

- I Myelodysplastische Syndrome (MDS)**
- I 1 Epidemiologie**
- I 2 Symptome**
- I 3 Ätiologie**
- I 4 Klassifikation**
 - I 4.1 Zytogenetische und molekulare Veränderungen**
- I 5 Diagnose**
- I 6 Prognose**
 - I 6.1 Der IPSS**
 - I 6.2 Weitere Prognose-beeinflussende Faktoren**
- I 7 Therapie**
 - I 7.1 Evaluierung des Therapieansprechens**
 - I 7.2 Eisenchelatoren**
 - I 7.3 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren**
 - I 7.4 Differenzierungsinduktoren**
 - I 7.5 DNA-Methyltransferase Inhibitoren**
 - I 7.6 Immunsuppressiva**
 - I 7.7 Imatinib mesylat (Glivec®)**
 - I 7.8 Thalidomid und Derivative (IMiDs)**
 - I 7.9 Inhibierung von TNF- α**
 - I 7.10 Weitere derzeit in Studien untersuchte Substanzen**
 - I 7.11 Chemotherapie**
 - I 7.12 Transplantation**

I Myelodysplastische Syndrome (MDS)

I 1 Epidemiologie

Die MDS umfassen eine heterogene Gruppe von Stammzellerkrankungen, die durch eine gestörte Proliferation und Reifung hämatopoetischer Zellen charakterisiert sind.

Inzidenz ist altersabhängig: total 3-5/100000 und bei über 70-jährigen bis 40/100000

Medianes Erkrankungsalter: 60.-70. Lebensjahr

Männer sind häufiger betroffen als Frauen 1.5:1

Bei Kindern 10-fach geringere Inzidenz, zumeist fortgeschrittenere Erkrankungen

Die Inzidenz der sekundären MDS steigt und repräsentiert ca. 10-15 % der neudiagnostizierten MDS

→ Die MDS stellen neben der CLL die häufigste hämatologische Systemerkrankung des Erwachsenen dar

I 2 Symptome

Die Symptome sind in der Regel bedingt durch die Folgen der Zytopenien.

1. Anämie → Müdigkeit, Leistungsminderung, Tachykardie, Dyspnoe
2. Thrombopenie → Epistaxis, Petechien, Hämorrhagien, Hämatome
3. Neutropenie → Fieber, Sepsis, Pneumonie, rezidivierende Infektionen

I 3 Ätiologie

Man unterscheidet

1. primäre (de novo) und
2. sekundäre MDS

Bei den primären MDS ist die Genese unbekannt, wobei Zigarettenrauchen das Risiko 2-fach erhöhen soll. Erkrankungen wie die Fanconi-Anämie, Trisomie 21, Shwachman-Diamond-Syndrom bzw. Neurofibromatose Typ 1 sind mit einem deutlich erhöhten MDS Risiko behaftet. Die sekundären MDS entstehen in Folge Chemotherapie (insbesondere Alkylanzien) bzw. Radiotherapie in der Behandlung anderer Neoplasien oder durch eine vermehrte Exposition mit Umweltgiften (z.B. Benzol).

Die Anämie bzw. Bi - oder Panzytopenie ist in auffälligem Kontrast zu einem normo- bzw. hyperzellulärem Knochenmark mit o.g. Dysplasiezeichen. Dies wird durch eine vermehrte Apoptose (programmierter Zelltod) verursacht. Die Pathogenese der MDS ist nur unvollständig verstanden, wobei pathogenetisch komplexe Störungen wichtiger Signalwege der Differenzierung, Proliferation sowie Angiogenese eine entscheidende Rolle spielen (siehe

auch I 4.1). Insbesondere bei den „hypozellulären MDS“ wird eine Autoimmungenese diskutiert.

14 Klassifikation

Die MDS wurden lange Zeit unter dem Begriff „Präleukämie“ subsumiert. Im Jahr 1982 erfolgte die Einführung der „French American British“ (FAB) Klassifikation¹. Diese unterteilt die MDS nach rein morphologischen Gesichtspunkten in 5 Untergruppen (Tabelle 1)

Gruppe	Blasten Blut	Blasten KM	RS	% MDS	AML-Risiko %	Medianes Überleben (Monate)
RA (Refraktäre Anämie)	< 1 %	< 5 %	≤15 %	26 %	10	37
RARS (mit Ringsideroblasten)	< 1 %	< 5 %	> 15 %	20 %	8	50
RAEB (mit Blastenexzess)	< 1 %	5 – 20 %	±	22 %	28	12
RAEB-T (in Transformation)	< 5 %	21 – 30 %	±	17 %	45	5
CMML (Chronisch myelomonozytäre Leukämie)	< 5 %	5 – 20 %	±	15 %	13	19

Tabelle 1: FAB Klassifikation der MDS, KM=Knochenmark, RS=Ringsideroblasten

Bei der CMML wird eine Monozytose >1000/μl im Blut gefordert und je nach peripheren Leukozyten ein dysplastischer (<13000/μl) von einem proliferativen (>13000/μl) Subtyp unterschieden².

