

Myelodysplastische Syndrome

Katja Sockel und Uwe Platzbecker

Nachdem die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) noch vor einigen Jahren zu den seltenen hämatologischen Erkrankungen gehörten, stellen sie aktuell in Anbetracht der demographischen Entwicklung und durch die zunehmend verbesserten Diagnostikmöglichkeiten eines der häufigsten hämatologischen Krankheitsbilder dar. Gekennzeichnet ist die Gruppe erworbener klonaler Stammzellerkrankungen durch eine uni- oder multilineäre Zytopenie, Dysplasien der hämatopoetischen Zellen und die Vermehrung von Blasten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Bei ca. einem Drittel der Patienten wird die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) im Verlauf der Erkrankung beobachtet.

Das therapeutische Management stellt dabei weiterhin eine Herausforderung dar. Nach Zulassung der Therapie mit Deferasirox 2006, Azacytidine im Jahr 2008 und Lenalidomid im Jahr 2013 sind zunächst jahrelang keine weiteren Neuzulassungen erfolgt. Erst seit diesem Jahr steht mit Erypo® nun eine weitere zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Weitere zielgerichtete Therapien werden in Anbetracht der raschen Entwicklung im molekulargenetischen Bereich zukünftig erwartet. Eine Heilung kann momentan weiterhin nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation erreicht werden

Epidemiologie

Während die Inzidenz Myelodysplastischer Syndrome in der Allgemeinbevölkerung bei 3–5 Erkrankungen/100.000/Jahr liegt, gehören sie bei den > 70-Jährigen mit 40/100000 Neuerkrankungen/Jahr zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien. Der typische MDS Patient ist im Median 70 Jahre alt, Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter kommen nur sehr selten vor.

In der Mehrzahl der Fälle lässt sich keine Erkrankungsursache eruieren (sogenannte primäre MDS). Daneben existieren ca. 10–15 % der Patienten bei denen sich ein sekundäres MDS nach stattgehabter Chemotherapie in der Vorgeschichte (v. a. mit Alkylantien) oder Radiotherapie, bzw. nach beruflicher Exposition mit Umweltgiften wie Benzol oder anderen organischen Lösungsmitteln ausgebildet. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko findet sich zudem bei bestimmten genetischen Erkrankungen, wie der Fanconi-Anämie, der Trisomie 21, dem Shwachman-Diamond-Syndrom und der Neurofibromatose Typ 1.

Pathophysiologie

Durch die Störung einer frühen hämatopoetischen Stammzelle wird beim MDS ein Mehrschritt-Prozess ausgelöst, welcher in den Frühstadien zur Apoptose und konsekutiven Knochenmarkinsuffizienz mit peripherer Zytopenie führt.

Im weiteren Verlauf kommt es durch Ausschaltung von Tumorsuppressoren und regulatorischen Genen zur Proliferation eines genetisch instabilen Stammzellklons und letztlich zum Übergang in eine AML.

In den letzten Jahren gelang es dabei verschiedene molekular-genetische Veränderungen zu identifizieren (s. Kapitel Molekulargenetik), welche eine relevante Rolle in der Pathogenese spielen. Einige Mutationen fungieren dabei als sogenannte „Driver Mutationen“–neben diesen dominierenden Klonen existieren meist noch zahlreiche weitere Subklone im Sinne einer Mutationshierarchie. Bekannt ist, dass Genmutationen des Splicing Apparates und der DNA Methylierung dabei eher zu den frühen Mutationen in der Hierarchie gehören [1].

Klinik

Die Folgen der hämatopoetischen Insuffizienz bestimmen das Beschwerdebild von MDS Patienten. Dabei gehören anämiebedingte Symptome wie Leistungsminderung, Abgeschlagenheit, Dyspnoe zu den häufigsten Problemen. 70 bis 80 % der Patienten leiden bei Erstdiagnose an einer Anämie. Thrombopenien und Neutropenien treten seltener auf. Komplikationen, wie Blutung in Thrombopenie oder Infektionen in Neutropenie können jedoch weit aus schwerwiegender, z. T. auch lebensbedrohlich verlaufen. Eine sehr kleine Gruppe von MDS Patienten kann autoimmune Manifestationen (z. B. Arthritis, Vaskulitis) aufweisen. Patienten die zur Gruppe der myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien gehören, besitzen zusätzliche proliferative Charakteristika, z. B. im Sinne einer Leukozytose oder Splenomegalie. Nicht immer muss ein MDS bei Erstdiagnose allerdings symptomatisch verlaufen – häufig sind die Blutbildveränderungen ein Zufallsbefund. Ohne Therapie ist der natürliche Verlauf der Erkrankung durch eine progrediente Blutbildver-



