische Zellen sowohl in-vitro als auch im Zusammenhang mit klinischen Studien geprüft.

5.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Für den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) existieren bis heute keine Daten aus vollpublizierten prospektiv randomisierten klinischen Studien,

die den Einsatz beim MDS (von Ausnahmen abgesehen - siehe unten) rechtfertigen. Die Behandlung mit G-CSF kann lediglich zu einem transienten Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten führen. Als Ausnahmeindikation ist nur die wiederholte komplizierte Infektion bei schwerer Neutropenie akzeptiert (Evidenzstärke III, Empfehlungsgrad C).

Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: Erythropoetin 150-300 U/kg KG 3-mal/Woche s. c. bzw. 500 U/kg wöchentlich s. c.; Verzögerungserthropoetin: 150 µg bzw. 300 µg wöchentlich s. c.) führt bei 20-25 % der behandelten Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 µg G-CSF s. c. 2-3 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von Erythropoetin zu modulieren, nicht, um die Leukozyten anzuheben - s. o.) verbessert die Wirkung von Erythropoetin, insbesondere bei Patienten mit RARS, die sonst häufig refraktär auf eine alleinige Erythropoetin-Behandlung sind.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

- Erythropoetinspiegel <100 (500) IE/ml
- geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen)
- IPSS LOW/INT-1 MDS

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Patienten erreicht werden (Abbildung 1, Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [15, 16]. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden.

Die Verfügbarkeit von thrombopoetischen Wachstumsfaktoren (Romiplostim, Eltrombopag) bietet die Möglichkeit, die (selten klinisch relevante) schwere Thrombozytopenie bei Niedrigrisiko MDS-Patienten erfolgreich zu behandeln. Erste Ergebnisse aus Phase II-III Studien deuten darauf hin, dass bei ca. 50 % der Patienten mit Thrombozytenwerten unter 50.000 /µl eine signifikante Verbesserung der Thrombopoese verbunden mit einer geringeren Inzidenz von Blutungsereignissen erzielt werden kann (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B).

Der Score der Nordic MDS -Group (Tabellen 7 und 8) berücksichtigt die Transfusionsfrequenz mit weniger als 2 Erythrozytenkonzentraten pro Monat (Score-Wert +2) und 2 oder mehr Erythrozytenkonzentraten pro Monat (Score-Wert -2) sowie die Höhe des endogenen Erythropoetin-Spiegel. Je nach Höhe des endogenen Erythropoetin-Spiegels wird ein Score-Wert von -3 bis +2 vergeben. Die Addition des Score-Wertes für die Transfusionsfrequenz und des Score-Wertes für den endogenen Erythropoetin-Spiegel ergibt den Wert, der mit der Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit erythropoese-stimulierenden Medikamenten (Erythropoetin ± Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) korreliert [15].

Tabelle 7: Score der Nordic MDS-Group - Kriterien

Kriterium	Wert	Punkte
-----------	------	--------

Tabelle 7: Score der Nordic MDS-Group - Kriterien

endogener Erythropoietin-Spiegel im Serum (U/l)	<100	+2
	100-500	+1
	>500	-3
Transfusionen / Monat	<2/Monat	+2
	≥ 2/Monat	-2

Tabelle 8: Score der Nordic MDS-Group - Vorhersage des Ansprechens auf Erythropoesestimulierende Medikamente

Diagnose	Score	Ansprechen	Wahrscheinlichkeit
RA, RARS, RAEB	> +1	gut	ca. 74%
	-1 bis +1	mittel	ca. 23%
	< -1	schlecht	ca. 7%

Legende: RA: refraktäre Anämie; RARS: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB: refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten

5.5 Histone-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)

Valproinsäure führt beim MDS zu einem Ansprechen der Erythropoese bei bis zu 50 % der behandelten Patienten. Die Therapie mit Valproinsäure wird in ansteigender Dosierung, beginnend mit 500 mg/d, durchgeführt, wobei Blutspiegelkontrollen mit Zielspiegeln von 70-120 µg/l zur Dosisfindung notwendig sind. Die Therapie mit Valproinsäure stellt beim transfusionspflichtigen low-risk MDS, welches nicht für eine Therapie mit Wachstumsfaktoren oder immunmodulatorischen Substanzen in Frage kommt, eine mögliche Option dar [17]. Die Therapie sollte für mindestens 3 Monate durchgeführt werden, ehe mit einem Ansprechen zu rechnen ist. Weitere HDAC-Inhibitoren, z. B. LBH589, haben bis jetzt wegen ihrer hohen Hämatotoxizität keinen Stellenwert bei der Behandlung des MDS.

5.6 Immunmodulatorische Substanzen

Die Weiterentwicklung von Thalidomid hat zur Generierung sog. immunmodulatorischer Derivate (IMiDs) geführt. Die Wirkungsweise ist noch nicht vollständig verstanden, beinhaltet jedoch neben der Inhibierung von TNF-alpha auch eine Aktivierung von T- und NK-Zellen sowie direkte proapoptotische Mechanismen.

Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60-70 % der MDS-Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 (einschließlich 5q- Syndrom) und einer transfusionspflichtigen Anämie bei IPSS-Risiko „LOW“ bzw. „INT-1“ zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer kompletten Transfusionsunabhängigkeit sowie dem Nachweis einer zytogenetischen Remission (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [18] .

Die minimale wirksame Dosis ist bis jetzt nicht definiert, basierend auf einer randomisierten Studie [19] führt eine Dosierung von 10 mg/Tag zu einer höheren Rate an zytogenetischen Remissionen und sollte - mit entsprechender Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl - zum Einsatz kommen. Lenalidomid zeigt auch Aktivität bei Patienten mit MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5, die Ansprechraten liegen da bei 25-40 % (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B) [20] .

5.7 Immunsuppressive Therapie

Die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (ähnlich zur Therapie der schweren aplastischen Anämie) beruht auf den positiven Erfahrungen bei einer Subgruppe von Patienten, die wie folgt charakterisiert sind:

- hypozelluläres Knochenmark
- Frühform des MDS (IPSS LOW und INT-1, nach Ausschluß der Option allogene SCT)
- geringe Transfusionsbedürftigkeit

Etwa 30 % dieser Patienten erreichen Transfusionsfreiheit, wobei insbesondere Patienten, die HLA-DR15 positiv sind, von dieser Behandlung profitieren. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung beim MDS ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum durchgeführt werden [21] .

6 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und IPSS HIGH)

Ein Stadien-abhängiger Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

6.1 Therapieindikation

Patienten mit Hoch-Risiko MDS (IPSS INT-2 und HIGH) haben unbehandelt eine ungünstige Prognose mit einem hohen Risiko der Transformation in eine sekundäre akute Leukämie und einem medianen Überleben von nur 12 Monaten [8]. Neben der supportiven Therapie sollte, abhängig vom Krankheitsrisiko und von den Begleiterkrankungen, ab Diagnosestellung eine Behandlungsoption für jeden einzelnen Patienten in Betracht gezogen werden.

6.2 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie analog der Behandlung einer AML ist außerhalb von Studien keine etablierte Therapieoption für Hochrisiko MDS Patienten. Ob eine intensive Chemotherapie im Einzelfall sinnvoll ist (z.B. zur Remissionsinduktion vor geplanter allogener Stammzelltransplantation), kann nur individuell unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoverhältnisses entschieden werden.

6.3 Epigenetische Therapie

Sowohl Azacytidin als auch Decitabin sind Pyrimidin-Analoga, die an Stelle von Cytosin in die DNA eingebaut werden. Beide Substanzen haben eine direkte zytotoxische Wirkung auf proliferierende Zellen. Zusätzlich verhindern sie die Methylierung von CPG-Abschnitten (sog. CPG-Inseln) in der DNA, in dem sie das Enzym DNA-Methyltransferase (DNMT) irreversibel binden und damit hemmen.