Die MDS typischen Dysplasiezeichen (Tabelle 2) müssen lt. FAB in mindestens 50% von zwei Zellreihen (Granulo-Eyrthro-bzw. Megakaryopoese) vorhanden sein.

Erythropoese	Granulopoese	Megakaryopoese
Kernanomalien	Hypogranulation	Mikromegakaryozyten
Megaloblastoide Formen	hyposegmentierte Formen	kleine Einzelkerne
Mehrkernigkeit	bizzar segmentierte Kerne	hypolobulierte Formen
Vakuolenbildung im Zytoplasma		

Tabelle 2: Dysplasiezeichen im Knochenmark bei MDS

Aufgrund der Heterogenität einzelner Subgruppen der MDS erfolgte 1999 die WHO Klassifikation (Tabelle 3), welche die Linienzugehörigkeit der dysplastischen Veränderungen als auch erstmals Karyotypveränderungen berücksichtigt.

Daraus resultiert:

1. Dysplasiezeichen müssen nur in mehr als 10 % der jeweiligen Reihe auftreten
2. Diese dürfen bei der RA und RARS ausschließlich in der Erythropoese auftreten
3. Etablierung des 5q-Syndroms, charakterisiert durch eine definierte zytogenetische Deletion
4. Neue Kategorien wie der RCMD (refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie) und dem unklassifizierbaren MDS
5. Die RAEB wird wegen der prognostischen Relevanz der Blastenzahl in 2 Untergruppen unterteilt
6. Die RAEB-T wurde auf Grund eines der AML vergleichbaren biologischen Verhaltens der AML ($\geq 20\%$ Blasten) zugeordnet

Gruppe	Blutbild	Dysplasie	Blasten Blut	Blasten KM	AML Risiko (%)	Medianes Überleben (Monate)	% MDS
RA	nur Anämie	Nur Erythropoese	< 1 %	< 5 %	8	69	8 %
RARS	nur Anämie	Nur Erythropoese	< 1 %	< 5 %	1.5	69	11 %
RCMD	Bi/Panzytopenie	Mindestens 2 Zellreihen	< 1 %	< 5 %	10	33	24 %
RCMDRS	Bi/Panzytopenie	Erythropoese	< 1 %	< 5 %	13	32	15 %
MDS unklassifizierbar	Neutropenie u.o. Thrombopenie	Granulopoese u.o. Megakaryopoese	< 1 %	< 5 %	-	-	< 1 %
5q-Syndrom	Anämie, häufig Thrombozytose	Erythropoese \pm Megakaryopoese	< 1 %	< 5 %	8	116	2 %
RAEB-1	Zytopenie	1-3 Zellreihen	< 5 %	5-9 %	21	18	21%
RAEB-2	Zytopenie	1-3 Zellreihen	5-19 %	10-19%	35	10	19%

Tabelle 3: WHO Klassifikation der MDS, RCMD(RS)= refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie \pm Ringsideroblasten

Aus den unterschiedlichen Entitäten lässt sich das Gesamtüberleben bzw. das Risiko des Übergangs in eine AML individuell besser als bei der FAB-Klassifikation abschätzen.³

Die CMML wurde gemeinsam mit der juvenilen Form (JMML) einer neuen Gruppe, den Myelodysplastischen/Myeloproliferativen Erkrankungen, zugeordnet. Dabei werden folgende diagnostische Kriterien definiert:

1. Monozytose $> 1000/\mu\text{l}$
2. Kein Nachweis eines Philadelphia Chromosoms
3. Weniger als 20 % Blasten im Blut bzw. Knochenmark
4. Dysplasiezeichen in mindestens einer Linie
5. Wenn Dysplasiezeichen fehlen, kann die Diagnose trotzdem gestellt werden, wenn zytogenetische Veränderungen nachweisbar sind oder die Monozytose für mehr als 3 Monate persistiert und andere Ursachen einer Monozytose ausgeschlossen sind.

Desweiteren wird unterschieden zwischen einer:

1. CMML-1 (Blasten Blut $< 5\%$, Blasten KM $< 10\%$) sowie
2. CMML-2 (Blasten Blut 5-19%, Blasten KM 10-19%)

In 1-2% der Fälle findet sich eine CMML mit Eosinophilie ($>1.5 \times 10^9/l$, CMML_{EOS}), die durch eine definierte zytogenetische Translokation unter Einbeziehung des auf Chromosom 5 (5q33) gelegenen Gens für PDGFβR (Platelet derived growth factor receptor beta) gekennzeichnet ist. Die Translokation t(5;12) hat die Bildung eines Fusionsgens TEL/PDGFβR zur Folge, was therapeutisch durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib mesylat (Glivec®) beeinflusst werden kann.

