

DIE MYELODYSPLASTISCHEN SYNDROME: NEUES ZU DIAGNOSE UND THERAPIE

- Die myelodysplastischen Syndrome sind sehr heterogene Erkrankungen mit grossen Unterschieden bei der Überlebenszeit
- Eine präzise Diagnostik – inklusive Zytogenetik – ist wesentlich für die Therapieplanung
- Mehrere neue Medikamente können dazu beitragen, die Lebensqualität und eventuell das Überleben der Patienten zu verbessern
- Die Stammzelltransplantation ist vor allem eine Option bei jüngeren Patienten mit hohem Risikoprofil

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) gehören zu den häufigsten malignen Knochenmarkerkrankungen. Bei Patienten über 70 Jahre sind sie sogar häufiger als akute Leukämien und alle Formen von Lymphomen; die Inzidenz von MDS wird in dieser Altersgruppe auf 30/100 000 Einwohner pro Jahr geschätzt. MDS sind Erkrankungen der Knochenmarkstammzellen und charakterisiert durch unterschiedlich ausgeprägte Reifungsstörungen der hämatopoetischen Zellen (Abb. 1); diese Störungen führen zu einer Verminderung der normalen peripheren Blutzellen. Ferner besteht ein erhöhtes Risiko, an einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken.

MDS sind heterogene Erkrankungen, die eine sehr unterschiedliche Gesamtüberlebenszeit aufweisen. Während ein Teil der Patienten nur wenige Monate nach Diagnosestellung an der Krankheit stirbt, kann ein nicht unerheblicher Teil der Patienten ohne Therapie mehrere Jahre überleben. Durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung muss mit einer deutlichen Zunahme der MDS-Fälle gerechnet werden.

In der überwiegenden Mehrheit wird die Diagnose anlässlich der Abklärung einer Anämie oder seltener einer Panzytopenie gestellt. Therapeutisch standen bis vor wenigen Jahren lediglich supportive Massnahmen zur Verfügung (Transfusionen von Erythrozyten oder Thrombozyten, Antibiotika). Die einzige kurative Therapie besteht in einer

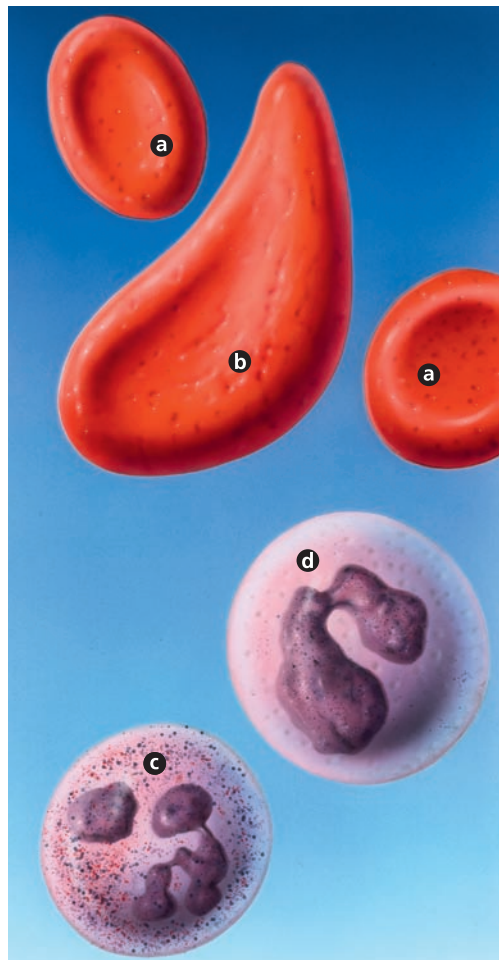


Abb. 1

a: Normale Erythrozyten

b: Dysplastischer Erythrozyt

c: Normaler Granulozyt

d: Pathologischer Granulozyt mit nur zwei Kernsegmenten und fehlenden Granula

allogenen Stammzelltransplantation. Erfreulicherweise wurde das therapeutische Armentarium in den letzten Jahren durch eine Reihe neuer Medikamente erweitert. Von diesen neuen Medikamenten profitiert jedoch nur ein Teil der MDS-Patienten, weshalb die genaue Diagnostik und Klassifikation der Erkrankung zusätzlich an Bedeutung gewinnt.