	Dysplastische Reihen	Zytopenien ¹	Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen)	Blasten im Knochenmark (KM) und im peripherem Blut (pB)	Zytopenetik
MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)	1	1 oder 2	< 15 % / < 5 % ²	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	Alle, außer del(5q) isoliert mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration
MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)	2 oder 3	1–3	< 15 % / < 5 % ²	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	Alle, außer del(5q) isoliert mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration
MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)					
MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1	1 oder 2	≥ 15 % / ≥ 5 % ²	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	Alle, außer del(5q) isoliert mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration
MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	2 oder 3	1–3	≥ 15 % / ≥ 5 % ²	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	Alle, außer del(5q) isoliert mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration
MDS mit del(5q)					
MDS mit del(5q)	1–3	1 oder 2	irrelevant	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	del(5q) isoliert oder mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration
MDS mit Blastenexzess (MDS-EB)					
MDS mit Blastenexzess I (MDS-EB1)	0–3	1–3	irrelevant	KM 5–9 % oder pB 2–4 %, keine Auerstäbchen	irrelevant
MDS mit Blastenexzess II (MDS-EB2)	0–3	1–3	irrelevant	KM 10–19 % oder pB 5–19 % oder Auerstäbchen	irrelevant
Unklassifizierbares MDS					
Unklassifizierbares MDS (MDS-U) mit 1 % Blasten im Blut ³	1–3	1–3	irrelevant	KM < 5 %, pB = 1 %, keine Auerstäbchen	irrelevant
Unklassifizierbares MDS (MDS-U) mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie	1	3	irrelevant	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	irrelevant
Unklassifizierbares MDS (MDS-U) basierend auf einer MDS definierenden Aberration	0	1–3	< 15 % ⁴	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	andere MDS definierende Aberration ⁵
Myelodysplastisches / Myeloproliferatives Syndrom mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T)	1–3	1–2 und Thrombozytose 450 Gpt/l	≥ 15 %	KM < 5 %, pB < 1 %, keine Auerstäbchen	Alle, außer del(5q) isoliert mit 1 anderen Non-Chromosom 7 Aberration ⁶

Tab. 1: WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (2016)

schlechterung und den sich daraus ergebenden, oben erwähnten z. T. lebensbedrohlichen Komplikationen gekennzeichnet. Bei ca. 20 % der Patienten wird der Übergang in eine AML beobachtet.

Klassifikation

Den Goldstandard zur Klassifikation der myelodysplastischen Syndrom stellte lange Zeit die 1982 von der FAB (French-American-Britain)-Gruppe veröffentlichte Kategorisierung dar, welche 5 Untergruppen

der MDS mit Hilfe von Dysplasiezeichen, sowie dem medullären und peripheren Blastenanteil definierte [2]. Abgelöst wurde diese Einteilung durch die WHO Klassifikation 2001 [3], welche zuletzt in den Jahren 2008 [4] und aktuell im Jahr 2016 [5] überarbeitet wurde. Die relevantesten Neuerungen in der aktuellen WHO Klassifikation (► Tab. 1) von 2016 sind im Folgenden kurz aufgeführt:

1. der alte Terminus „Refraktäre Zytopenie“ wurde abgeschafft,

stattdessen werden die Subgruppen nun als „MDS mit uni- oder multilineärer Dysplasie“ oder „MDS mit Blastenexzess“ bezeichnet (ehemals RCUD = neu MDS-SLD, MDS mit unilineärer Dysplasie; ehemals RCMD = neu MDS-MLD, MDS mit multilineärer Dysplasie; ehemals RAEB = MDS EB, MDS mit Blastenexzess).

2. Zur Subkategorie „mit Ringsideroblasten“ gehören nicht mehr nur die Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil ≥ 15 %, son-



dern auch Patienten mit $\geq 5\%$ Ringsideroblasten, wenn parallel der Nachweis einer SF3B1 Mutation gelingt

- Bei MDS Patienten mit Dominanz der erythroiden Vorläuferzellen ($> 50\%$) kann in Zukunft auf eine Neueinstufung der Blasten als „Anteil der nicht-erythrozytären Zellen“ verzichtet werden. Blasten werden seit der aktuellen WHO Klassifikation immer als Anteil der gesamten kernhaltigen Zellen gezählt. Patienten, die bisher aufgrund einer Dominanz der Erythropoese und der dadurch bedingten Neueinstufung der Blasten als „Erythroleukämie“ diagnostiziert wurden, werden daher zukünftig der Gruppe der MDS zugeordnet.
- Die Patientengruppe „MDS del5q“ wurde erweitert und umfasst nun auch Patienten die zusätzliche chromosomale Veränderungen (außer Chromosom 7 Abnormalitäten) haben.

Auch die WHO Klassifikation der myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien (► Tab. 2) wurde 2016 nochmals überarbeitet – wichtigste Änderung hierbei ist die Aufteilung der CMML in nunmehr 3 Unterkategorien, während es bis dato nur 2 Untergruppen gab. Der Terminus Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)

wurde in Myelodysplastisches/Myeloproliferatives Neo-plasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T) umbenannt.

Diagnostik

Peripheres Blutbild

Am Anfang der Diagnostik steht häufig die Frage, ob der Schweregrad der vorliegenden Zytopenie zur MDS Diagnose passt. In der Legende der aktuellen WHO Klassifikation und dem IPSS Prognose Score findet man als Definition einer Zytopenie folgende Grenzwerte: Hämoglobin $< 10\text{ g/dl}$ ($< 6,2\text{ mmol/l}$), Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ und $< 1.8 \times 10^9/l$ Neutrophile. Diese können zwar als grobe Orientierung dienen, es wird in der aktuellen WHO Klassifikation und in anderen Publikationen jedoch explizit darauf hingewiesen, dass bei klaren zytomorphologischen, genetischen oder molekularen Veränderungen auch mildere Zytopenien mit der Diagnose MDS vereinbar sind [5–6]. Die Zytopenie sollte keine Momentaufnahme darstellen, sondern mind. über 3–6 Monate bestehen [7–8].

Nicht immer führt ein MDS zum Mangel der Blutzellen – in Sonderfällen ist auch eine moderate Thrombozytose möglich, wie bei Patienten mit del5q MDS oder bei Patienten mit MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (ehemals RARS-

T) – hier ist die Thrombozytose $> 450\text{ Gpt/l}$ sogar obligat.

Die CMML manifestiert sich typischerweise über eine Leukozytose mit Monozytose $> 1\text{ Gpt/L}$. Bereits im peripheren Blut lassen sich oft schon Dysplasiezeichen finden, wie Pseudopelger Formen oder hypogranulierte Neutrophile, sowie Riesenthrombozyten.