I 4.1 Zytogenetische und molekulare Veränderungen

Zytogenetische Veränderungen (Tabelle 4) findet man bei fast der Hälfte der MDS Patienten⁴ und wesentlich häufiger bei Patienten mit sekundärem MDS (sMDS).

Chromosom	Häufigkeit in % (sMDS)
-5, 5q-	13-20
komplex	15 (-50)
-7, 7q-	10 (-60)
+8	10 (-10)
-Y	4 (-10)
del 20q	3-4 (<1)
t(3,3), inv 3, +21, del(11q)	2-4 (-12)
-17, del 17p, iso(17q)	1 (-10)

Tabelle 4: Häufigkeit von ausgewählten zytogenetische Veränderungen bei den MDS

Molekulare Abnormalitäten sind zumeist nur bei einer Minderheit der MDS nachweisbar (Tabelle 5). Sie sind jedoch für sich allein nicht in der Lage, ein MDS auszulösen.

Onkogenaktivierung z.B. N-ras (10-15 %), häufig bei CMML
p53 Mutation (5-10 %)
Hypermethylierung und damit „Silencing“ von wichtigen Tumorsuppressorgenen z.B. p15, (bis zu 60 % der Hochrisiko MDS)
Überexpression anti-apoptischer Gene z.B. bcl-2, FLIP
Punktmutation mitochondrialer DNS
Mutation von wichtigen Rezeptortyrosinkinasen z.B. FLT-3

Tabelle 5: Genetische Veränderungen bei den MDS

I 5 Diagnose

→ Die Diagnose eines MDS ist eine Ausschlussdiagnose und sollte erst nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen einer Zytopenie (Tabelle 6) gestellt werden. Häufig kann eine Verlaufsbeobachtung die Diagnose erst bestätigen.

Ursache	Auslöser
Infektionen	CMV, Parvovirus B19, HIV, EBV
toxisch	Medikamente, Blei, Arsen, Benzol
Hämatologische Systemerkrankungen	Aplastische Anämie, PNH
Vitaminmangel	Vitamin B12, Folsäure
Angeborene Störungen	Fanconi-Anämie, Trisomie 21
Autoimmunerkrankungen	Lupus erythematodes, Vaskulitis

Tabelle 6: Wichtige Differenzialdiagnosen bei den MDS

Die Diagnose eines MDS beinhaltet folgende Untersuchungen:

1. Anamnese (immer Berufsanamnese)
2. Blutbild, Differenzialblutbild mit Ausstrich, Retikulozyten
3. Knochenmarkpunktion (Zytologie, Histologie, Zytogenetik)
4. Flowzytometrie u.a. zum Ausschluss PNH, Haarzelleukämie
5. Ausschluss EDTA-assoziierte Thrombopenie
6. Coombs-Test, Hämolysenparameter
7. Ferritin, Transferrin
8. LDH
9. Vitamin B12, Folsäure
10. Erythropoetin
11. Abdomensonografie, Röntgen-Thorax, EKG
12. Untersuchungen zum Ausschluss der in Tabelle 6 genannten Differenzialdiagnosen

Im Differenzialblutbild finden sich häufig folgende Befunde:

1. normo – oder makrozytäre Anämie mit Aniso - und Poikilozytose
2. Neutropenie mit Pseudo-Pelger-Zellen, gestörter Segmentierung, Hypogranulation, Myeloperoxidasedefekt, Blastenvermehrung, Monozytose
3. Thrombopenie, z.T. auch Thrombozytose (5q-Syndrom) mit Riesenthrombozyten
4. häufig hohes MCV bei 5q-Syndrom

Von oftmals entscheidender differenzialdiagnostischer Aussagekraft ist die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks, die bei therapeutischer bzw. prognostischer Relevanz immer durchgeführt werden sollte. Die Durchflusszytometrie hat an diagnostischer Aussagekraft gewonnen, insbesondere bei Patienten mit Blastenvermehrung.

→ **Dysplasiezeichen allein sind insbesondere bei fehlender Blastenvermehrung und unauffälligem Karyotyp kein sicheres Kriterium für die Diagnose eines MDS.**

I 6 Prognose

I 6.1 Der IPSS

Als Komplikationen bei MDS Patienten stehen vor allem das erhöhte Blutungs bzw. AML Risiko und Infektionen im Vordergrund. Es sind eine Vielzahl von Prognose - Scores entwickelt worden (u.a. Düsseldorf, Bournemouth), wobei sich der IPSS (International Prognostic Scoring System) klinisch durchgesetzt hat ⁵, insbesondere weil dort erstmals zytogenetische Faktoren Einfluss gefunden haben (Tabellen 7 und 8).

