

Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
3.1 Vorbeugung	5
3.2 Früherkennung und Frühformen	5
4 Klinisches Bild	6
5 Diagnose	7
5.1 Diagnose-Kriterien	7
5.2 Diagnostik	7
5.3 Klassifikation	7
5.4 Prognostische Faktoren	9
5.4.1 Risikostratifizierung	10
5.4.1.1 IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)	10
5.4.1.2 IPSS-M (International Prognostic Scoring System-Molecular)	10
5.5 Monitoring des Krankheitsverlaufes	11
5.6 Differenzialdiagnosen	12
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.2 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS-R VERY LOW, LOW und INT)	13
6.2.1 Therapieindikation (Niedrigrisiko-MDS)	13
6.2.2 Supportive Therapie	14
6.2.3 Eisenchelatoren	14
6.2.4 Hämatopoetische Wachstums- und Differenzierungsfaktoren	14
6.2.5 Immunmodulatorische und anti-inflammatorische Substanzen	16
6.2.6 Immunsuppressive Therapie	16
6.3 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS-R HIGH und VERY-HIGH)	16
6.3.1 Therapieindikation (Hochrisiko-MDS)	17
6.3.2 Intensive Chemotherapie	17
6.3.3 Epigenetische Therapie	17
6.3.4 Nicht-intensive Chemotherapie	18
6.3.5 Allogene Stammzelltransplantation	18
7 Rehabilitation	19
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	19

9 Literatur	19
11 Therapieprotokolle	21
13 Zulassungsstatus	21
14 Links.....	21
15 Anschriften der Verfasser	22
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	23

Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome)

ICD-10: D46.-

Stand: Februar 2023

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Wolf-Karsten Hofmann, Uwe Platzbecker, Katharina Götze, Detlef Haase, Felicitas Thol, Reinhard Stauder, Jakob Passweg, Ulrich Germing

1 Zusammenfassung

Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zyto-histo-morphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik und der Molekulargenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risiko-Scores wie der IPSS-R und der IPSS-M erlauben eine Abschätzung der Prognose der Patientinnen und Patienten (Pat.) hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie. Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Pat. einerseits, sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten und limitierten Remissionsdauern der konventionellen Therapieansätze andererseits, stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von Patientinnen und Patienten mit MDS dar.

Die Behandlung sollte immer auf den individuellen Fall abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Das kurative Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation stellt trotz vielfältiger Weiterentwicklungen und Erfolgen im Transplantationsbereich bei Pat. im Alter über 70 Jahre nur für ausgewählte Fälle eine praktikable Behandlungsoption dar. Therapiegrundlage ist die supportive Therapie vor allem mit der Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und ggf. erforderlicher Eisenchelation. Für Pat. mit fortgeschrittenen MDS, welche für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, stellen hypomethylierende Substanzen eine wirksame und verträgliche Therapie dar, die ambulant durchführbar ist. Da es in der Therapie der MDS nur wenige etablierte Medikamente gibt, stehen vielen Pat. potentiell wirksame Substanzen, wie zum Beispiel TPO-R Agonisten und Venetoclax, nur im Rahmen von klinischen Studien oder im Off-label-Status nach individueller Kostenübernahmezusage der jeweiligen Kostenträger zur Verfügung.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

MyeloDysplaStische Neoplasien (MDS, seit der WHO-Klassifikation 2022 wird der Begriff „Myelodysplastische Neoplasien“ verwendet [1], allerdings die Abkürzung „MDS“ beibehalten) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoetischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) gekennzeichnet sind. 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 eine Bi- oder Panzytopenie. Das Knochenmark ist oft normo- oder hyperzellulär, in ca. 10

% der Fälle hypozellulär. Diagnostisch wegweisend sind Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen, wobei mindestens 10 % der Zellen einer Reihe eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen müssen.

2.2 Epidemiologie

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [2]. Im Alter über 70 Jahre steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der MDS stellt einen komplexen Vorgang dar, bei dem eine schrittweise Akkumulation von genomischen Schäden (DNA Mutationen) und epigenetischen Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen als ursächlich angenommen wird. Es wird vermutet, dass dies im Verlauf zu einer Selektion von malignen Stammzellen führt, die das Knochenmark mit ihren Progenitorzellen zunehmend klonal besiedeln und die gesunde Hämatopoese dabei verdrängen. Im letzten Jahrzehnt wurden durch die Verfügbarkeit von molekularen Hochdurchsatzmethoden zahlreiche neue molekulare Läsionen identifiziert, die bei MDS rekurrent aber nicht exklusiv vorkommen. Neben chromosomalen Veränderungen bei ca. 50 % der MDS handelt es sich hauptsächlich um Punktmutationen in Genen des Splicingapparats (z. B. *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*, *PRPF8*), von Regulatoren epigenetischer Modifikationen (z. B. *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *WT1*), von Transkriptionsfaktoren (z. B. *RUNX1*, *TP53*, *ETV6*, *GATA2*, *BCOR*, *BCORL1*, *CUX1*), des Cohesin Komplexes (*STAG2*, *RAD21*, *SMC3*), des RAS-Signalweges (*PTPN11*, *NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL*), von Zytokin Rezeptoren und Tyrosinkinase (*CSF3R*, *FLT3*, *KIT*, *MPL*) und anderen [3]. In ca. 95 % aller MDS Patienten lässt sich mindestens eine der bislang bekannten rekurrenten Mutationen und/oder Karyotypveränderungen nachweisen.

Neben Veränderungen in den hämatopoetischen Stammzellen wurden in den letzten Jahren Störungen in der Knochenmarkmikroumgebung (Nische) identifiziert. Initiale experimentelle Arbeiten konnten zeigen, dass alleinige genetische Schäden im Bereich des Knochenmarkstromas ausreichend sein können, einen MDS-Phänotyp zu erzeugen. In Xenotransplantationsversuchen von primären MDS-Zellen in immundefizienten Mäusen konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass hämatopoetische Zellen aus MDS-Pat. auf die Unterstützung des Knochenmarkstromas zur Aufrechterhaltung der Erkrankung angewiesen sind. Hierbei übt die erkrankte MDS-Hämatopoese offenbar einen instruktiven Effekt auf die Knochenmarksnische aus, die wiederum günstige Wachstumsbedingungen für die MDS-Zellen schafft [4].

2.4 Risikofaktoren

Mehrere Einzelfaktoren, die allein oder in Kombination die Entwicklung der MDS begünstigen können, sind bekannt und werden im Folgenden kurz beschrieben. Ätiologisch werden primäre Formen der MDS von den therapieassoziierten Formen unterschieden.

Bei den sekundären Erkrankungen treten die Veränderungen der Blutbildung bei Pat. nach vorangegangener Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie auf. Insbesondere die Behandlung mit Alkylantien in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie (z. B. bei Lymphomen, Mamma-Ca) ist mit dem Risiko des Auftretens von MDS als Zweitneoplasie verbunden. Die Latenzzeit für das Auftreten der MDS beträgt in diesen Fällen durchschnittlich 2-6 Jahre.