Diagnostik der MDS

In der Regel besteht der Verdacht auf ein MDS bei einer unklaren Anämie oder Panzytopenie. Diese Patienten sollten zur weiteren Diagnostik einem Hämatologen zugewiesen werden. Dieser kann aufgrund der Veränderungen im peripheren Blutbild am ehesten entscheiden, welche weiteren diagnostischen Massnahmen erforderlich sind, insbesondere welche Zusatzuntersuchungen (Zytogenetik, Molekularbiologie)

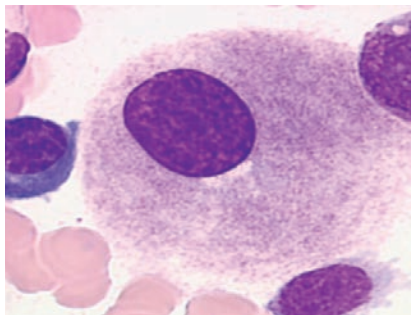


Abb. 2
Knochenmarksausstrich mit dysplastischem, hypobuliertem Megakaryozyt bei Patient mit MDS und Deletion des Chromosoms 5q.

bei einer allfälligen Knochenmarkuntersuchung angefordert werden sollen.

Das Ziel der Diagnostik besteht darin, die individuelle Erkrankung möglichst genau zu charakterisieren. Dies ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Abschätzung der individuellen Prognose und Therapieplanung. Besonders wichtig sind die Morphologie des Knochenmarks mit der Beurteilung des Ausmasses der dysplastischen Veränderungen und die Bestimmung des Anteils unreifer Zellen (Blasten). In den letzten Jahren hat ausserdem die Zytogenetik an Bedeutung gewonnen, deren Resultate zusammen mit den anderen Parametern in die Beurteilung der Prognose einfließen.

Tab. 1 zeigt die im Moment gebräuchlichste Einteilung der Patienten mit MDS in vier Risikogruppen. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit niedrigem Risiko und mit Intermediär-1-Risiko unterscheidet sich deutlich von der Überlebenszeit der Intermediär-2- und Hochrisikogruppe, deshalb werden die ersten beiden Patientengruppen als Niedrig-Risiko-MDS bezeichnet und von den anderen beiden Gruppen (Hochrisikopatienten) unterschieden. Auf die komplexe MDS-Klassifikation und deren Modifikation durch die WHO in den letzten Jahren wird aus Platzgründen hier nicht eingegangen.

Tab. 1
Zuordnung des Scores zu Risikogruppen:

Niedrigrisiko:	0
Intermediär-1:	0,5–1
Intermediär-2:	1,5–2
Hochrisiko:	>2

International Prognostic Scoring System für MDS			
Score Wert	Knochenmark Blasten (%)	Karyotyp	Anzahl Zytopenien
0	< 5	gut	0–1
0,5	5–10	intermediär	2–3
1,0		schlecht	
1,5	11–20		
2,0	21–30		

Tab. 1

Therapie der MDS

Grundsätze

Zuerst gilt es aufgrund des Alters des Patienten, seiner Komorbiditäten und seines Krankheitsrisikos zu entscheiden, ob eine aggressive Therapie (Chemotherapie und eventuell eine Stammzelltransplantation) geplant werden soll. Dies kommt insbesondere bei jüngeren Patienten mit einer Hochrisikokrankheit in Frage. Für die anderen Patienten stellt die supportive Therapie immer noch die Grundlage der Behandlung dar.