Score	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastenanteil im KM	<5%	5-10%	-	11-20	21-30
Karyotyp	Günstig	Intermediär	Ungünstig		
Betroffene Zellreihen ¹	0-1	2-3			

Tabelle 7: International Prognostic Scoring System der MDS, Karyotyp: günstig=normal, -Y, del(20q), del(5q), ungünstig=komplex, Chromosom 7 Veränderungen, intermediär=alle anderen, ¹Neutropenie=ANC < 1500/μl, Anämie=Hb<10g/dl, Thrombopenie=Thr<100000/μl

Der daraus resultierende Punktwert definiert die Risikogruppe, durch die sich das AML-Risiko und das Überleben eines Patienten abschätzen lässt.

Risikogruppe	Score	Medianes AML-Risiko	Mediane Überlebenszeit
gering	0	>18 Jahre	5.7 Jahre
Intermediär-1	0.5-1	8 Jahre	3.3 Jahre
Intermediär-2	1.5-2.0	3 Jahre	1.2 Jahre
Hochrisiko	>2.5	0.5 Jahre	0.4 Jahre

Tabelle 8: International Prognostic Scoring System der MDS, Verlauf der einzelnen Risikogruppen.

I 6.2 Weitere Prognose-beeinflussende Faktoren

1. Alter (höheres Alter assoziiert mit schlechterer Prognose)
2. primäre versus sekundäre MDS (sMDS assoziiert mit schlechterer Prognose)
3. LDH i.S. (wenn erhöht assoziiert mit schlechterer Prognose, siehe Düsseldorf Score)
4. Thymidinkinase i.S. (wenn erhöht assoziiert mit schlechterer Prognose)
5. beta-2 Mikroglobulin i.S. (wenn erhöht assoziiert mit schlechterer Prognose)
6. ALIP, abnormal localization immature progenitors – assoziiert mit schlechterer Prognose

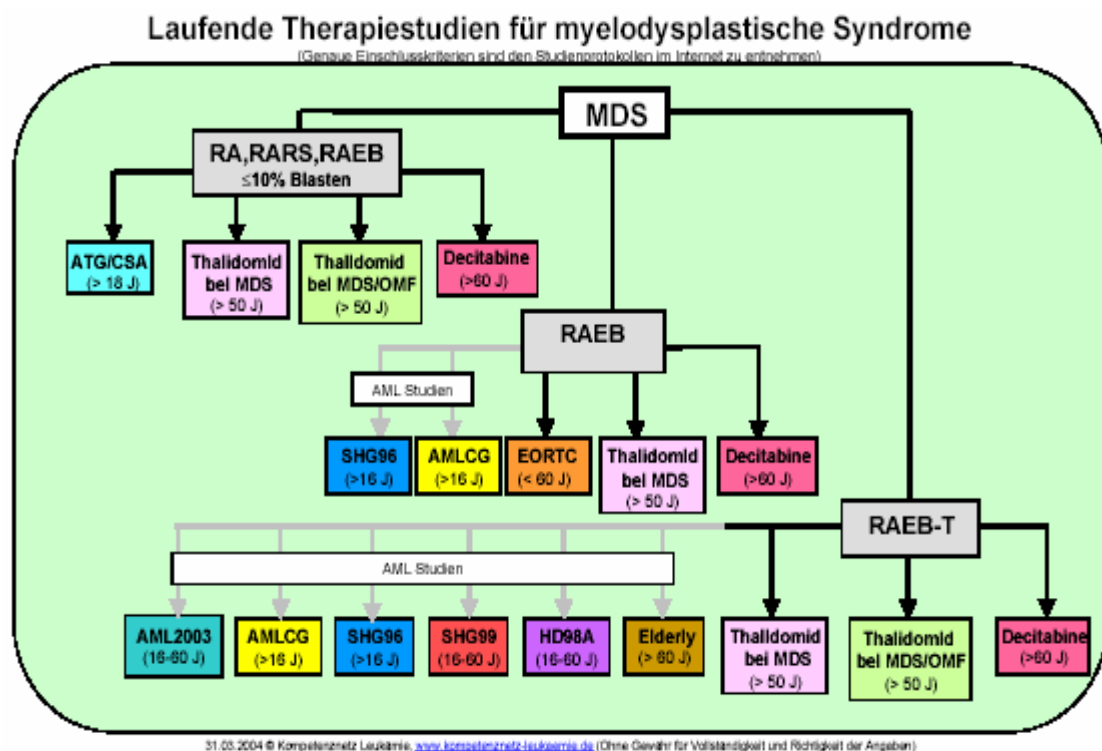
I 7 Therapie

Die Indikation für eine Therapie sollte in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, Alter, und klinischem Zustand des Patienten getroffen werden. Häufig steht im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.