Eine besondere Form der MDS ist die Erkrankung nach langjähriger Exposition der Betroffenen gegenüber benzolhaltigen Stoffen oder anderen organischen Lösungsmitteln. Als typische Berufsgruppen sind ehemalige Tankstellenbedienstete, Maler und Lackierer sowie Bedienstete

von Flughäfen (Betankung von Flugzeugen mit Kerosin) betroffen. Voraussetzung für die Anerkennung als Berufskrankheit ist in diesen Fällen eine lange andauernde (i. d. R. 10-20 Jahre) Exposition gegenüber den genannten Chemikalien.

Im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Leukämien nach Strahlenbelastung (Atombombenabwürfe in Japan 1945, Reaktorunfall in Tschernobyl 1986) wurden auch vermehrt myeloische Neoplasien, die im Verlauf schnell in eine akute Leukämie übergingen, beobachtet. Diese Erfahrungen lassen vermuten, dass eine hohe radioaktive Strahlenbelastung Veränderungen in der Hämatopoese bewirkt, die zur Entwicklung von MDS führen können.

Erkrankungen, die ohne Hinweise auf die dargestellten Faktoren auftreten, werden als primäre MDS bezeichnet. Dabei wurden in den letzten Jahren Keimbahnmutationen identifiziert, die mit einem familiären Risiko für MDS bzw. AML verbunden sind. Da das Erkrankungsalter auch bei einigen Keimbahnmutationen um die 60-70 Jahre liegen kann (z.B. DDX41-Mutation), ist hier die Familienanamnese bedeutsam.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Durch die fehlenden eindeutigen Zusammenhänge zwischen bestimmten pathogenen Noxen und der Entwicklung von MDS sind keine wirksamen Vorbeugungsmaßnahmen empfohlen. Die Einhaltung arbeitsschutzrechtlicher Bestimmungen beim Umgang mit Chemikalien und radioaktiver Strahlung können als Teil einer Primärprophylaxe gesehen werden.

3.2 Früherkennung und Frühformen

Potentielle Frühformen von MDS werden in Abhängigkeit des Vorliegens von Zytopenien und zytogenetischen oder molekularen Veränderungen klassifiziert (Tabelle 1) [1, 5]. Diesen Subgruppen ist gemeinsam, dass sie die Kriterien der MDS (noch) nicht erfüllen.

Das **ICUS** (idiopathic cytopenia of undetermined significance) imponiert durch die Zytopenie und ist definiert durch das Fehlen von molekularen oder zytogenetischen Aberrationen.

Beim **IDUS** (idiopathic dysplasia undetermined significance) lassen sich lediglich dysplastische Veränderungen im Knochenmark nachweisen.

Beim **CHIP** (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) lassen sich molekulare Mutationen nachweisen, wobei vor allem DNMT3A, TET2, ASXL1 und Splicingfaktoren betroffen sind [6, 7]. Es liegt jedoch keine Zytopenie vor. Per se handelt es sich um benigne Veränderungen, die man vor allem bei älteren Menschen findet. Die klinische Bedeutung liegt darin, dass das Risiko zur Entwicklung eines manifesten MDS oder einer anderen malignen hämatologischen Erkrankung signifikant erhöht ist. Auch ist die Mortalität gegenüber Referenzpopulationen signifikant gesteigert, wobei nicht-hämatologische Ursachen wie kardio-vaskuläre Komplikationen nachgewiesen wurden.

Beim **CCUS** (clonal cytopenia of undetermined significance) liegt neben den molekularen Aberrationen auch eine Zytopenie vor. Das CCUS wurde in der WHO- und in der ICC-Klassifikation als neue Entität definiert [1, 5]. Im klinischen Alltag sollte man daher diese Krankheitsbilder klassifizieren und auch hämatologisch weiterbetreuen. Je nach Krankheitsausprägung und Verlauf werden, vor allem beim Vorliegen von molekularen Mutationen, Kontrolluntersuchungen etwa alle 3-6 Monate empfohlen.

Tabelle 1: Klassifikation von Frühformen der MDS

					MDS		
	ICUS ¹	CCUS ²	IDUS ³	CHIP ⁴	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	
Zytopenien ⁵	+	+	-	-	+	+	
Dysplasien	-	-	+	-	+	+	
KM-Blasten	<5 %	<5 %	<5 %	<5 %	<5 %	≥5 %	
Zytogenetische Veränderungen	±	-	±	±	+	++	
Molekulargenetische Veränderungen	-	+	-	+	+	+++	
Bemerkung	Zytopenie		Keine Zytopenie		Gemäß WHO-Klassifikation		

Legende:

¹ idiopathic cytopenia of undetermined significance

² clonal cytopenia of undetermined significance

³ idiopathic dysplasia undetermined significance

⁴ clonal hematopoiesis of indeterminate potential

⁵ Hämoglobin <12 g/dl; absolute Neutrophilenzahl <1,8 /nl; Thrombozytenzahl <150 /nl

4 Klinisches Bild

Die häufigste Erstmanifestation bei MDS ist die Anämie (in ca. 70-80%), die oft bei einer Routineuntersuchung (Blutbildkontrolle vor geplanter Operation, Kontrolle beim Hausarzt) auffällt [7]. Die Anämie führt bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität und des Aktivitäts-Status und macht oft die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) notwendig. Bei einem Teil der Pat. zeigen sich die typischen Symptome der Anämie wie Dyspnoe, insbesondere bei Belastung, allgemeine körperliche Schwäche, Herzrasen und Kopfschmerzen. Symptome einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung können verstärkt werden. Wenn sich die Anämie rasch entwickelt, kann es zu Sehstörungen bzw. Verwirrungszuständen kommen. Zu den klinischen Befunden gehören die Blässe der Schleimhäute (Hämoglobin (Hb) meist unter 10 g/dl) und des Nagelbettes (Hb meist unter 8 g/dl). Nicht selten werden unspezifische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, gastrointestinale Symptome und Fatigue geschildert, das Ausmaß dieser Beschwerden korreliert allerdings oft nicht mit dem Hb-Wert. Etwa jeder dritte Pat. berichtet bei Erstdiagnose des MDS von wiederkehrenden Infektionen, besonders des Bronchialsystems oder der Haut, welche durch die Neutropenie bzw. die Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten bedingt sind.

Trotz eines Anteils von etwa 50% der Pat., die bei Erstdiagnose eine Thrombozytopenie aufweisen, sind initiale Blutungskomplikationen selten. Man beobachtet dann Petechien, Zahnfleischbluten oder Hämatome nach Bagatelltraumen. Bei 10% der Fälle von MDS manifestiert sich die Erkrankung mit einer schweren Blutung, zum Beispiel des Gastrointestinaltraktes, im Bereich der ableitenden Harnwege, in der Retina oder im Zentralnervensystem.