Serum

Aus dem Serum sollten die Parameter des Eisenstoffwechsels (insbes. Ferritin), die Hämolyseparameter und Erythropoetin (welches v.a. therapeutisch relevant ist) mitbestimmt werden. Da MDS weiterhin eine Ausschlussdiagnose darstellt, sollten andere Zytopenieursachen (Vitamin B12/Folsäuremangel, Kupfermangel, Infekterologie, Autoantikörperscreening, Kupfermangel) ausgeschlossen werden.

Knochenmark

Die Knochenmarkpunktion mit zytomorphologischer, zytogenetischer und histologischer Diagnostik gehört zur obligaten MDS Diagnostik.

Zytomorphologie

Im Gegensatz zur peripheren Zytopenie findet sich im Knochenmark häufig ein hyper- bis normozelluläres Knochenmark. Ausnahme ist die

Klassifikation	Blut	Knochenmark
Chronische myelomonozytäre Leukämie I (CMML 0)	$< 2\%$ Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ und $> 10\%$ der Gesamtleukozytenzahl, keine Auerstäbchen	$< 5\%$ Blasten, Dysplasien in $> 10\%$ der Zellen in 1–3 Reihen ¹ , keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische myelomonozytäre Leukämie I (CMML I)	$< 2\text{--}4\%$ Blasten, Uni- oder Bizytopenie Monozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ und $> 10\%$ der Gesamtleukozytenzahl, keine Auerstäbchen	5–9% Blasten, Dysplasien in $> 10\%$ der Zellen in 1–3 Reihen ¹ , keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische myelomonozytäre Leukämie II (CMML II)	5–19% Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ und $> 10\%$ der Gesamtleukozytenzahl, Auerstäbchen möglich	10–19% Blasten, Dysplasien in $> 10\%$ der Zellen in 1–3 Reihen ¹ , Auerstäbchen möglich, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
Myelodysplastisches /Myeloproliferatives Syndrom mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T)	$< 1\%$ Blasten, Uni- oder Bizytopenie UND Thrombozytose $\geq 450\text{ Gpt/l}$	$< 5\%$ Blasten, Dysplasien in $> 10\%$ der Zellen in 1–3 Reihen ¹ , Ringsideroblasten $\geq 15\%$ keine Auerstäbchen

Tab. 2: WHO-Klassifikation (2016) myelodysplastisch/myeloproliferativer Syndrome

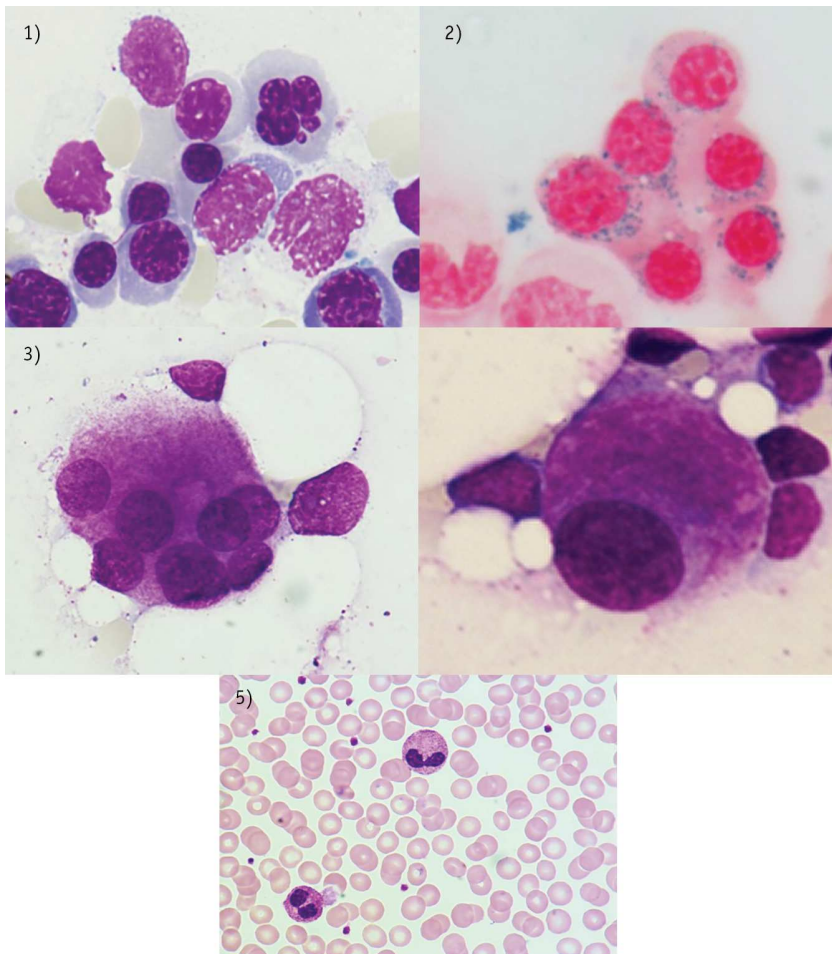


Abb. 1: Dysplasiezeichen

Sonderform des hypozellulären MDS, welche ähnlich wie die Aplastische Anämie ein stark hypoplastisches Mark zeigt – daneben finden sich jedoch die für die MDS typischen Dysplasien.

Die Dysplasiebeurteilung ist eine der wichtigsten diagnostischen Säulen in der MDS Diagnostik. Eine Zellreihe gilt dabei als dysplastisch wenn $\geq 10\%$ aller Zellen Dysplasiemerkmale aufweisen (► Abb. 1). Neben der Dysplasiebeurteilung ist die exakte Blastenzählung essentiell zur Klassifizierung des MDS Stadiums und zur Prognosebeurteilung. Je höher der Blastenanteil umso ungünstiger die Prognose (► Tab. 4 und 5 IPSS/ IPSS-R). Bei der CMML werden

Promonozyten als Blastenäquivalente gezählt.