→ **Es fehlen zumeist evidenz-basierte Behandlungsmethoden aus randomisierten Studien beim MDS. Deshalb Patienten bevorzugt in Studien behandeln !**

Die Basis einer jeglichen Therapie bildet dabei eine gute supportive Therapie, sogenannte „best supportive care“ (BSC), die Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika einschließt.

Die in Deutschland derzeit laufenden Studien sind unter www.kompetenznetz-leukaemia.de einsehbar (Grafik 1).



I 7.1 Evaluierung des Therapieansprechens

Die neuen (IWG, international working group) Kriterien⁶ für die Evaluierung des Therapieerfolges beim MDS unterscheiden zwischen

1. einer gegen die Erkrankung kausal gerichteten Therapie, wo Kriterien ähnlich der AML Therapie verwendet werden (Blastenzahl etc.)

Komplette Remission (CR):

Knochenmark: < 5% Blasten, keine Dysplasiezeichen, es sei denn, diese sind therapieassoziiert

Blut: ANC >1500/ μ l, Hb > 10g/dl, Thrombozyten >100000/ μ l
(ohne Wachstumsfaktoren), keine Blasten, keine Dysplasiezeichen

Partielle Remission (PR):

alle CR Kriterien (wenn abnormal vor Therapie) außer,

Knochenmark: Regredienz der Blasten um $\geq 50\%$ oder Erreichen eines niedrigeren FAB Typs

Stabile Erkrankung (SD):

Keine PR, jedoch kein Progress

Therapieversagen:

Tod während Therapie, Progress der Erkrankung zu einem fortgeschritteneren MDS Typ

Progress:

< 5% Blasten – Anstieg > 5%

5-10% Blasten – Anstieg > 10%

10-20% Blasten – Anstieg > 20%

$\geq 50\%$ Abnahme ANC, Thrombozyten, Hb-Reduktion um 2 g/dl oder Transfusionsabhängigkeit

Tabelle 9: Kriterien der IWG für das Ansprechen der MDS auf z.B. Chemotherapie

2. einer Therapie mit dem Ziel der Verbesserung der hämatologischen Werte bzw. Transfusionen

Dabei wird das Ansprechen nach Linienzugehörigkeit beurteilt:

Ansprechen der Erythrozyten (HI-E)

Major:	Hb < 11 g/dl transfusions-abhängige Patienten	- Anstieg \geq 2 g/dl - Transfusionsunabhängigkeit
Minor:	Hb < 11 g/dl transfusions-abhängige Patienten	- Anstieg 1-2 g/dl - Reduktion Transfusionen \geq 50%

Ansprechen der Thrombozyten (HI-P)

Major:	Thr < 100 000/ μ l transfusions-abhängige Patienten	- Anstieg \geq 30 000/ μ l - Transfusionsunabhängigkeit
Minor:	Thr < 100 000/ μ l transfusions-abhängige Patienten	- Anstieg 10000 - 30 000/ μ l - Reduktion Transfusionen \geq 50 %

Ansprechen der neutrophilen Granulozyten (HI-N)

Major:	ANC < 1500/ μ l	- Anstieg \geq 100 % oder 500/ μ l
Minor:	ANC < 1500/ μ l	- Anstieg \geq 100 % aber < 500/ μ l