Selten sind die MDS mit Hautsymptomen verbunden, dann aber insbesondere mit einer akuten neutrophilen Dermatitis (Sweet-Syndrom). Bei CMML werden gelegentlich Hautinfiltrationen durch myelomonozytäre Zellen gesehen. Auto-immunologische Manifestationen wie eine Arthritis, Osteochondritis oder eine Vaskulitis (Sweet-Syndrom) finden sich in einem kleineren Teil der Pat. mit MDS, häufiger mit CMML, und deuten auf mögliche Autoimmunphänomene hin.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Zur MDS-Diagnostik gehören nach Ausschluss zahlreicher Differenzialdiagnosen (siehe Kapitel 5.6) die Anfertigung eines Blutbildes, Differenzialblutbildes und eine Knochenmarkuntersuchung (siehe Kapitel 5.2).

5.2 Diagnostik

Die erforderliche Diagnostik ist in [Tabelle 2](#) dargestellt. Im Mittelpunkt steht die Zytomorphologie des Blutes und des Knochenmarkes einschließlich Eisenfärbung. (Beispiele in eLCH - eLearning Curriculum Hämatologie für die Knochenmarkzytologie mittels virtueller Mikroskopie; <https://ehaematology.com/>). Zytomorphologisch sollte eine möglichst exakte Bestimmung des peripheren und medullären Blastenanteils erfolgen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des IPSS-R [8] ist eine exakte Angabe des medullären Blastenanteils auch unter prognostischen Gesichtspunkten nötig (0-2% vs. 3-4% vs. 5-9% vs. 10-19%). Obligat ist außerdem die Festlegung, ob die Dysplasiezeichen nur eine Zellreihe betreffen oder ob 2 oder 3 Zellreihen beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieser Parameter kann dann eine Klassifizierung in einen der WHO-Typen vorgenommen werden [1]. Neben der Zytologie ist auch die Histologie obligat, weil sie den Organisationsgrad der Hämatopoese im Sinne der Knochenmarkarchitektur sowie die Knochenmarkzellularität und die Fibrose beurteilen lässt.

Tabelle 2: Diagnostik

Peripheres Blut	Knochenmark
Blutbild	Zytologie mit Eisenfärbung
Retikulozyten	Zytogenetik, ggf. mit FISH (Chromosomen 5, 7, 8, ggf. weitere) 25 Metaphasen
Differenzialblutbild	Histologie
Serum-LDH	Immunphänotypisierung (nicht obligat)
Serumferritin	Mutationsanalyse diagnostisch SF3B1 und TP53; auch weitere Hochrisikomutationen prognostisch sinnvoll (siehe IPSS-M, Kapitel 5.4.1.2)
Erythropoetinspiegel im Serum	
Folsäure, Vitamin B12 im Serum	
Blutgruppe	
Ggf. HLA-Typisierung und CMV-Status	

Einen zunehmenden Stellenwert erlangt die Immunphänotypisierung als Hilfsmittel zum Abschätzen des Blastenanteils und zur Darstellung von Dysplasiezeichen. Allerdings darf die Validität dieser Methode in der Routine nicht überschätzt werden. In der klinischen Praxis dient die Immunphänotypisierung insbesondere zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen.

5.3 Klassifikation

Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt ([Tabelle 3](#)). 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%. Der bis 2022 alleinig anwendbare Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Patienten mit bis zu 30% Blasten [8]. Für eine klare Diagnosestellung und Therapieentscheidung beim MDS ist eine

Chromosomenanalyse und ein Screening auf somatische Mutationen unerlässlich, weil nur damit die Prognose des Patienten so gut als möglich bestimmt werden kann.

Den Vorschlägen der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2022 liegt ein neues Prinzip zugrunde, nämlich die Einteilung der MDS in morphologisch definierte und genetisch definierte Typen [1]. Zudem wurden drei neue MDS-Typen erstmals als eigenständige Entitäten definiert. Andere Typen wurden unverändert aus den alten WHO-Klassifikationen übernommen. Periphere Zellzahlen haben nun weniger Gewicht in der Klassifikation.

Tabelle 3: Klassifikation der MDS nach den Vorschlägen der WHO 2022 [1]

	Blastenanteil	Zytogenetik	Mutationen
Genetisch definierte MDS			
MDS mit niedrigen Blasten und isolierter Deletion (5q)	<5 % KM <2 % Blut	Deletion (5q) isoliert oder mit 1 anderen Anomalie außer Monosomie 7 oder Deletion (7q)	<i>SF3B1</i> , <i>TP53</i> möglich 2 Subtypen a) MDS del(5q) mit monoallelischer <i>TP53</i> Mutation b) MDS del(5q) mit <i>SF3B1</i> Mutation
MDS mit niedrigen Blasten und <i>SF3B1</i> Mutation ¹	<5 % KM <2 % Blut	Keine Deletion (5q), keine Monosomie 7, kein komplex aberranter Karyotyp	<i>SF3B1</i>
MDS mit bi-allelischer <i>TP53</i> Inaktivierung	jeglicher	Typischerweise hoch komplex aberrant mit >3 Aberrationen	2 oder mehr <i>TP53</i> Mutationen oder 1 Mutation + Verlust der Kopienzahl von <i>TP53</i> ⁵
Morphologisch definierte MDS²			
<u>MDS mit niedrigen Blasten</u>			
MDS mit niedrigen Blasten ³	<5% KM <2% Blut		
MDS, hypoplastisch ⁴	<5% KM <2% Blut		
<u>MDS mit erhöhten Blasten</u>			
MDS mit erhöhten Blasten -1	5-9% KM, und/oder 2-4% Blut		
MDS mit erhöhten Blasten -2	10-19% KM und/oder 5-19% Blut		
MDS mit Fibrose	5-19% KM, und/oder 5-19% Blut		

Legende:

¹ Nachweis von $\geq 15\%$ Ringsideroblasten kann den Nachweis einer *SF3B1*-Mutation ersetzen

² $\geq 10\%$ Dysplasiezeichen in mind. einer Zelllinie

³ 2 Typen: MDS mit niedrigen Blasten und single lineage dysplasia (MDS-0-SLD); MDS mit niedrigen Blasten und multi lineage dysplasia (MDS-0-MLD)

⁴ $\leq 25\%$ histologische Knochenmarkzellularität, altersadaptiert

⁵ Kopienzahlverlust entweder zytogenetisch (durch Bänderungsanalyse oder FISH darstellbare 17p-Deletion) oder Kopienzahl-neutraler Verlust der Heterozygotie (darstellbar mittels Array-Analysen oder spez. NGS-Verfahren). Bei einer VAF von 50% oder höher besteht ebenfalls eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine bi-allelische *TP53*-Inaktivierung.