In der Regel liegt bei MDS Patienten ein deutlich vermehrtes Speichereisen vor - dies kann in der Eisenfärbung, welche zur Standarddiagnostik bei MDS Verdacht gehört, sichtbar gemacht werden. Hier lassen sich bei einem Teil der Patienten auch Ringsideroblasten nachweisen, welche als Dysplasiemerkmale gelten. Definiert sind Letztere als Erythroblasten mit > 5 Eisengranula, welche mindestens ein Drittel der Kernumfang umfassen (► Abb. 1). Bei $\geq 5\%$ und gleichzeitigem Nachweis einer SF3B1 Mutation oder $\geq 15\%$ unabhängig vom Mutationsnachweis liegt ein MDS mit Ringsiderob-

lasten vor, welches auf eine günstigere Prognose hinweist.

Histologie

Die Histologie ist der Zytologie in der Diagnostik eines MDS, insbesondere in Bezug auf die exakte Blastendifferenzierung und auch die Beurteilung der zellulären Dysplasien deutlich unterlegen. Anhand einer alleinigen histologischen Untersuchung lässt sich ein MDS (insbesondere ohne Blastenvermehrung) daher nicht beweisen. Die Gewinnung eines Knochenmarkstanzzyllinders sollte jedoch zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen bei Erstdiagnose eines MDS immer erfolgen. Ebenso kann nur histologisch die Frage einer prognostisch ungünstigen Fibrosierung des Knochenmarks geklärt werden – diese liegt in 15 % aller Fälle vor [9].

Genetik

Karyotypabnormalitäten lassen sich bei 50 % aller MDS Patienten nachweisen, bei Patienten mit sekundärem MDS sogar in bis zu 80 % [10].

Translokationen finden sich dabei eher selten, die häufigsten Aberrationen gehören zu den unbalancierten Veränderungen- wie Deletionen des langen Armes von Chromosom 5 (15 % der Fälle), Monosomie 7 oder Deletion 7q (10 % der Fälle). Die häufigste chromosomale Veränderung mit Materialzugewinn stellt die Trisomie 8 dar [11]). Letztere, ebenso wie die del (20 q) und der Verlust des Y Chromosoms sind jedoch unspezifisch und somit beim Fehlen typischer morphologischer Kriterien nicht beweisend für ein MDS.

Neben isolierten Veränderungen des Genoms können auch kombinierte Anomalien mit drei oder mehr Veränderungen (sogenannte komplexen Chromosomenaberrationen) vorkommen. Sie sind mit einer ungünstigen Prognose behaftet und



treten bei ca. 10–20 % der Patienten mit primären MDS [10] und ca. 30 % der Patienten mit sekundärem MDS auf. Im Krankheitsverlauf wird häufig ein Zugewinn neuer chromosomaler Veränderungen im Sinne einer zytogenetischen Evolution beschrieben. Zytogenetische Veränderungen sind nicht nur von diagnostischer Relevanz, sondern vor allem auch von prognostischer Relevanz (s. Tabelle 4 IPSS-R).

Fakultative KM Diagnostik

Molekulargenetik

Während zytogenetische Veränderungen bei nur 50 % der MDS Patienten nachweisbar sind, finden sich Genmutationen bei 75–80 % aller MDS Patienten [1]. Durch den Einsatz neuer Techniken (Next Generation Sequencing) konnten in den letzten Jahren mehr als 40 rekurrente Genmutationen identifiziert werden. Diese Veränderungen können zum einen zur Aktivierung von Genen und somit zur Proliferation führen, andererseits aber auch zum Funktionsverlust derselben und somit zu einer gestörten Ausreifung der Blutzellen führen. Zu den häufigsten Mutationen gehören dabei Gene des Splicing-Apparates (wie SF3B1/SRSF2, U2AF1) und der DNA Methylierung (ca. z. B. TET2, DNMT3A und ASXL1).

Obwohl die beschriebenen Mutationen sehr heterogen sind, lassen sie sich analog der betroffenen Funktionen in verschiedene Subgruppen einteilen (► Tab. 3). Die prognostische Bedeutung der einzelnen Mutationen innerhalb einer Subgruppe

	Mutation	Häufigkeit	Prognose
Splicing Apparat	SF3B1	15–30 %	Günstig
	U2AF1	5–10 %	Ungünstig
	SRSF2	5–10 %	Ungünstig
	ZRSR2	5 %	Neutral
Epigenetische Regulatoren	TET2	20–25 %	Neutral
	DNMT3A	5–10 %	Ungünstig
	IDH1/IDH2	4–10 %	Ungünstig
	ASXL1	10–20 %	Ungünstig
Transkriptionsfaktoren	EZH2	5–7 %	Ungünstig
	RUNX1	10–20 %	Ungünstig
	TP53	5–15 %	Ungünstig
Signaltransduktion	NRAS/KRAS	5–10 %	Ungünstig

Tab. 3: häufige Mutationen (>5% aller MDS Fälle) und deren prognostische Wertigkeit

kann dabei komplett verschieden sein. So ist beispielsweise die SF3B1 Mutation, welche vor allem bei Patienten mit Ringsideroblasten gefunden wird, in den meisten Studien mit einer günstigeren Prognose durch ein besseres Gesamtüberleben und einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer AML Progression verknüpft. Im Gegenteil dazu geht die U2AF1- und SRSF-2-Mutation, welche ebenfalls den Splicing-Apparat betreffen, mit einem höheren AML Evolutionsrisiko und somit einem schlechteren Gesamtüberleben einher. Der Großteil der bisher beschriebenen Mutationen ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (► Tab. 4). Je mehr Mutationen auftreten umso schlechter wird die Prognose [1]. Der Nachweis von Mutationen ist besonders bei Patienten ohne Blastenvermehrung und mit nur milden Dysplasien wichtig zum Nachweis einer Klonalität und somit zum Abgrenzen von reaktiven Veränderungen.