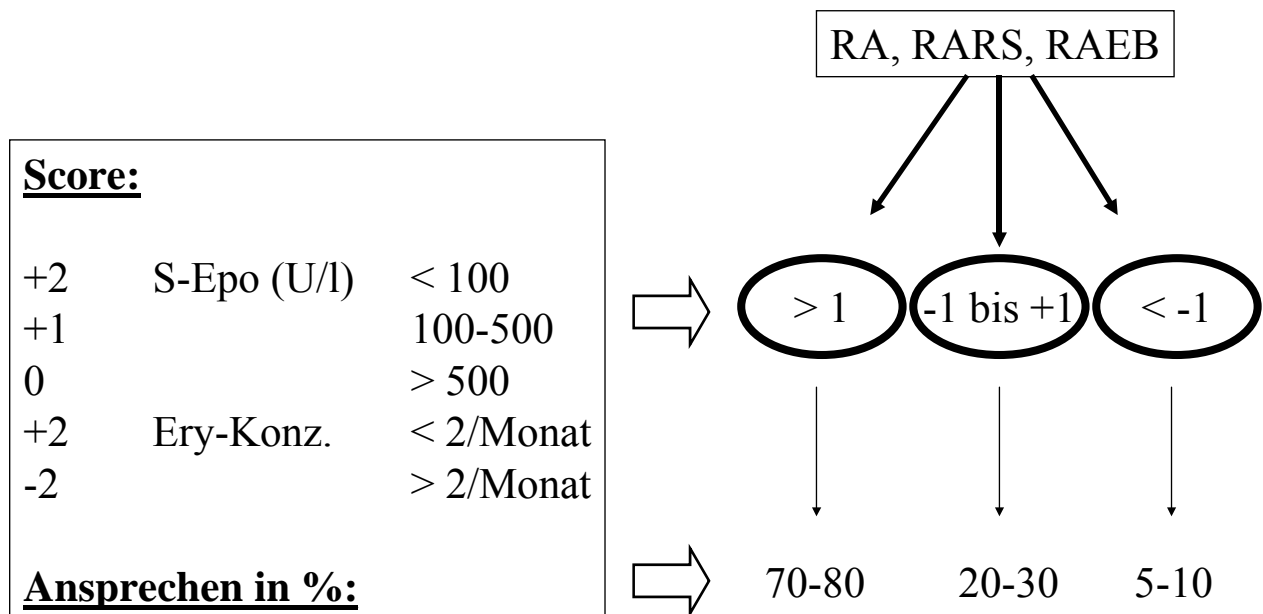
Tabelle 10: Kriterien der IWG für Therapien beim MDS, die eine Verbesserung der hämatologischen Parameter zum Ziele haben. Thr=Thrombozyten, ANC=absolute neutrophilen Zahl

I 7.2 Eisenchelatoren

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende Hämochromatose (Kardiomyopathie !) bedroht und sollten deshalb einer Therapie mit Eisenchelatoren zugeführt werden. Die Indikation wird im allgemeinen bei einer kumulativen Gabe von mehr als 25 Erythrozytenkonzentraten gesehen. Standardmedikation ist Deferoxamin, welches standardmässig s.c. in einer Dosis von 25-50 mg/kg als Dauerinfusion oder als Bolusgabe zweimal pro Tag an mindestens fünf Tagen der Woche. Eine Alternative bietet das oral verfügbare Deferasirox (Exjade).

I 7.3 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

G-CSF bzw. GM-CSF allein führen lediglich zu einem transienten Anstieg der neutrophilen Granulozyten. Erythropoetin (150-300 U/kg s.c. 3 x wöchentlich) führt bei 20-25 % der Patienten zu einem Hb-Anstieg. Prädiktive Faktoren sind ein erniedrigter endogener Erythropoetinspiegel sowie das Fehlen einer Transfusionsabhängigkeit. Für die Kombination beider Wachstumsfaktoren wird ein synergistischer Effekt beschrieben, der besonders ausgeprägt bei der RARS beschrieben wird und zur Etablierung eines Scoring –Systems geführt hat, mit dessen Hilfe der therapeutische Nutzen abgeschätzt werden kann⁷.



Grafik 2: Score zur Ermittlung des potentiellen therapeutischen Nutzens einer Kombination von G-CSF und Erythropoetin bei Patienten mit MDS, S-Epo=Serum Erythropoetinspiegel

I 7.4 Differenzierungsinduktoren

ATRA (all-trans-Retinsäure) in einer Dosis von 45 – 150 mg/m²/d allein kann bei etwa 10 % der Patienten zu einem Ansprechen führen. Haut - und Schleimhauttoxizität sowie Hypertriglyceridämie sind die häufigsten Nebenwirkungen. Präliminäre Daten deuten auf einen synergistischen Effekt mit Valproinsäure hin ⁸. Neben dem antikonvulsiven Effekt vermittelt die Substanz dabei eine Hemmung der Histondeacetylase (HDAC). Diese ist für die „Verpackung“ der DNA verantwortlich und reguliert somit die Expression von Genen. Arsentrioxid (Trisenox®) zeigte in ersten Studien als Monosubstanz eine Wirksamkeit bei etwa. 20 % der Patienten (Cave u.a. QT-Zeit Verlängerung) und wird derzeit in Kombination mit anderen Substanzen in klinischen Studien erprobt.

I 7.5 DNA-Methyltransferase Inhibitoren

Die Methylierung und damit Inaktivierung („Silencing“) von Genen (z.B. p15) scheint ein wichtiger pathognomonischer Faktor beim MDS zu sein. Sowohl 5-Azacytidin als auch 5-Aza-2'-Deoxycytidin (Decitabine) stehen als DNA-Methyltransferase Inhibitoren klinisch zur Verfügung. Beide Substanzen besitzen außerdem einen zytostatischen Effekt und scheinen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Effektivität vergleichbar zu sein. Insbesondere eine vermehrte Methylierung und damit Inaktivierung von p15, einem Inhibitor des Zellzyklus, scheint möglicherweise ein Prädiktor für das Ansprechen auf Decitabine zu sein ⁹. Erste placebokontrollierte Studien weisen auf ein besseres progressionsfreies Überleben der mit 5-Azacytidin Inhibitoren behandelten Patienten ¹⁰. 5-Azacytidin ist in den USA bereits als Vidaza® und Decitabine als Dacogen® zugelassen.