In der Gruppe der morphologisch definierten MDS sind zwei gänzlich neue Typen definiert worden, bei denen bislang keine Assoziation mit genetischen Charakteristika bekannt sind. Beide Entitäten können nur mittels ergänzender histomorphologischer Knochenmarkbeurteilung diagnostiziert werden. Bei den MDS mit Fibrose liegen eine Markfibrose Grad 2-3 und eine Vermehrung der Blasten vor. Die hypoplastischen MDS sind durch eine Knochenmarkzellularität von (altersadaptiert) 25% gekennzeichnet und haben keine Blastenvermehrung. Die Abschätzung

der Knochenmarkzellularität gelingt verlässlicher mit der Histologie als mit der Ausstrichzytologie, daher ist nun vor dem Hintergrund dieser beiden neuen Entitäten bei Diagnosestellung eine histologische Beurteilung des Knochenmarks obligat. Die Gruppe der MDS ohne Blastenvermehrung wurde, eingeteilt in Einliniendysplasien und Mehrliniendysplasien (MDS SLD vs. MDS MLD), unverändert von den älteren WHO-Klassifikationen übernommen. Auch die MDS mit Blastenvermehrung blieben gleich, nur dass aus EB1 und EB2 nun IB1 und IB2 wurde, da der Begriff „Excess“ durch „Increased“ ersetzt wurde.

Verfeinert wurde die Definition der MDS del(5q), da nun im Falle des Vorliegens einer bi-alleli-schen *TP53*-Mutation dieses zur Einteilung in eine prognostisch ungünstigere Subgruppe führt. Eine mono-allelische *TP53*-Mutation ist jedoch mit dieser Subgruppe (MDS del(5q)) vereinbar. Zudem wurde eine Hierarchie der genetischen Alterationen vereinbart, da der Nachweis einer del(5q) dem Nachweis einer *SF3B1*-Mutation übergeordnet wurde und somit Patienten mit MDS del(5q) und Nachweis einer *SF3B1*-Mutation nicht zu einer Einordnung in die Gruppe der MDS mit *SF3B1*-Mutation führt. Dies erfolgte vor dem Hintergrund von Registerdaten, die gezeigt hatten, dass bei Patienten mit MDS del(5q) mit oder ohne Nachweis von Ringsideroblasten weder der klinische noch therapeutische Verlauf der Patienten distinkt war. Hingegen zeigten Patienten mit *SF3B1*-Mutation und 5q-Deletion eine deutlich ungünstigere Prognose als Patienten mit *SF3B1*-Mutation und intakten Chromosomen 5.

Eine ähnliche Klassifikation hat eine Internationale Consensus Gruppe (ICC) erarbeitet, die sich bezüglich der MDS nur unwesentlich von den Vorschlägen der WHO unterscheidet. Die Gruppe der MDS mit erhöhten Blasten Typ 2 (Knochenmarkblasten >9 %) wird allerdings als MDS/AML-Kategorie bezeichnet. Die MDS mit erhöhten Blasten Typ 2 haben im Vergleich mit den MDS mit erhöhten Blasten Typ 1 (Knochenmarkblasten <10 %) einen ungünstigeren Verlauf [5].

Die genomische Landschaft MDS ist heterogen und komplex mit zytogenetischen und molekularen Komponenten von diagnostischer und prognostischer Relevanz. Chromosomenanomalien können isoliert oder in Begleitung weiterer Karyotypveränderungen auftreten. Gleiches gilt analog für Genmutationen. Chromosomale und molekulare Anomalien treten häufig miteinander kombiniert auf. In der IPSS-M-Kohorte (n=2.957) konnten 3.186 zytogenetische Veränderungen in 41% der Patienten und 9.254 onkogene Mutationen in 121 Genen in 90% der Patienten nachgewiesen werden. 94% der Patienten hatten mindestens 1 Anomalie (Median 4). 53% hatten ausschließlich molekulare Mutationen, 4% ausschließlich Karyotypveränderungen und 37% beides.

Zu den beim MDS am häufigsten mutierten Genen [9] zählen *TET2* (30%), *ASXL1* (27%), *SF3B1* (26%), *DNMT3A* (17%), *SRSF2* (16%), *RUNX1* (13%), *TP53* (12%), *STAG2* und *U2AF1* (je 9%), *EZH2*, *ZRSR2* und *BCOR* (je 7-8%), *CBL* (6%), *IDH2* (5%), *NRAS*, *CUX1*, *SETBP1*, *PHF6* und *NF1* (je 4%), *DDX41*, *KRAS*, *MLL/KMT2A*, *IDH1* und *JAK2* (je 2-3%).

5.4 Prognostische Faktoren

Zur Abschätzung der Prognose können neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter herangezogen werden. Die wichtigsten Prognoseparameter sind der medulläre Blastenanteil, zytogenetische und molekulargenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und Serum-LDH [10, 11].

5.4.1 Risikostratifizierung

5.4.1.1 IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

Der IPSS-R [8] stellt nach wie vor ein wichtiges validiertes Prognosesystem dar, welches zur Abschätzung des individuellen Risikos des jeweiligen Falles Anwendung finden kann (Tabelle 4). Hierzu ist die Verfügbarkeit der zytogenetischen Analyse von hämatopoetischen Progenitorzellen (Knochenmark) des Patienten/der Patientin erforderlich.

Tabelle 4: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised) [8]

Score-Punkte							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	A	-	B	-	C	D	E
KM-Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile Granulozyten (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-
Risiko-Score				Punkte			
Very Low risk:				≤1,5			
Low risk:				2-3			
Intermediate risk				3,5-4,5			
High risk				5-6			
Very High risk				>6			

Legende:

A: Sehr gut (-Y, del(11q))

B: Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7)

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)

Eine standardisierte und multizentrische Analyse von 359 Patienten mit MDS und komplexem Karyotyp konnte zeigen, dass innerhalb der Hoch-Risiko-Patienten mit zusätzlicher *TP53*-Mutation (55% der Patienten) ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben zeigen [12]. (Damit wurde erstmals auch ein molekularer Parameter als Risikofaktor definiert).

5.4.1.2 IPSS-M (International Prognostic Scoring System-Molecular)

Mit dem IPSS-molekular (IPSS-M) steht nun ein Prognosescore zur Verfügung, der umfänglich die Bedeutung von somatischen Mutationen berücksichtigt [13]. Der IPSS-M implementiert folgende gewichtete Parameter: medullärer Blastenanteil, Thrombozytenzahl, Hb, zytogenetische Risikokategorie gemäß IPSS-R, 17 molekulargenetische Variablen in 16 Genen sowie die Anzahl mutierter Gene aus einer Gruppe weiterer 15 Gene. Somit wird der Mutationsstatus von insgesamt 31 Genen einbezogen. Der Score ist Web-basiert zu errechnen (<https://mds-risk-model.com>) und identifiziert 6 Risikogruppen, die sich in Bezug auf die zu erwartende mediane Überlebenswahrscheinlichkeit und das Transformationsrisiko wesentlich voneinander unterscheiden. Der IPSS-M ist so konstruiert, dass er mittels des o. g. Links für den Benutzer trotz der Komplexität sehr komfortabel anwendbar ist und auch bei Fehlen einzelner Parameter funktioniert. Im Vergleich zum IPSS-R werden im IPSS-M 46% der Patienten restratifiziert, was eine

signifikante Verbesserung der prognostischen Vorhersagepräzision darstellt. Der IPSS-M ist auch bei sekundären und therapieassoziierten MDS anwendbar (Tabelle 5).