Supportive Therapie

Zur supportiven Therapie zählen die regelmässige Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, die Gabe von hämatopoietischen Wachstumsfaktoren (vor allem Erythropoetin), die Therapie der sekundären Eisenüberladung und der Einsatz von Antibiotika. Patienten mit einem niedrigen endogenen Erythropoetinspiegel (< 200 U/l) und einem niedrigen Transfusionsbedarf (< 2 Erythrozytenkonzentrate pro Monat) scheinen eine besonders hohe Chance zu haben, bezüglich Transfusionsbedarf gut auf die Erythropoetine anzusprechen. Wegen der sehr geringen Nebenwirkungen kann diese Therapie auch bei älteren Patienten versucht werden. Zur Prävention der sekundären Eisenüberladung steht ein neues Präparat zur Verfügung, das vor allem wegen der einfachen Applikation (1x tägliche Dosierung) einen Fortschritt gegenüber den bisherigen Therapien zu versprechen scheint. Vor allem Patienten mit einem langen Überleben und regelmässigem Transfusionsbedarf könnten von dieser Neuerung profitieren. Einen wichtigen Stellenwert hat auch die antibiotische Therapie bei Infektionskomplikationen.

Neue Medikamente

Das Thalidomid-Analogon Lenalidomid (Revlimid®) hat bereits in mehreren Studien eine sehr vielversprechende Wirksamkeit bei Patienten mit einem Niedrig-Risiko-MDS gezeigt. Bisher nicht gekannte Ansprechraten von 75 % sind insbesondere bei Patienten mit MDS und einer Anomalie des Chromosoms 5, del(5q), beobachtet worden (Abb. 2). Patienten mit einem Niedrig-Risiko-MDS und normaler Zytogenetik können ebenfalls auf Lenalidomid ansprechen, während dies bei anderen zytogenetischen Anomalien nur selten der Fall ist. Die häufigsten Nebenwirkungen von Lenalidomid sind Neutropenien und Thrombopenien, daher müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden. Die eindrucklichen Behandlungsergebnisse haben in den USA zur Zulassung des Medikaments in dieser Indikation geführt. In der Schweiz wird die Zulassung nächstens erwartet.

Eine weitere neue therapeutische Gruppe sind die sogenannten hypomethylierenden Medikamente. Interessanterweise

scheinen diese Medikamente bei Hochrisikopatienten mit zytogenetischen Anomalien besser zu wirken. Komplette Remissionen werden selten erreicht, doch kann eine hämatologische Remission, die für den Patienten primär bedeutsam ist, erzielt werden. Wichtig ist die häufig gemachte Beobachtung, dass die hypomethylierenden Substanzen langsam wirken. Die mittlere Dauer bis zum Ansprechen beträgt ungefähr zwölf Wochen. Für zwei Medikamente aus dieser Gruppe (Decitabine und 5-Azacytidin) existieren bereits Daten aus Phase-III-Studien, die einen Überlebensvorteil für die Therapie mit diesen Substanzen, verglichen mit einer supportiven Therapie, gezeigt haben. 5-Azacytidin (Vidaza®) ist in der Schweiz für die Behandlung von Hochrisikopatienten zugelassen.

Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapie mit ca. 35–40% Heilungschancen kommt vor allem für jüngere Patienten (< 40–50 Jahre) in Frage. Je höher das MDS-Risikoprofil, umso rascher nach Diagnose sollte die Transplantation durchgeführt werden. Voraussetzung dafür ist ein bezüglich Transplantationsgruppen (HLA) identischer Geschwister- oder Fremdspender. Die Sterblichkeit nach HLA-identischer Stammzelltransplantation liegt bei 30–40% in den ersten drei Jahren. Weitere 20–25% der Patienten erliegen einem Krankheitsrückfall. Die Resultate sind besser bei jüngeren Patienten und niedrigerem MDS-Risikoprofil.

Eigene Erfahrungen und Ausblick

Entsprechend den publizierten Erfahrungen sind auch die Patienten der Autoren in der Mehrzahl älter, und die meisten werden wegen einer unklaren Anämie oder Panzytopenie zugewiesen. In den letzten Jahren wurden zwölf Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Vier leben krankheitsfrei, fünf starben an Komplikationen der Transplantation und drei starben an Rückfällen.