Flowzytometrie

Durchflusszytometrisch konnten in den letzten Jahren verschiedenen Scores (Ogate, FCSS Score, new IFS Score“) etabliert werden, welche als sogenanntes „Co Kriterium“ bei unklaren diagnostischen Fällen herangezogen werden können. Hierbei werden abnormale Antigenexpressionen innerhalb der CD34+ myeloischen Progenitorzellen, sowie der kernhaltigen Erythropoese, Granulopoese und Monopoese angegeben. Wichtig ist, dass derartige Untersuchungen nur an mit dieser Diagnostik erfahrenen Laboren durchgeführt werden sollten.

Prognose

Die Prognose von MDS Patienten wird zum einen durch potentielle Komplikationen der Zytopenien, wie beispielsweise Infekte und Blutungen bestimmt, zum anderen sind die Patienten durch das Risiko der Entwicklung einer sekundären AML (ca. 20–30 %) bedroht. Verschiedene

	Punkte				
	0	0,5	1	1,5	2
Blasten im Knochenmark	<5	5–10	–	11–20	21–30
Karyotyp ¹	günstig	intermediär	schlecht	–	–
Zahl der Zytopenien ²	0–1	2–3			

Tab. 4: IPSS

Risiko-Score	Punkte
niedriges Risiko	0
intermediär-I Risiko	0,5–1
intermediär-II Risiko	1,5–2
hohes Risiko	≥ 2,5



	Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp1	A		B		C	D	E
Blasten im Knochenmark (%)	≤2	–	> 2–< 5	–	5–10	>10	–
Hb-Wert	≥10 g/dl (≥6,2 mmol/l)		8–<10 g/dl (5,0 – < 6,2 mmol/l)	< 8 g/dl (<5,0 mmol/l)			
Thrombozyten (/nl)	≥100	50<100	<50	–	–	–	–
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	–	–	–	–	–

Tab. 5: IPSS-R

Prognosescores können helfen das Risiko einer AML Evolution bzw. das Überleben vorherzusagen. Der gebräuchlichste ist dabei der IPSS Risikoscore. Patienten in den IPSS-Risikogruppen „low“ und „int-1“ gelten als Niedrigrisiko-MDS, während Betroffene mit einem MDS der Gruppen „int-2“ und „high“ als Hochrisiko-MDS klassifiziert werden. Diese Stratifizierung ist wichtig für das therapeutische Management.

2012 wurde eine revidierte Fassung des IPSS veröffentlicht (► Tab. 5) – nach stärkerer Wichtung der zytogenetischen Veränderungen und detaillierter Erfassung der jeweiligen Zytopenien ist hiermit nochmal eine deutlich feinere Prognoseeinschätzung möglich [6].

Therapie

Das therapeutische Management von MDS Patienten stellt eine Herausforderung dar, da es sich bei den Patienten in der Regel um ältere, zum Teil mit multiplen Komorbiditäten vorbelastete Patienten handelt und die aktuellen zugelassenen therapeutischen Optionen zum einen limitiert, zum anderen aber auch oft ohne befriedigendes Ergebnis sind. Eine Heilung ist weiterhin nur mittels allogener Stammzelltransplantation möglich.

Grundsätzlich werden je nach Risikoprofil der Erkrankung 2 unterschiedliche Therapieziele verfolgt: Wäh-

rend bei Niedrigrisiko MDS Erkrankungen (IPSS niedrig und int-1) aufgrund der oft nur milden Zytopenie und des lange Zeit gutmütigen Verlaufs (medianes AML Progressionsrisiko 8–18Jahre) die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht, im Sinne eines best supportiv care (BSC) Konzeptes (inklusive Transfusionen, Eisenchelation, ggf. Wachstumsfaktoren), ist das therapeutische Ziel in der Hochrisikogruppe (IPSS int-2 und hoch) die Vermeidung eines AML Progresses und somit Verlängerung der Lebenszeit durch Einsatz von Chemotherapie inklusive allogener Stammzelltransplantation oder Azacytidine (Vidaza®).

Niedrigrisiko MDS (► Abb. 2)

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Erst kürzlich wurde Erypo® als erstes und einziges Erythropoetin zur Behandlung von Niedrigrisiko MDS Patienten mit einem Erythropoetinspiegel < 200 U/l und geringer Transfusionsfrequenz zugelassen.

Neben Erythropoetin wird aktuell mit Luspatercept ein weiteres vielversprechendes Protein, welches unabhängig von Erythropoetin die späte Differenzierung und Ausreifung der erythropoetischen Vorläuferzellen reguliert, in Studien untersucht. Die Applikation erfolgt subkutan alle 3 Wochen. Eine komplette Transfusionsfreiheit konnte hier bei

Risiko-Score	Punkte
sehr niedriges Risiko	0
niedriges Risiko	2–3
intermediäres Risiko	3,5–4,5
hohes Risiko	5–6
sehr hohes Risiko	>7

40–50 % der Patienten erreicht werden. Profitieren vor allem Patienten mit niedriger Transfusionsfrequenz und Ringsideroblasten [13].

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten werden momentan im Rahmen von Studien untersucht und können zu einem Anstieg der Thrombozyten und einer Abnahme der Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Niedrigrisiko MDS führen [14]. Eine Zulassung besteht momentan hierfür nicht.