Tabelle 5: Prognosegruppen bei Anwendung des IPSS-M (International Prognostic Scoring System-Molecular)

IPSS-M Risikogruppe	Very Low	Low	Mod. Low	Mod. High	High	Very High
Risiko-Score	≤-1,5	>-1,5 bis -0,5	>-0,5 bis 0	>0 bis 0,5	>0,5 bis 1,5	>1,5
LFS (Jahre, Median)	10	6	4	2	1	0,7
OAS (Jahre, Median)	11	6	5	3	2	1
AML-Transformation (%)						
-nach 1 Jahr	0	2	5	10	14	28
-nach 2 Jahren	1	3	9	14	21	39
-nach 3 Jahren	3	5	11	19	29	43

Für die Stratifizierung von MDS-Patienten in Niedrigrisiko- bzw. Hochrisiko-Patienten mit Hinblick auf die erforderliche Therapieentscheidung (siehe Kapitel 6) ist bis zur vollständigen klinischen und validierten Etablierung des IPSS-M der IPSS-R weiterhin ein verlässlicher prognostischer Score, welcher Anwendung findet.

5.5 Monitoring des Krankheitsverlaufes

MDS sind dynamische Erkrankungen. Sämtliche relevanten Parameter wie Blutbild, Knochenmarkmorphologie, Zytogenetik und Molekulargenetik verändern sich sowohl im natürlichen als auch im durch eine Therapie beeinflussten Erkrankungsverlauf, was zu relevanten Konsequenzen für die Therapiestrategie bis hin zur Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation oder aber zu einem bewussten Therapieverzicht bzw. Therapieabbruch führen kann. So ist bei longitudinalen Untersuchungen bei bis zu 30% der Pat. mit einer Karyotypevolution und bei bis zu 70% mit einer molekularen Evolution zu rechnen, die die Risikostratifikation massiv beeinflussen können und per se ein ungünstiges Prognosekriterium darstellen. Es ist offensichtlich, dass diese Daten Eingang in ein lege artis durchgeführtes klinisches Management mit der Durchführung sequenzieller Analysen finden müssen, insbesondere, wenn im individuellen Fall zu erwarten ist, dass sich eine Risikostratifikation verändern kann und sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben. Zu den besonders relevanten Analysen zählen hier die Knochenmarkzytologie, die Zytogenetik und die Molekulargenetik und bei Vorliegen einer Myelofibrose auch die Histologie. Es hat sich erwiesen, dass die Strategie, erst bei signifikanten BB-Veränderungen diese Diagnostik zu veranlassen, dazu führt, dass eine Progression häufig zu spät erfasst wird, um noch zielführend therapeutisch reagieren zu können. Andererseits konnte der Wert sequenzieller genetischer Analysen für das Therapiemonitoring in klinischen Studien gezeigt werden. Deshalb ist eine prospektiv konzipierte diagnostische Strategie zu empfehlen, wenn dies klinische Konsequenzen hätte (Tabelle 6).

Tabelle 6: Empfohlene Sequenzen diagnostischer Maßnahmen im Erkrankungsverlauf bei MDS

Verfahren	Material	Intervall
Zytomorphologie	Knochenmark (KM)	alle 12 Monate
Zytogenetik	KM	alle 12 Monate
FISH (Panel) Analyse	KM	alle 12 Monate
Die Bestimmung von molekularen Hochrisikomutationen (wie z.B. <i>TP53</i> , <i>ASXL1</i> und anderen) ist sinnvoll, um die Risikostratifikation und infolge auch die Therapiesteuerung gemäß des neuen molekularen Scores (IPSS-M) durchzuführen.	KM und peripheres Blut	alle 12 Monate
Follow-up distinkter Mutationen	peripheres Blut	alle 3-6 Monate

5.6 Differenzialdiagnosen

Tabelle 7: Differenzialdiagnosen der MDS

Differenzialdiagnose	Diagnostisches Verfahren
Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell-Aplasia (PRCA)	Histologie, Zytologie
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 B ₁₂ -/Folsäurespiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese, Klinik, Splenomegalie
Akute Leukämien (speziell Erythroleukämie)	Zytologie
Myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, PMF)	Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik
Haarzellenleukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung, ggf. Molekulargenetik
Kongenitale dyserythropoetische Anämien (selten)	Molekulargenetik

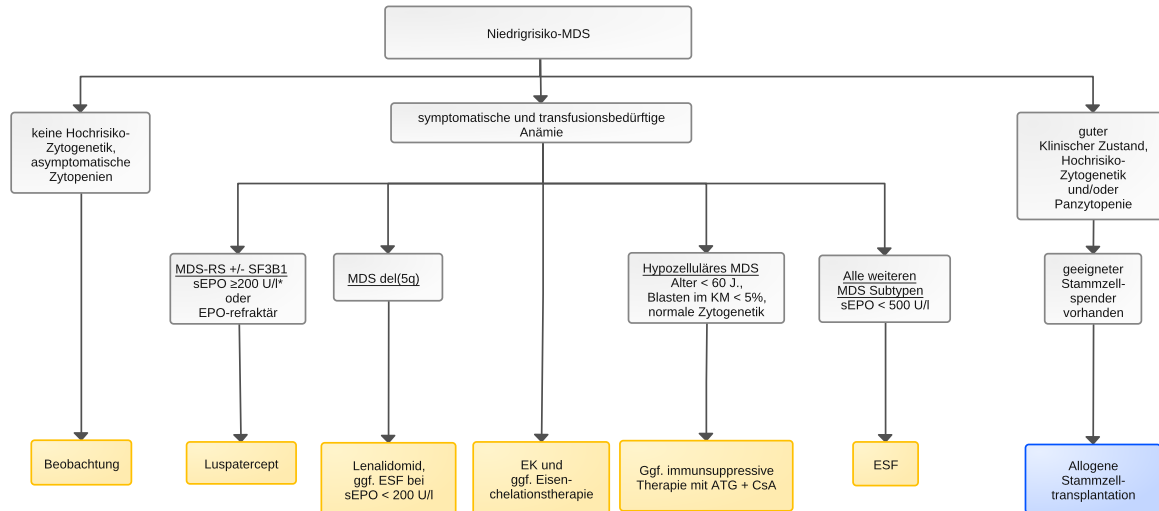
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Algorithmen für die Therapie von Patienten mit Myelodysplastischer Neoplasien sind in [Abbildung 1](#) und [Abbildung 3](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Pat. im Rahmen von Studien behandelt werden.

6.2 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS-R VERY LOW, LOW und INT)

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko)



Legende:

— palliativ, — kurativ.

MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum; ATG: Antithymozytenglobulin, CsA: Cyclosporin. ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

6.2.1 Therapieindikation (Niedrigrisiko-MDS)

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

Wenn Therapiebedürftigkeit besteht, bildet die Basis der 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 getroffen. Für die meisten Pat. steht die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen. In den Empfehlungen des europäischen Kompetenznetzwerkes für Leukämien sind die Therapiestrategien bei Pat. mit MDS in Abhängigkeit von der Risikoeinordnung zusammengefaßt [14].