Die meisten Patienten werden über Jahre mit supportiven Massnahmen behandelt, was eine gewisse Erfahrung erfordert. Bei den meisten transfusionsabhängigen Patienten wird ein Versuch mit einem Erythropoetin durchgeführt, was in einzelnen

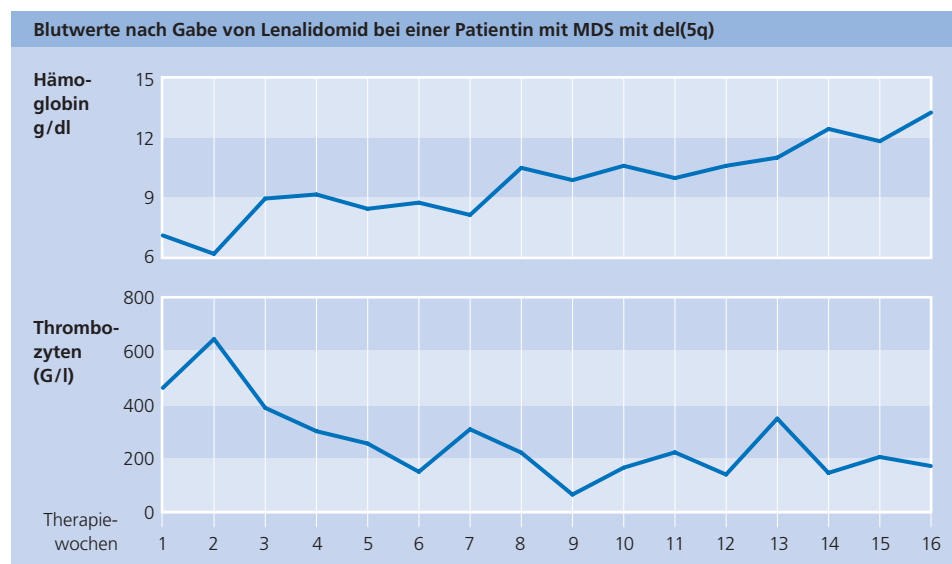


Abb. 3
Verlauf des Hämoglobins und der Thrombozyten unter Therapie mit Lenalidomid bei Patientin mit MDS und del(5q).

Fällen zur Verminderung des Transfusionsbedarfes führt. In letzter Zeit konnten wir auch einige der neuen Substanzen bei unseren Patienten einsetzen. Als Beispiel dafür sei der Fall einer 61-jährigen Patientin mit einem MDS mit del(5q) genannt.

Die Patientin musste über zwei Jahre regelmässig transfundiert werden, um das Hämoglobin bei einem Wert um 8–9 g/dl zu halten. Dennoch hatte sie eine stark eingeschränkte Lebensqualität und klagte über chronische Müdigkeit. Nach der Diagnose und dem zytogenetischen Nachweis der del(5q) wurde bei der Patientin Lenalidomid eingesetzt. Abb. 3 zeigt den erfreulichen Verlauf mit raschem Anstieg des Hämoglobins und Erreichen einer kompletten Transfusionsunabhängigkeit, was die Lebensqualität deutlich verbesserte. In einer Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten liess sich die genetische Veränderung noch nachweisen, sodass die Patientin noch weiter mit dem Medikament behandelt werden wird. Bei weiteren Patienten wird die Substanz im Moment eingesetzt, das Ansprechen muss noch abgewartet werden.

PD Dr. med. Andreas Himmelmann
FMH für Innere Medizin/Hämatologie
AndreasKlinik, Cham Zug;
Klinik St. Anna, Luzern

Prof. Dr. med. Jürg Gmür
FMH für Innere Medizin/Hämatologie
Klinik Im Park, Bellariastrasse 38, Zürich

andreas.himmelmann@andreasklinik.ch