Dosierung:

5-Azacytidin 75 mg/m²/d s.c. über 7 Tage, Wiederholung aller 4 Wochen

Decitabine 3 x 15 mg/m²/d i.v. über 3 Tage, Wiederholung aller 6 Wochen

Die wichtigste Nebenwirkung ist eine dosis-abhängige Hämatoxizität insbesondere bei Decitabine.

I 7.6 Immunsuppressiva

Hintergrund ist die Erkenntnis, dass in einer Subgruppe von MDS Patienten monoklonale T-Zellen wesentlich für die Entwicklung der hämatopoetischen Insuffizienz verantwortlich sein sollen. Neben Cyclosporin A, wurde sowohl Antilymphozyten - und Antithymozytenglobulin eingesetzt. Die Ergebnisse sind uneinheitlich und zeigen, dass folgende Faktoren prädiktiv für das Ansprechen sind:

1. Jüngerer Alter
2. „Hypoplastische“ MDS,
3. kurze Krankheitsdauer
4. ausgeprägte Thrombopenie
5. normaler Karyotyp
6. Vorhandensein von HLA-DR15
7. gleichzeitiges Vorhandensein eines PNH Klons

Ansprechraten von ca. 20 % konnten mit Sirolimus erreicht werden, wobei häufig Nebenwirkungen beobachtet wurden (Stomatitis).

Da der Stellenwert derartiger therapeutischer Strategien nach wie vor nicht etabliert ist, sollten Patienten deshalb in laufende Therapiestudien eingebracht werden.

I 7.7 Imatinib mesylat (Glivec®)

Ist wirksam bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit CMML_{EOS}, die durch eine Translokation unter Einbeziehung der Region 5q33 (PDGFR β) charakterisiert sind.

I 7.8 Thalidomid und Derivative (IMiDs)

Thalidomid hemmt die Angiogenese, die insbesondere im Knochenmark von Patienten mit fortgeschrittenem MDS vermehrt beobachtet wird. Eine weitere Wirkung ist die Hemmung der TNF- α Bildung von Monozyten und Makrophagen, die pathognomonisch für die MDS ist. Thalidomid in einer Dosis von 100-400 mg/d ist in der Lage, bei etwa 40 % der Patienten ein Ansprechen zu erzielen. Häufig sind jedoch Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Obstipation und Neuropathie, die häufig eine Intoleranz der Substanz zur Folge haben. Thalidomid wird von Pharmion Inc. vertrieben, ist jedoch nicht für die Behandlung der MDS zugelassen.

Die Weiterentwicklung von Thalidomid hat zur Generierung von sogenannten immunmodulatorischen Derivaten (IMiDs) geführt. Die Wirkungsweise ist noch nicht vollständig verstanden, beinhaltet jedoch neben der Inhibierung von TNF- α , auch eine Aktivierung von T- und NK-Zellen als auch direkte pro-apoptische Signale. Erste Studien mit der oral verfügbaren Substanz CC5013 (Revlimid®, bisher nicht zugelassen, Stand 1.6.07) zeigten, dass insbesondere Patienten mit 5q-Syndrom profitierten. Bei 70% kam es zu

einem hämatologischen zytogenetisches Ansprechen. Die häufigste Nebenwirkung ist die Entwicklung von zum Teil ausgeprägten Zytopenien.

I 7.9 Inhibierung von TNF- α

Die wichtige Rolle von TNF- α bei den MDS hat zu Therapiestrategien geführt, die dessen Hemmung zum Ziele haben. Die Kombination von Pentoxyphyllin mit Dexamethason, Ciprofloxacin sowie dem Antioxidans Amifostin hat in einer Pilotstudie Ansprechraten bis 70% gezeigt¹¹.

Der lösliche TNF- α Rezeptor (Etanercept, Enbrel®) zeigte in mehreren Studien seine biologische Wirksamkeit bei einer kleinen Gruppe von MDS-Patienten, währenddessen für den anti-TNF α Antikörper (Infliximab, Remicade®) bisher kaum Daten vorliegen.