Die supportive Therapie der neutropenen Komplikationen umfasst vorrangig die Vermeidung bzw. Therapie von Infektionen in Neutropenie. Dabei kann G-CSF zur unterstützenden Therapie unkontrollierter Infektionen angewendet werden – führt aber nur zu einem vorübergehenden Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten.

Eisenchelation

Es wird empfohlen bei MDS Patienten mit Ferritinwerten > 1000 ng/ml eine Eisenchelation zur Vermeidung von Organkomplikationen durch Eisenüberladung zu beginnen. Hierbei steht oral zur Verfügung, welches bisher in Wasser oder Saft aufgelöst werden musste und nicht selten zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führte – seit Herbst 2016 ist es als Filmtablette mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen erhältlich. Intravenös oder subkutan kann Deferoxamin angewendet werden, welches aufgrund der kurzen Halbwertszeit jedoch als Dauerinfusion über mehrere Stunden verabreicht werden muss.



Sonderform: MDS mit del 5q

Zur Gruppe der immunmodulatorischen Derivate (IMiDs) gehört Lenalidomid, welches bei 2/3 der Patienten mit Niedrigrisiko MDS mit del(5q) und transfusionspflichtiger Anämie zur kompletten Transfusionsunabhängigkeit führte [15]. Die Therapie ist im Allgemeinen gut verträglich, da es jedoch immer wieder zu relevanten Neutropenien und Thrombopenien kommen kann, sollten vor allem zu Beginn der Behandlung engmaschige Blutbildkontrollen erfolgen.

Sonderform hypoplastisches MDS: Immunmodulatorische Therapie

Ähnlich wie der Aplastischen Anämie liegt der Entwicklung eines hypoplastischen MDS eine T-Zell vermittelte Autoimmunreaktion zu Grunde, so dass in Analogie zur Aplastischen Anämie bei dieser Unterform durch eine immunsuppressive

Therapie mit ATG und CSA in 30% eine Transfusionsfreiheit erreicht werden kann. Die Therapie wird stationär verabreicht – ein Ansprechen tritt häufig verzögert nach bis zu 4–6 Monaten auf. Gute Erfolgchancen für ein Therapieansprechen haben dabei jüngere Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, normalem Karyotyp, HLA-DR15 und gleichzeitigem Vorhandenseins eines PNH Klons.

Hochrisiko MDS (► Abb. 3)

Demethylierende Substanzen

Hypermethylierungsvorgänge, welche zur Inaktivierung bestimmter Gene führen sind ein bekanntes Phänomen in malignen Zellen. Mit 5-Azacytidin (Vidaza) als auch 5-Aza-2'-Deoxycytidin (Decitabine) stehen 2 DNA-Methyltransferase-Inhibitoren zur Verfügung, die diesen Effekt wieder rückgängig machen und darüber hinaus zytostatische Wirksamkeit besitzen. Nachdem die Behand-

lung mit Azacytidine in großen randomisierten Studie ein besseres progressionsfreies und Gesamt-Überleben im Vergleich zu den Patienten zeigte, welche eine Behandlung mit Induktionstherapie, Low-dose ARA-C oder eine rein supportive Therapie erhielten [16–17]), wurde Azacytidine im Jahr 2009 durch die EMEA in Europa zur Behandlung von Hochrisiko MDS Patienten (bis 30 % Blasten) und CMML (Leukozyten < 13000/µl) zugelassen. Die Applikation erfolgt 7 Tage subkutan mit 75 mg/m² aller 4 Wochen bis zum Progress. Decitabine ist bisher nur für die Therapie von AML-Patienten zugelassen, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen. Die Wirkung hypomethylierender Substanzen (HMA) ist langsam, so dass mindestens 3–4 Zyklen bis zur ersten Remissionsbeurteilung abgewartet werden sollten. Es gibt bisher keine prädiktiven Mar-

