

onkopedia

onkopedia leitlinien

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)	9
5.1 Therapieindikation	9
5.2 Supportive Therapie.....	10
5.3 Eisenchelatoren	11
5.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	11
5.5 Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)	12
5.6 Immunmodulatorische Substanzen.....	12
5.7 Immunsuppressive Therapie	12
6 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und IPSS HIGH)	13
6.1 Therapieindikation	13
6.2 Intensive Chemotherapie.....	13
6.3 Epigenetische Therapie	13
6.4 Nicht - intensive Chemotherapie.....	14
6.5 Allogene Stammzelltransplantation	15
6.6 Zusammenfassung	15
7 Literatur	15
8 Medikamentöse Therapie - Protokolle	17
9 Anschriften der Verfasser	17
10 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	18

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Stand: März 2011

Autoren: Wolf-K. Hofmann, Uwe Platzbecker, Ulrich Mahlknecht, Reinhard Stauder, Jacob Passweg, Ulrich Germing

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, auch nicht hämatologischer 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. Obligat ist außerdem die Festlegung, ob die Dysplasiezeichen nur eine Zellreihe betreffen oder 2 oder 3 Zellreihen betroffen sind. Mit Hilfe dieser Parameter kann dann eine Klassifizierung in eine der WHO Typen vorgenommen werden (Tabelle 4 und 5) [3, 4].

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.

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. Molekularbiologische Untersuchungen zum Nachweis von PDGFR-alpha/beta und bcr-abl sind zur Abgrenzung einer CMML von verschiedenen Formen der myeloproliferativen Syndrome erforderlich. Außerdem ist der Nachweis von JAK-2 Mutationen für die Klassifizierung von Belang. 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
toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR, etc.)	Anamnese

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der MDS

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-/Folsäurespiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese/Klinik/Splenomegalie
Akute Leukämien (speziell Erythroleukämie, FAB-M6)	Zytologie
Myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, OMF)	Histologie, Zytogenetik, Molekularbiologie
Haarzellenleukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung
Kongenitale dyserythropoietische Anämien (selten)	Molekularbiologie

Tabelle 2: Diagnostik

Peripheres Blut	Knochenmark
Blutbild	Zytologie mit Fe, POX, PAS, Esterase
Retikulozyten	Zytogenetik, ggf. mit FISH (Chromosomen 5,7,8)

Tabelle 2: Diagnostik

Differentialblutbild	Histologie
LDH	ggf. Immunphänotypisierung
Ferritin	JAK-2, bcr-abl, PDGFR-alpha/beta
Erythropoetin	
Folsäure	
Vitamin B12	
Ggf. HLA-Typisierung	

Tabelle 3: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

MDS-Subtyp	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD) RA refr. Anämie RN refr. Neutropenie RT 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 Erythropoese, ausschließlich Dyserythropoese

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)	<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	<1% Blasten, <1000/ μ l Mono	<5% Blasten

Tabelle 4: WHO-Klassifizierung myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien

Typ	Blut	Knochenmark
-----	------	-------------

Tabelle 4: WHO-Klassifizierung myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien

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
Chronische Myelomonozytäre Leukämie II (CMML II)	<20% Blasten Uni- oder Bizytopenie >1000/ μ l Monozyten/ μ l Auerstäbchen möglich	<20% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	Zytopenie(n), Thrombozyten >450.000/ μ l <1% Blasten	<5% Blasten, >15% Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, Dyplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK-2 Mutationen

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, Zellwerten und LDH [4]. Es stehen zwei validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können (IPSS, WPSS, Tabellen 5 und 6) [5-7]; 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. Aktuell wird anhand großer Datensätze aus internationalen Verbundanalysen der Einfluß chromosomaler

Veränderungen (im IPSS relativ niedrig gewichtet) im Verhältnis zur Anzahl der Knochenmarkblasten (im IPSS relativ hoch gewichtet) neu definiert [8].

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

Score - Wert					
	0	0,5	1	1,5	2
Blasten (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp*	günstig	intermediär	schlecht		
Zahl der Zytopenien**	0/1	2/3			

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

** *Hämoglobin <100 g/l, Neutrophile <1,8 x 10⁹/l, Thrombozyten <100 x 10⁹/l.*

Risiko-Score	Punkte
Low risk	0
Intermediate risk I	0,5 - 1
Intermediate risk II	1,5 - 2
High risk	> 2,5

Tabelle 7: Definition des WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)

Score - Wert				
	0	1	2	3
WHO Typ	RCUD / RARS / 5q-	RCMD	RAEB I	RAEB II

Tabelle 7: Definition des WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)

Karyotyp*	günstig	intermediär	schlecht	
Transfusionen**	nein	ja		

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

** *mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat alle 8 Wochen über 4 Monate*

Risiko-Score	Punkte
Very low risk	0
Low risk	1
Intermediate risk	2
High risk	3-4
Very high risk	5-6