Die genannten Substanzen sind in mehreren Phase II und randomisierten Phase III Studien geprüft worden. Eine Behandlung mit Azacytidin bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Supportivtherapie aufweisen [22, 23]. Dieser Vorteil drückt sich in beiden Studien in einem absoluten Unterschied im Gesamtüberleben von 6-9 Monaten aus, und war in der zweiten randomisierten Studie (AZA-001 Studie) mit der weitaus größeren Fallzahl auch statistisch signifikant. Die Behandlung mit Azacytidin war in dieser Studie gegenüber einer Standardtherapie mit alleiniger Supportivbehandlung oder mit niedrig dosiertem Ara-C (low-dose Ara-C, LDAC) oder intensiver anthrazyklin-basierter Chemotherapie in Bezug auf medianes Überleben, Transfusionsfreiheit und Verbesserung der peripheren Blutwerte überlegen. Die AZA-001 Studie ist somit die erste randomisierte Studie, die für eine therapeutische Substanz einen Überlebensvorteil für Patienten mit Hochrisiko MDS zeigen konnte.

Demgegenüber konnte in der aktuellen randomisierten Phase III Studie der EORTC für Patienten mit Hochrisiko MDS kein Überlebensvorteil von einer Behandlung mit Decitabin nachgewiesen werden [24].

Patienten mit

- IPSS INT-2/HIGH
- CMML mit $< 13.000 /\mu\text{l}$ Leukozyten (dysplastische Variante) und

- AML nach WHO mit multilineärer Dysplasie und bis zu 30% Blasten im Knochenmark

können mit Azacytidin behandelt werden, wenn sie nicht für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A). Das Standardschema AZA-7 wird in der Dosierung von 75 mg/m^2 an 7 Tagen subkutan oder i.v. verabreicht. Die Zyklen werden in 28-tägigen Abständen wiederholt. Da der Effekt der epigenetischen Modulation erst langsam eintritt, sollten mindestens 6 Zyklen Azacytidin verabreicht werden, bevor eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen werden kann. Bei Ansprechen (mindestens Verbesserung der peripheren Blutwerte) sollte die Therapie fortgeführt werden. Die optimale Zykluszahl ist bisher nicht definiert, da auch sehr späte Remissionen beschrieben sind. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die ansprechen, auch von der Fortführung der Therapie profitieren. Die Anwendung von spezifischen Prognosefaktoren erlaubt es, Patienten für die Behandlung mit Azacytidin zu selektieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen und eine erfolgreiche Verlängerung des Gesamtüberlebens haben [25]. Ungünstige Prognosemerkmale sind ein hoher Bedarf an Erythrozytentransfusionen, der Nachweis von Blasten im peripheren Blut und ein Hochrisiko-Karyotyp (komplex). Die Therapie sollte bis zum Verlust des Ansprechens fortgesetzt werden (Evidenzstärke IV, Empfehlungsgrad D).

6.4 Nicht - intensive Chemotherapie

Nicht intensive Chemotherapie wie niedrig dosiertes Cytarabin ($2 \times 10 \text{ mg/m}^2$ Tag 1-14) oder niedrig dosiertes Melphalan (2mg/d) wurde in der Vergangenheit in Ermangelung besserer Alternativen bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS eingesetzt bzw. in kleinen zumeist Phase II Studien geprüft. Mit der Verfügbarkeit demethylierender Substanzen rückt in Zukunft die Bedeutung nicht intensiver Chemotherapie zur primären Therapie des Hochrisiko MDS in den Hintergrund. Dennoch kann eine solche Behandlung nach Ausschöpfung anderer Optionen wie der epigenetischen Therapie durchaus im Einzelfall eine sinnvolle Alternative darstellen (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B).