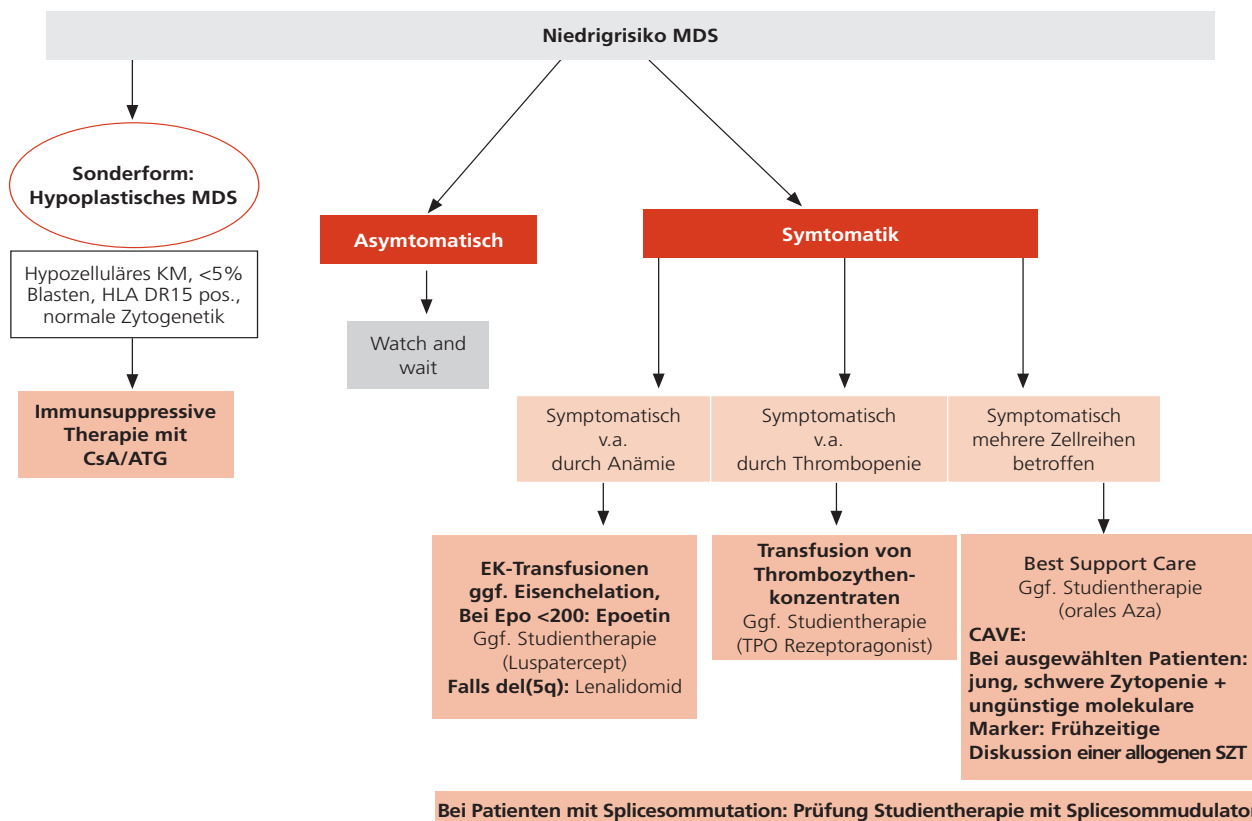


Abb. 2: Therapie des Niedrigrisiko MDS

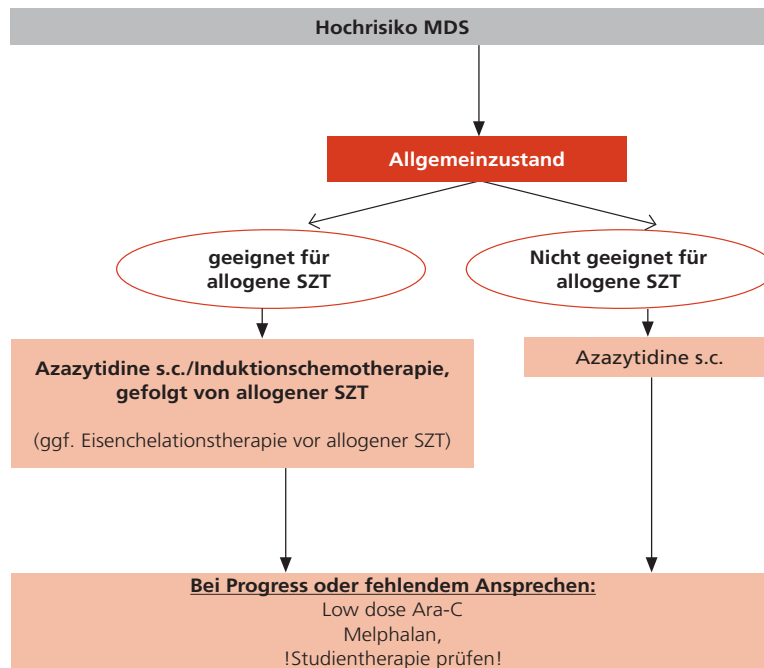


Abb. 3: Therapie des Hochrisiko MDS

ker für das Ansprechen, die Rolle von TET2 und DNMT3 A Mutationen ist umstritten [18–19]

Die orale Applikation von Azazytidine stellt eine interessante Weiterentwicklung, nicht nur im Sinne einer bequemeren Applikation des Medikamentes dar. Erste Studien hatten sogar Ansprechraten von 40 % bei MDS und AML Patienten erbracht, die mit der parenteralen Applikation von Azazytidine kein Ansprechen mehr zeigten [20]. Die Prognose für HMA Versager ist ungünstig mit einem medianen Überleben von 6 Monaten [21–22]

Chemotherapie

Es existieren keine prospektiv, randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil der Chemotherapie belegen. In der klinischen Praxis finden sich diese Therapien daher häufig erst nach Versagen hypomethylierender Substanzen wieder. Folgende Substanzen stehen zur Verfügung: Melphalan 2 mg/d dauerhaft (eine Wirkung ist jedoch nur bei nor-

malem Karyotyp zu erwarten), niedrig dosiertes Ara-C 20 mg/m² KOF/d subkutan und bei proliferativen Formen, wie der CMML Hydroxyharnstoff Beginn mit 500 mg 2xtgl. Eine intensive Induktionstherapie in Anlehnung an die AML Therapie wird nur bei jungen, sehr fitten Patienten eingesetzt, häufig zur Blastenreduktion vor geplanter allogener Stammzelltransplantation. Ca. 50–60 % der Patienten sprechen hierauf an, bei Hochrisikozytogenetik deutlich weniger.

Allogene

Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation kommt aufgrund der Altersverteilung aktuell nur bei 10 % aller MDS Patienten zum Einsatz [23], wobei die Therapie durch den Einsatz dosisreduzierter Konditionierungsregime in der Regel auch sehr fitten Patienten bis 70 oder darüber angeboten werden kann. Geeignete Patienten mit einem IPSS Stadium int-2 oder high-risk sollten daher an einem Transplantationszentrum

vorgelegt werden. Langfristige Remissionsraten können bei 30–50 % der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation erreicht werden.

Die niedrigste Rezidivrate kann bei Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung erreicht werden – bei MDS mit Blastenvermehrung > 5 % ist daher in der Regel eine Vortherapie mit Azazytidine bzw. bei jungen Patienten zum Teil auch mit AML ähnlicher Induktionstherapie zur Blastenreduktion empfohlen.