Die einzige kurative Therapieoption stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. In der Regel ist diese Therapieform den Pat. mit Hochrisiko-MDS vorbehalten, allerdings sollte die Indikation zur allogenen Transplantation auch bei jüngeren Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko und schwerer Zytopenie, vor allem Thrombozytopenie mit Versagen auf Erstlinientherapie und/oder zytogenetischen bzw. molekularen Markern mit Hinweis auf eine schlechte Prognose (z. B. TP53, ASXL1) gestellt werden. Hier wird die Anwendung des IPSS-M wesentlich zur Therapieentscheidung beitragen können.

6.2.2 Supportive Therapie

Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand. Bei Patienten mit begleitender schwerer koronarer Herzkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollte ein Hb-Wert über 10 g/dl angestrebt werden.

Klinisch signifikante Blutungen sind vor allem ab einem Schwellenwert von <10 /nl 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. Eine Therapie mit Tranexamsäure kann im Falle von schweren Thrombozytopenien die Blutungssymptome lindern.

Die Anwendung von Antibiotika im Falle von Infektionen (auch Bagatell-Infektionen) sollte großzügig erfolgen, insbesondere bei neutropenischen Pat. Eine regelmäßige Antibiotika-Prophylaxe ist nicht empfohlen (bisher keine eindeutigen Daten für einen Nutzen hinsichtlich der Anzahl und Schwere von Infektionen bei Pat. mit MDS). Allerdings sollte der allgemeinen Empfehlung der Impfung gegen Pneumokokken (STIKO-Empfehlung ab dem 65. Lebensjahr) sowie für die Gripeschutzimpfung und die Impfung gegen SARS-CoV-2 entsprochen werden.

Die adäquate Behandlung von Begleiterkrankungen (Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen etc.) ist wichtiger Bestandteil der Gesamttherapie.

6.2.3 Eisenchelatoren

Polytransfundierte Pat. sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei Pat. 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 (Deferasirox, Desferoxamin) erwogen werden [15, 17]. Besonderen Stellenwert hat die Eisenchelation vor einer allogenen Stammzelltransplantation und wird dort bis zum Beginn der Konditionierung empfohlen, da die Eisenüberladung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [18, 19].

6.2.4 Hämatopoetische Wachstums- und Differenzierungsfaktoren

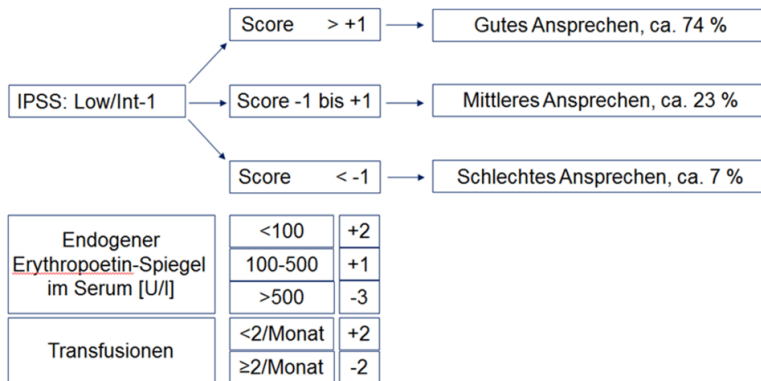
Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40.000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 80.000 IE/Woche, einmal pro Woche; Verzögerungserythropoetin: 300 μ g wöchentlich bzw. 500 μ g zweiwöchentlich subkutan) muss in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [20] erfolgen (Abbildung 2). Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 μ g G-CSF s. c. 1-2 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von ESF zu modulieren, nicht um die Leukozyten anzuheben – s. o.) kann die Wirkung von ESF, insbesondere bei Pat. mit nachgewiesenen Ringsideroblasten, die refraktär auf eine alleinige ESF-Behandlung sind, verbessern.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

- Erythropoetinspiegel <200 (500) U/l,
- geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen),
- niedriges Krankheitsrisiko,

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Pat. erreicht werden (Abbildung 2) [20, 21]. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden. Ein Ansprechen ist bei einem Epo-Spiegel bis zu 500 U/l möglich.

Abbildung 2: Modifizierter Score der Nordic MDS-Group



Der Score der Nordic MDS-Group 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-Spiegels. 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 (ESF ± Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) korreliert. Der frühzeitige Einsatz von ESF kann das Einsetzen der Transfusionsbedürftigkeit verzögern.

Für den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) existieren bis heute keine Daten aus vollpublizierten prospektiv randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz bei MDS rechtfertigen. Die Behandlung mit G-CSF kann lediglich zu einem transienten Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten führen. Als Ausnahme ist nur die interventionelle G-CSF-Gabe bei wiederholten komplizierten Infektionen bei schwerer Neutropenie akzeptiert.

Die Inhibition von (bisher teilweise nur unzureichend charakterisierten) Suppressoren der Erythropoese bei Patienten mit MDS führt insbesondere bei der Subgruppe der Pat. mit MDS und RS und/oder SF3B1-Mutation zu einer Verbesserung der Differenzierung und Steigerung der Proliferation von erythrozytären Zellen und damit zur Verringerung des Transfusionsbedarfes. Luspatercept, ein Inhibitor des TGF-beta Signalweges, ist in der Lage, bei etwa 60 % dieser transfusionsabhängigen Pat. eine signifikante Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit bis hin zu Transfusionsfreiheit zu erzielen. Pat. mit MDS-RS (<5 % KM-Blasten, ≥15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5 % Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie sollten mit Luspatercept behandelt werden, wenn sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen (Serum-Epo-Spiegel ≥200 U/l) [22].

Die Verfügbarkeit von thrombopoetischen Wachstumsfaktoren (Romiplostim, Eltrombopag) bietet die Möglichkeit, die schwere Thrombozytopenie bei Niedrigrisiko MDS erfolgreich zu behandeln. Erste Ergebnisse aus Phase II-III Studien deuten darauf hin, dass bei 30-50 % der Pat. mit Thrombozytenwerten unter 50 /nl eine signifikante Verbesserung der Thrombopoese verbunden mit einer geringeren Inzidenz von Blutungsereignissen erzielt werden kann [23, 24].

6.2.5 Immunmodulatorische und anti-inflammatorische Substanzen

Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60 % der MDS-Pat. mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 und einer transfusionspflichtigen Anämie bei niedrigem Krankheitsrisiko zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie bei einem Teil der Pat. zu einer zytogenetischen Remission. Pat. mit nur einer Zusatzaberration (außer von Chromosom 7) sprechen ähnlich gut an.

Die minimale wirksame Dosis von Lenalidomid ist bis jetzt nicht definiert, basierend auf einer randomisierten Studie [25] 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. Bei älteren Pat. ist gelegentlich eine Initialdosis von 5 mg/Tag angezeigt. Sollte nach 4 Monaten keine Verbesserung der Transfusionspflichtigkeit eingetreten sein, sollte die Therapie beendet werden. Vor Beginn der Therapie sollte eine Bestimmung der TP53-Mutation durchgeführt werden. Pat. mit einer Mutation sollten regelmäßig im Rahmen von Knochenmarkpunktionen auf eine klonale Evolution überwacht werden. Die Effektivität von Lenalidomid bei MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5 ist gering. Die Behandlung dieser Pat. mit der Substanz sollte hier streng abgewogen werden [26].