I 7.10 Weitere derzeit in Studien untersuchte Substanzen

1. Farnesyltransferaseinhibitoren (Inhibierung RAS-vermittelter Signale)
2. VEGF (vascular-endothelial growth factor receptor) – Inhibitoren (z.B. Bevacizumab)
3. Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Velcade®)
4. FLT3-Inhibitoren (z.B. PKC412)
5. Calcitriol

I 7.11 Chemotherapie

Die Indikation ist zumeist MDS mit Blastenvermehrung, wobei keine randomisierte Studie existiert, die einen Überlebensvorteil für mit Chemotherapie behandelte Substanzen zeigen konnten. Als Monosubstanzen stehen u.a. zur Verfügung:

1. Niedrig dosiertes Cytosin-Arabinosid (20mg/m² s.c.)
2. Melphalan (2mg/d)
3. Hydroxyharnstoff (CMML)

Die Kombinationschemotherapien nach dem klassischen 3+7 AML Schema (siehe AML) sind aufgrund des Alters der Patienten und der daraus resultierenden Toxizitäten nur bei einer kleinen Gruppe von MDS Patienten anwendbar. Etwa 50-60 % der Patienten erreichen eine komplette Remission. Es gibt bisher kein Therapieprotokoll, welches sich in randomisierten Studien als überlegen im Vergleich zu anderen erwiesen hat. Kombinationstherapien mit Topotecan scheinen mit einer niedrigen Mortalität bei vergleichbarer Wirksamkeit assoziiert zu sein. Patienten mit RAEB-2 < 60 Jahre werden z.T. innerhalb konventioneller AML-Studien behandelt (siehe Kompetenznetzwerk).

I 7.12 Transplantation

Die *autologe* Stammzelltransplantation kann bei jüngeren Patienten, die eine komplette Remission nach Induktionschemotherapie erreicht haben, zu z.T. längerfristigen Remissionen führen¹². Patienten, die sich für eine solche Therapie qualifizieren, sollten innerhalb von Studien behandelt werden.

Die *allogene* Stammzelltransplantation ist das derzeit einzige kurative Therapiekonzept für Patienten mit MDS. Aufgrund des zumeist fortgeschrittenen Lebensalters sowie der fehlenden Verfügbarkeit eines Spenders stellt diese jedoch zumeist keine Option dar. Mit der klassischen myeloablativen Konditionierung werden längerfristige krankheitsfreie Überlebensraten von 30-50% beschrieben. Die besten Ergebnisse wurden aus Seattle mit einer Kombination aus spiegeladaptiertem Busulfan und Cyclophosphamid bei Patienten bis 66 Jahre beschrieben¹³. Außerdem scheinen G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellen (PBSC) im Vergleich zu Knochenmark mit einem besseren Rezidiv-freien Überleben assoziiert zu sein.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind das Patientenalter und der IPSS. Eine retrospektive Analyse bei Patienten unter 60 Jahre mit einem HLA-identischen Geschwisterspender konnte zeigen, dass Patienten mit einem IPSS INT-2 und HIGH von einer sofortigen Transplantation profitieren, während bei den Niedrigrisiko MDS bis zum Progress gewartet werden kann¹⁴.

In den letzten Jahren sind zunehmend dosis-reduzierte Konditionierungen bzw. sogenannte „Minitransplantationen“ untersucht worden. Diese haben zum Ziel die insbesondere bei älteren Patienten bestehende sehr hohe behandlungsassoziierte Mortalität zu vermindern. Die Ergebnisse sind heterogen und zeigen längerfristige Remissionen bei 35-50% der Patienten. Es gibt bisher jedoch keine vergleichende bzw. randomisierte Studie zur Standardkonditionierung. Deshalb sollten sich für derartige Therapien qualifizierende Patienten in Studien eingebracht werden. In der EBMT gibt es derzeit 2 laufende randomisierte Studien, die u.a. den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) nach dosis-reduzierter Konditionierung als auch die Rolle einer Induktionschemotherapie vor SZT prospektiv untersuchen.

I 7.2 Wichtige Internetadressen

MDS Foundation: www.mds-foundation.org

Deutsches Kompetenznetzwerk MDS: www.kompetenznetz-leukaemia.de

European Society of Bone Marrow Transplantation (EBMT): www.ebmt.org

I 7.3 Literatur

- (1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51:189-199.
- (2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol.* 1994;87:746-754.
- (3) Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res.* 2000;24:983-992.
- (4) Fenaux P. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2001;73:429-437.

- (5) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
- (6) Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96:3671-3674.
- (7) Hellstrom-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*. 1997;99:344-351.
- (8) Kuendgen A, Strupp C, Aivado M et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood*. 2004;104:1266-1269.
- (9) Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C et al. Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood*. 2002;100:2957-2964.
- (10) 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*. 2002;20:2429-2440.
- (11) Raza A, Qawi H, Lisak L et al. Patients with myelodysplastic syndromes benefit from palliative therapy with amifostine, pentoxifylline, and ciprofloxacin with or without dexamethasone. *Blood*. 2000;95:1580-1587.
- (12) de Witte T, Suci S, Verhoef G et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood*. 2001;98:2326-2331.
- (13) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood*. 2000;95:1188-1194.
- (14) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-585.