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

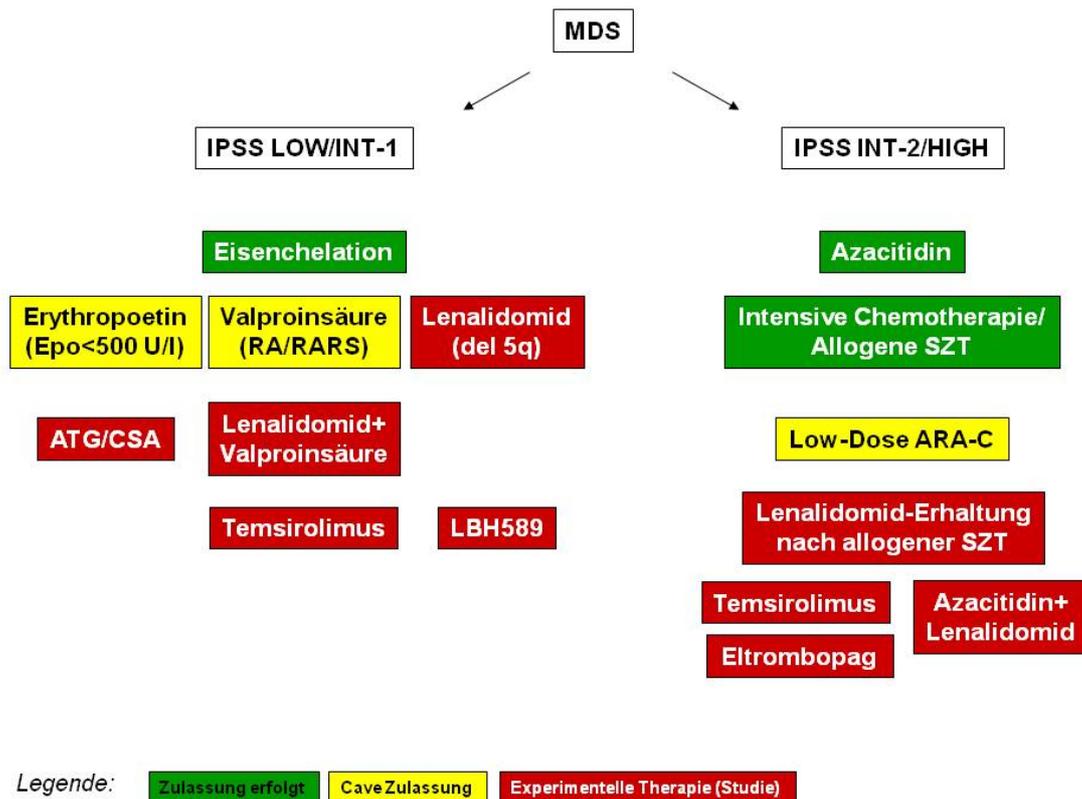
5.1 Therapieindikation

Bei einem kleinen Teil der MDS-Patienten ist 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 zur Fatigue, zu erhöhter Sturzhäufigkeit mit Frakturgefahr, zu verminderter Kognition, zu verminderter Lebensqualität und 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 bei Älteren im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen.

Abbildung 1: Therapieoptionen beim Myelodysplastischen Syndrom



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-Immunsierung). 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).

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) [9-11]. 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 in frühestens 5 Jahren zu erwarten.

5.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Für den Granulozyten-Kolonien 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 führt lediglich zu einem transienten Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten. Als Ausnahmeindikation ist nur die wiederholte komplizierte Infektion bei schwerer Neutropenie akzeptiert (Evidenzstärke III, Empfehlungsgrad C).

Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESS, 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 <200 (500) mIE/ml
 - geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 Ek in 8 Wochen)
- IPSS low-risk/INT-1 MDS

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Patienten erreicht werden (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [12].

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 Studien deuten darauf hin, daß bei ca. 50 % der Patienten mit Thrombozytenwerten unter 50.000 / μ l eine signifikante Verbesserung der Thrombopoese verbunden mit einer geringeren Inzidenz von Blutungsereignissen erzielt werden kann (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B).

5.5 Histon-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 50-100 μ g/l zur Dosisfindung notwendig sind. Die Therapie mit Valproinsäure stellt beim low-risk MDS, welches nicht für eine Therapie mit Wachstumsfaktoren oder immunmodulatorischen Substanzen in Frage kommt, eine mögliche Option dar [13]. Die Effektivität weiterer HDAC-Inhibitoren, z. B. LBH589, wird zur Zeit in klinischen Studien geprüft.

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 sowie einem medullären Blastenanteil von <5 % zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer kompletten Transfusionsunabhängigkeit sowie dem Nachweis einer zytogenetischen Remission (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [14].

Die minimale wirksame Dosis ist bis jetzt nicht definiert, Standardbehandlung ist 10 mg/Tag mit entsprechender Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl. Lenalidomid zeigt auch Aktivität bei Patienten mit MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5, die Ansprechraten liegen da bei 25-40 % (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B) [15].

Die Inhibition des mTOR-Signaltransduktionsweges ist eine weitere Option, das gestörte Proliferations- und Differenzierungsverhalten der Hämatopoese beim MDS zu beeinflussen. Entsprechende klinische Studien, z. B. mit Temsirolimus, werden zur Zeit bei allen Risikoformen des MDS durchgeführt.