Neue Entwicklungen

Insgesamt 40–50 % der MDS Patienten besitzen Mutationen im Splicing Apparat- wie U2AF1, ZRSR2, SRSF2, oder SF3B1. Für diese Patienten-Gruppe eröffnet sich mit dem oralen Splicesommodulator H3B-8800, der aktuell in Phase-I-Studien untersucht wird ein interessanter Wirkstoff.

Auch für Patienten mit IDH Mutationen, welche bei 5–10 % der MDS Patienten auftreten, werden momentan gezielte Therapie in Studien untersucht. Erste Daten der Phase-I/II-Studie mit dem oralen IDH2-Inhibitor Enasidenib (AG-221) erbrachten Ansprechraten (CR+PR+mCR+HI) von ca. 60 %. Der Wirkstoff wurde daher ganz aktuell im August 2017 durch die FDA für die rezidierte/refraktäre akute myeloische Leukämien mit IDH2 Mutation zugelassen. Die empfohlene Dosis von IDHIFA® (Enasidenib) ist 100 mg 1xtäglich.

Immun Checkpoint Regulatoren wie PD1 (programmed cell death 1), welche auf Tumorzellen exprimiert werden und durch Interaktion mit dem dazugehörigen Ligand auf den T-Zellen (PD-L1/PD-L2) zur T-Zell Anergie führen, wurden in den letzten Jahren in verschiedensten Tumorarten wie Melanom, Glioblastom,



Hodgkin Lymphom, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom untersucht. Auch in den CD34+ Zellen von MDS und AML Patienten wurde eine vermehrte Expression von PD-L1, PD-L2 mRNA nachgewiesen [24]. Dabei konnte eine höhere Expression bei Patienten beobachtet werden, die nicht mehr auf hypomethylierende Substanzen ansprechen. In verschiedenen Studien wird daher aktuell die Kombinationstherapie von Azacytidine und PD-1/PD-L1 Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Durvalumab, Atezolizumab) untersucht um die Resistenzentwicklung gegenüber Azacytidine zu verhindern.

CHIP, ICUS, IDUS

Nicht immer führt die Abklärung einer Zytopenie zur morphologischen Diagnose eines MDS oder einer anderen hämatologischen Neoplasie, obwohl sich in der molekulargenetischen Diagnostik Genmutationen finden, welche Ausdruck einer klonalen Hämatopoese sind. Diese Situation wird als klonale Hämatopoese von unbestimmten Potential (CHIP) bezeichnet und stellt in Analogie zur monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) beim Multiplen Myelom eine mögliche Vorstufe für myeloische Erkrankungen dar. Am häufigsten finden sich Genmutationen im DNMT3A, TET2 und ASXL1 Gen. Patienten bei denen die Diagnose CHIP als Zufallsdiagnose bei normalem Blutbild gestellt wurde, sollten einmal nach 3 Monaten und anschließend jährliche Blutbildkontrollen erhalten, da das Risiko der Transformation in eine myeloische Neoplasie bei 0,5–1 % pro Jahr liegt. Patienten mit CHIP weisen nebenbefundlich auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf [25]. Für Patienten mit Zytopenie und Nachweis einer Genmutation wurde der Begriff CCUS (klonale Zytopenie unklarer Signifikanz) etabliert – bei diesen Patienten

wird initial eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss eines MDS oder anderer Erkrankungen und anschließend engmaschige Blutbildkontrollen aller 3 Monate empfohlen [26–27]. Im Unterschied hierzu ist die ältere Bezeichnung idiopathische Zytopenie unbestimmter Signifikanz (ICUS) zwar auch gekennzeichnet durch eine Zytopenie und das Fehlen morphologischer Dysplasien – die zur Definition einer CCUS notwendigen Klonalitätsmarker im Sinne molekulargenetischer Mutationen fehlen hier jedoch.

Die alte Definition der Idiopathischen Dysplasie unklarer Signifikanz (IDUS) umfasst Patienten ohne Zytopenie, allerdings mit signifikanten Knochenmarkdysplasien. In dieser Patientengruppe wurden im Vergleich zum ICUS nur wenige Klonalitätsmarker gefunden, so dass unklar ist ob IDUS tatsächlich als MDS Vorstufe zu werten ist oder hier vielmehr eine sorgfältigere Aufarbeitung von Differentialdiagnosen erfolgen sollte.

Fazit

Für Niedrigrisiko MDS Patienten steht weiterhin die Optimierung der Lebensqualität durch supportive Maßnahmen im Vordergrund. Mit Erypo® steht hier nun für viele Patienten mit vordergründiger Anämie eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Für alle anderen sollte die Teilnahme an laufenden Studien (z. B. mit Luspatercept, TPO Rezeptoragonisten – je nach vordergründiger Beschwerdesymptomatik) geprüft werden.

Hochrisiko Patienten sollten, wenn möglich am Transplantationszentrum vorgestellt werden, da die allogene Stammzelltransplantation die einzig kurative Therapieoption darstellt. Alternativ steht Azacytidine weiterhin als Standardtherapie zur Verfügung. Innerhalb von Studien

wird derzeit die Kombination mit einer Vielzahl von neuen Substanzen geprüft. Durch die momentan rasante Entwicklung im Bereich der Molekulargenetik, scheint der Einsatz zielgerichteter Therapien in greifbarer Nähe.

Literatur: medizin.mgo-fachverlage.de

Korrespondenzadresse:

Dr.med. Katja Sockel
Fachärztin für Innere Medizin
Hämatologie/Onkologische Ambulanz am
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr.74
01307 Dresden
E-Mail: Katja.sockel@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr.med. Uwe Platzbecker
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
Bereichsleiter Hämatologie am
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr.74
01307 Dresden
E-Mail: Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de

Dr.med. Katja Sockel



Prof. Dr.med. Uwe Platzbecker