6.2.6 Immunsuppressive Therapie

Die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (ähnlich zur Therapie der schweren aplastischen Anämie) beruht auf den positiven Erfahrungen bei einer Subgruppe von Pat., die wie folgt charakterisiert sind [27]:

- hypozelluläres Knochenmark
- MDS mit niedrigem Krankheitsrisiko
- geringe Transfusionsbedürftigkeit

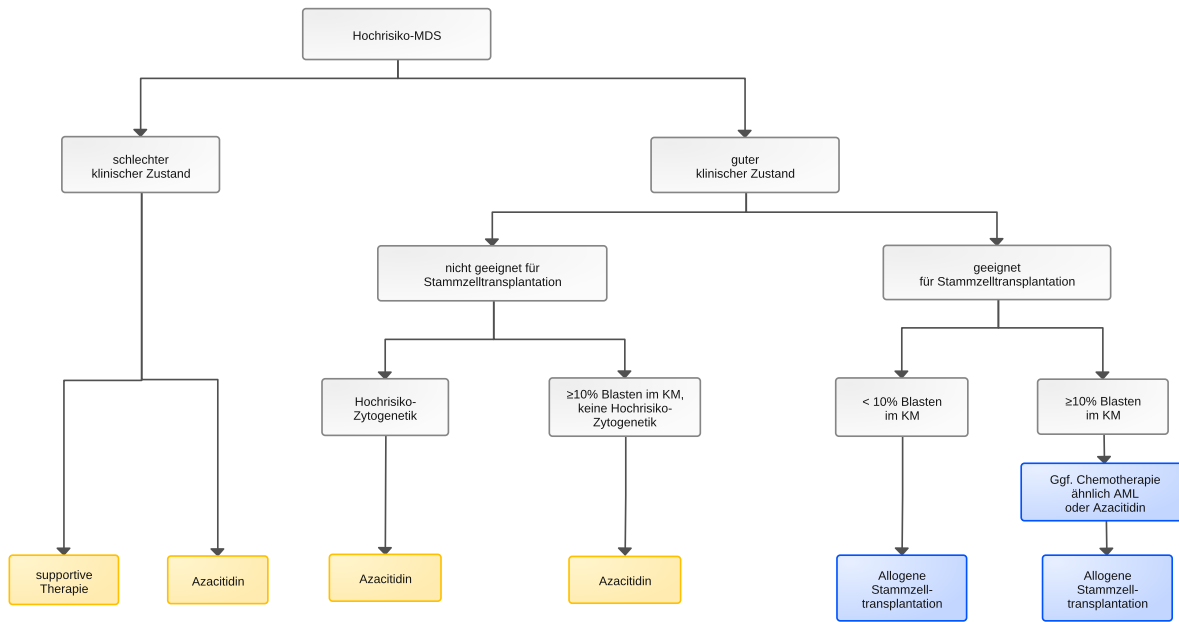
Etwa 30% der Pat., die mit Antithymozytenglobulin und Cyclosporin behandelt wurden, erreichen Transfusionsfreiheit. Gute prädiktive Parameter für ein Ansprechen konnten bisher nicht identifiziert werden. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung bei MDS ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum durchgeführt werden.

6.3 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS-R HIGH und VERY-HIGH)

Bei allen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-MDS sollte zunächst die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Pat., die nicht für dieses Verfahren in Frage kommen, können eine Behandlung mit Azacitidin oder Decitabine erhalten. Bei Progress und bei ausbleibendem Ansprechen nach 4-6 Zyklen sollten Pat., wenn möglich, in laufende klinische Studien eingeschlossen werden (Abbildung 3).

Weitere Informationen sind über die Deutsche Studiengruppe MDS, das Düsseldorfer MDS-Register und das europäische MDS Studienbüro (EMSCO) zugänglich.

Abbildung 3: Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Hochrisiko)



Legende:

— palliativ, — kurativ.

KM: Knochenmark, AML: akute myeloische Leukämie

6.3.1 Therapieindikation (Hochrisiko-MDS)

Da die Lebenserwartung der Hochrisikopatienten im Vergleich mit der altersentsprechenden Bevölkerung deutlich eingeschränkt ist, besteht prinzipiell die Indikation zu einer Therapie, die auf eine Verlängerung der Lebenszeit abzielt. Neben der supportiven Therapie sollte, abhängig vom Krankheitsrisiko und von den Begleiterkrankungen, ab Diagnosestellung eine individuelle Behandlungsoption für jeden Patienten/ jede Patientin in Betracht gezogen werden.

6.3.2 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie, analog zur Behandlung einer AML, ist 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. Sicher ist, dass Pat. mit ungünstigem Karyotyp nicht von einer Induktionschemotherapie profitieren, sofern ihr nicht unmittelbar eine allogene Stammzelltransplantation folgt.

6.3.3 Epigenetische Therapie

Azacitidin ist ein Pyrimidin-Analogon, das anstelle von Cytosin in die DNA eingebaut wird. Diese Substanz hat eine direkte zytotoxische Wirkung auf proliferierende Zellen. Zusätzlich verhindert sie die Methylierung von CPG-Abschnitten (sog. CPG-Inseln) in der DNA, indem sie das Enzym DNA-Methyltransferase (DNMT) irreversibel bindet und damit hemmt.

Azacitidin ist in mehreren Phase II und randomisierten Phase III Studien geprüft worden. Eine Behandlung mit Azacitidin bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Supportivtherapie aufweisen [28, 29]. 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 weit-aus größeren Fallzahl auch statistisch signifikant. Die Behandlung mit Azacitidin war in dieser

Studie gegenüber einer Standardtherapie mit alleiniger Supportivbehandlung oder mit niedrig dosiertem Cytarabin (low-dose Ara-C) oder intensiver anthrazyklin-basierter Chemotherapie in Bezug auf medianes Überleben, Transfusionsfreiheit und Verbesserung der peripheren Blutwerte überlegen.

Pat. mit Hochrisiko-MDS und CMML mit <13 /nl Leukozyten (dysplastische Variante) können mit Azacitidin 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 4-6 Zyklen Azacitidin verabreicht werden, bevor eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen wird. Etwa die Hälfte der Pat. erreicht ein Ansprechen im Sinne einer Verbesserung der peripheren Blutwerte oder einer Remission im Knochenmark. Bei Ansprechen (mindestens Verbesserung der peripheren Blutwerte) sollte die Therapie bis zum Verlust des Ansprechens fortgeführt werden. Es ist davon auszugehen, dass Pat., die ansprechen, auch von der Fortführung der Therapie profitieren.