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)
 - 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 und im Rahmen kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden [16].

Die genaue Selektion der Patienten für eine immunsuppressive Therapie mit Alemtuzumab führt zu einer Ansprechrate von etwa 80 % bei Niedrig-Risiko MDS, diese nebenwirkungsreiche Behandlung sollte jedoch gleichfalls ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum und im Rahmen kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B) [17].

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

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 [5, 7]. 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 5-Azacytidin als auch 5-Aza-deoxycytidine 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 5-Azacytidin bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenü-

ber einer alleinigen Supportivtherapie aufweisen [18, 19]. 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 5-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 5-Aza-deoxycytidine nachgewiesen werden. Eine weitere randomisierte Phase III Studie aus den USA konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die mit dieser Substanz behandelt worden waren, nachweisen, obwohl die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben unter der Therapie hier ebenfalls signifikant besser waren als unter bester supportiver Behandlung [20].

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 5-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 5-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 5-Azacytidin zu selektieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen und eine erfolgreiche Verlängerung des Gesamtüberlebens haben [21]. Die Therapie sollte bis zum Verlust des Ansprechens fortgesetzt werden (Evidenzstärke IV, Empfehlungsgrad D). Derzeitige Studien untersuchen den Stellenwert der Kombination von demethylierenden Substanzen mit Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren) bzw. Lenalidomid.

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 (2 mg/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. Daher 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 bis 70 Jahre zu erweitern. Trotzdem bleibt dieses Verfahren immer ein individuelles Vorgehen insbesondere bei Patienten > 60 Jahre. Jeder geeignete MDS Patient sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Evidenzstärke 4, Empfehlungsgrad D) [22].

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 5-Azacytidin erhalten. Bei Progress sollten Patienten, wenn möglich, in laufende klinische Studien eingeschlossen werden.

7 Literatur

1. Germing U, Strupp C, Kundgen A et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2004;89:905-910. PMID: 15339672
2. Haase D, Germing U, Schanz J et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110:4385-4395. DOI:10.1182/blood-2007-03-082404
3. 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.
4. 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.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088. PMID: 9058730
6. 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*. 2005;19:2223-2231. DOI: 10.1038/sj.leu.2403963
7. 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*. 2007;25:3503-3510. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696
 8. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 Patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the International Prognostic Scoring System. *J Clin Oncol*. 2011 (in press)
 9. Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload-a phase-II study. *Ann Hematol*. 2009;88:301-310. DOI: 10.1007/s00277-008-0588-3
 10. Porter J, Galanello R, Saglio G et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80:168-176. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00985.x
 11. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34:852-853. DOI:10.1016/j.leukres.2009.12.004
 12. 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*. 2009;114:2393-2400. DOI: 10.1182/blood-2009-03-211797
 13. Kündgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007;110:943-954. DOI 10.1002/cncr.22891
 14. List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355:1456-1465. PMID: 17021321
 15. 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*. 2008;111:86-93. DOI: 10.1182/blood-2007-01-068833
 16. 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*. 2011;29:303-309. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2686
 17. Sloand EM, Olnes MJ, shenoy A et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol*. 2010;28:5166-5173. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7010
 18. 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. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117
 19. 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 randomized, open-label- phase III study. *Lancet Oncology*. 2009;20:223-232. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8
20. Wijermans P, Suci S, Baila L et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups. *Blood*. 2008;112:90a, Abstract 226.
 21. 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*. 2011;117:403-411. DOI:10.1182/blood-2010-06-289280
 22. Deeg HJ. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;167-173. PMID: 16304376

8 Medikamentöse Therapie - Protokolle

MDS - medikamentöse Therapie

9 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf-K. Hofmann

III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68167 Mannheim
W.K.Hofmann@umm.de

Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Platzbecker

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstrasse 74
D-01307 Dresden
Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Ulrich Mahlke

Kplus Verbund - St. Lukas Klinik

Innere Medizin, Hämatologie & Internistische Onkologie
Schwanenstraße 132
D-42697 Solingen
mahlke@k-plus.de

Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Universitätsklinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)
Medizinische Universität
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck
Reinhard.Stauder@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

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

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstrasse 5
D-40225 Düsseldorf
Germing@med.uni-duesseldorf.de

10 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

Name	Anstellung / Führungsposition	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen
Hofmann	Land Baden-Württemberg Land Berlin (bis 2009)	-	-	-	Amgen, Celgene, Novartis	Amgen, Celgene, Novartis	-
Germing	Universitätsklinikum Düsseldorf	-	-	-	Amgen, Celgene, Glaxo Smith Kline	Amgen, Celgene, Novartis	-
Mahlknecht	Universität des Saarlandes	Amgen,Celgene, Merck Sharp & Dohme	-	-	Amgen, Celgene, Novartis, S&K	Celgene, Novartis, Willmar Schwabe	Boehringer Ingelheim, Celgene, Genzyme
Platzbecker	Universitätsklinikum Dresden	Amgen, Celgene, Novartis, GSK	-	-	-	-	-