6.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt das bisher einzige potentiell kurative Verfahren in der Behandlung der MDS dar. Mit der Verbesserung supportiver Maßnahmen bzw. einer Reduktion der Intensität der Konditionierung ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die Indikation auch auf Patienten älter als 70 Jahre zu erweitern. Trotzdem bleibt dieses Verfahren immer ein individuelles Vorgehen insbesondere bei Patienten > 65 Jahre. Jeder geeignete MDS Patient sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Evidenzstärke IV, Empfehlungsgrad D) [26].

6.6 Zusammenfassung

Bei allen Patienten mit Hochrisiko-MDS sollte zunächst die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Alle Patienten, die sich nicht

für dieses Verfahren qualifizieren, sollten eine Behandlung mit Azacytidin erhalten. Bei Progress sollten Patienten, wenn möglich, in laufende klinische Studien eingeschlossen werden. Weitere Informationen sind über das Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“, das Düsseldorfer MDS-Register sowie über die Koordinationszentrale des Deutschen MDS-Verbundprojektes zugänglich.

7 Literatur

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35: 1591-1596, 2011. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001
2. Schanz J, Tüchler H, Solé F et al: New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30: 820-829, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394
3. Greenberg PL, Tüchler H, Schanz J et al: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465, 2012. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489
4. Brunning D, Orazi A, Germing U et al: Myelodysplastic syndromes. In Swerdlow S et al (Eds.) WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition IARC Press, 2008, pp 88-107, 2008.
5. Orazi A, Bennett JM, Germing U et al: Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. In Swerdlow S et al (Eds.) WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition IARC Press, 2008, pp 76-86, 2008.
6. Buesche G, Teoman H, Wilczak W et al: Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 22:313-22, 2008. DOI: 10.1038/sj.leu.2405030
7. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 364:2496-2506, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1013343
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89:2079-2088, 1997. PMID:9058730
9. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M et al: Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 19:2223-2231, 2005. DOI: 10.1038/sj.leu.2403963
10. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 25:3503-3510, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696
11. Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A et al: Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodys-

- plastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol* 92:191-198, 2013. DOI: 10.1007/s00277-012-1594-z
12. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al: Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multi-center study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res* 34:864-870, 2010. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.12.004
 13. Gattermann N, Finelli C, Porta MD et al: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 34:1143-1150, 2010. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.03.009
 14. List AF, Baer MR, Steensma DP et al: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30:2134-2139, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1222
 15. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. PMID:9375752
 16. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB et al: Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 114:2393-2400, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-03-211797
 17. Kuendgen A, Gattermann N: Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 110:943-954, 2007. DOI: 10.1002/cncr.22891
 18. List A, Dewald G, Bennett J et al: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355:1456-1465, 2006. PMID:17021321
 19. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D 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* 118:3765-3776, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330126
 20. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al: Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 111:86-93, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-01-068833
 21. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock 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* 29:303-309, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2686
 22. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 20:2429-2440, 2002. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117
 23. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E 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* 10:223-232, 2009. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8

24. Lübbert M, Suci S, Baila L 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 29:1987-96, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9245
25. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B et al: Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. Blood 117:403-411, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-06-289280
26. Mufti GJ, Potter V. Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:49-55, 2012. PMID: 23233560

8 Medikamentöse Therapie

Anhang MDS - Medikamentöse Therapie

9 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf-Karsten Hofmann

Medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4115
Fax: 0621 383-4201
w.k.hofmann@umm.de

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinik Dresden
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-2583
Fax: 0351 458-5362
uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de

PD Dr. med. Katharina Götze

Klinikum Rechts der Isar
III. Medizinische Klinik
TU München
Ismaningerstr. 22
81675 München
Tel: 089 4140-5618
Fax: 089 4140-4879
k.goetze@lrz.tum.de

Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Anichstraße 35
AT-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504 3255
Fax: 0043 512 504 3341
reinhard.stauder@uibk.ac.at

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Universitätsspital Basel
Hämatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Jakob.Passweg@bluewin.ch

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 811-7720
Fax: 0211 811-8853
germing@med.uni-duesseldorf.de