Möglich ist auch der Einsatz von Decitabin, einer weiteren demethylierenden Substanz, welche zwar in der Initialtherapie bei Pat. mit Hochrisiko-MDS in einer prospektiv randomisierten Studie keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielen konnte, allerdings bei Pat., die auf die Behandlung mit Azacitidin nicht (mehr) ansprechen, eine erneute, vorübergehende Verbesserung der Hämatopoese erreichen kann [30]. Pat. mit Resistenzentwicklung gegen Azacitidin sollten vorzugsweise in klinische Studien eingeschlossen werden. Die Kombination mit Venetoclax ist eine weitere (nicht zugelassene) Möglichkeit, Pat. nach Versagen einer demethylierenden Substanz erfolgreich zu behandeln und eine erneute hämatologische Remission zu induzieren. Auch dafür ist der Einschluss in klinische Studien notwendig [31].

6.3.4 Nicht-intensive Chemotherapie

Nicht-intensive Chemotherapie, wie niedrig dosiertes Cytarabin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Tag 1-14) oder niedrig dosiertes Melphalan (2 mg/d) wurde in der Vergangenheit in Ermangelung besserer Alternativen bei Pat. mit fortgeschrittenen 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 der 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, insbesondere, wenn eine Zytoreduktion aufgrund hoher Leukozytenzahlen im Blut erforderlich ist. Hier ist besonders bei MDS-/MPN-Erkrankungen eine Therapie mit Hydroxyurea angezeigt.

6.3.5 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 Pat. im Alter von über 70 Jahren zu erweitern. Trotzdem bleibt dieses Verfahren immer ein individuelles Vorgehen, insbesondere bei Pat. >65 Jahre. Jeder geeignete Fall mit MDS sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden [32].

7 Rehabilitation

Eine spezielle Rehabilitationsmaßnahme ist in der Regel jüngerer Pat. mit MDS, welche eine intensive oder kurative Therapie (allogene Stammzelltransplantation) erhalten haben, vorbehalten. Bei den meisten anderen Pat. ist von einer chronischen Erkrankung mit therapeutischem Schwerpunkt auf den beschriebenen supportiven Maßnahmen auszugehen.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Neben der regelmäßigen Blutbildkontrolle ist die Knochenmarkuntersuchung bei Verdacht auf Progression (signifikante Veränderungen der Hämatopoese) bzw. vor geplanter kurativer Therapie empfohlen. Im Rahmen von klinischen Studien und an MDS-Zentren ist die regelmäßige Verlaufskontrolle des Knochenmarkbefundes (in der Regel jährlich) erforderlich ([Tabelle 7](#)).

9 Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
2. 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.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006)
3. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al.: Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28:241-247, 2014. [DOI:10.1038/leu.2013.336](https://doi.org/10.1038/leu.2013.336)
4. Medyouf H, Mossner M, Jann JC et al.: Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell* 14: 824-837, 2014. [DOI:10.1016/j.stem.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.014)
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
6. Heuser M, Thol F, Ganser A: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Dtsch Arztebl Int* 113:317-22, 2016. [DOI:10.3238/arztebl.2016.0317](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0317)
7. Stauder R, Valent P, Theurl I: Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 131:505-514, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-07-746446](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446)
8. Greenberg PL, Tuechler 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](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489)
9. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013343)
10. 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](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403963)
11. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394)

12. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D et al.: TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 33: 1747-1758, 2019. DOI:10.1038/s41375-018-0351-2
13. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL et al.: Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine, NEJM Evid* 1 (7), 2022. DOI:10.1056/EVIDoa2200008
14. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122:2943-2964, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-03-492884
15. 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 myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 92:191-198, 2013. DOI:10.1007/s00277-012-1594-z
16. 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
17. 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
18. Wermke M, Eckoldt J, Götze KS et al.: Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Haematol* 5:e201-e210, 2018. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30036-X
19. Angelucci E, Li J, Greenberg P et al.: Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Ann Intern Med.* 172:513-522, 2020. DOI:10.7326/M19-0916
20. 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. DOI:10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x
21. Platzbecker U, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.192
22. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 382:140-151, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1908892
23. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P et al.: Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 120:1838-1846, 2014. DOI:10.1002/cncr.28663
24. Oliva EN, Alati C, Santini V et al.: Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 4:e127-e136, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30012-1
25. 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

26. 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
27. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T et al.: The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. Blood Advances 2:1765-1772, 2018. DOI:10.1182/bloodadvances.2018019414
28. 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
29. 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
30. Lübbert M, Suciú 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 29:1987-1996, 2011. DOI:10.1200/jco.2010.30.9245
31. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C et al.: Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol 93:401-407, 2018. DOI:10.1002/ajh.25000
32. Platzbecker U: Treatment of MDS. Blood 133:1096-1107, 2019 DOI:10.1182/blood-2018-10-844696

11 Therapieprotokolle

- [Myelodysplastisches Syndrom – medikamentöse Therapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Myelodysplastisches Syndrom – Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

www.mdsdiagnosis.com

www.mds-register.de

www.emsco.eu

<https://d-mds.de/>

<http://was-ist-mds.de> (für Patienten)

<http://www.mds-net-de.org/> (für Patienten)

<https://apps.apple.com/de/app/mds-center/id1277615573> (MDS-APP)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf-Karsten Hofmann

Universität Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
w.k.hofmann@umm.de

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Hämatologie und Zelltherapie
Liebigstr. 22, Haus 7
04103 Leipzig
Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Katharina Götze

III. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaningerstr. 22
81675 München
katharina.goetze@tum.de

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Universitätsklinikum Göttingen
Zentrum Innere Medizin Hämatologie/Onkologie
Cytogen. Labor 3D1 235
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
detlef.haase@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. med. Felicitas Thol

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie
Onkologie und Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
thol.felicitas@mh-hannover.de

Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Universitätsklinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)
Medizinische Universität
Anichstr. 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@usb.ch

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

germing@med.uni-duesseldorf.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
Germing, Ulrich	Heinrich-Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie	Ja BMS	Nein	Nein	Ja Vortragshonorar: BMS, Novartis, Janssen	Ja Institutionelle Forschungsunterstützung: BMS, Abbvie	Nein	Nein
Götze, Katharina	Technische Universität München (TUM) Klinikum Rechts der Isar München	Ja Abbvie BMS Servier JAZZ	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Haase, Detlef	Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Ja Novartis, BMS, Takeda, Jazz Pharma, Gilead, Abbvie, Hexal	Nein	Nein	Ja Novartis, BMS, Takeda, Jazz Pharma, Gilead, Abbvie, Hexal	Ja Novartis, BMS	Ja Jazz Pharma	Nein
Hofmann, Wolf-Karsten	Land Baden-Württemberg	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis, BMS	Ja BMS Phamaxis	Nein	Nein
Passweg, Jakob	Universitätsspital Basel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Platzbecker, Uwe	UKL	Ja BMS, Abbvie, Geron, Janssen, Takeda, Novartis, Curis	Nein	Nein	Ja BMS, Abbvie, Geron, Janssen, Takeda, Novartis	Ja BMS, Abbvie, Geron, Janssen, Takeda, Novartis	Nein	Nein
Stauder, Reinhard	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Thol, Felicitas	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory

Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - *Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft*

⁴ - *Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

⁵ - *Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

⁶ - *Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

⁷ - *Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

⁸ - *Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*