

Diagnostik und Therapie myelodysplastischer Syndrome

Ein Überblick über die aktuellen Empfehlungen

Myelodysplastische Syndrome treten vorwiegend ab der 7. Lebensdekade auf. Das Patientenmanagement ist anspruchsvoll, da Präsentation und Verläufe sehr vielfältig sind; sie umfassen chronische Zytopenien und reichen bis zur Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie. Die folgende Übersicht fasst die aktuellen pathophysiologischen Erkenntnisse sowie die Richtlinien über Diagnostik und Therapie dieser zunehmenden Erkrankung für den Hämato-Onkologen in der Praxis zusammen.

NICOLAS BONADIES, AXEL RÜFER

SZO 2016; 4: 28–34.



Nicolas Bonadies



Axel Rüfer

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind heterogene, klonale Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzellen. MDS sind durch eine ineffektive, dysplastische Hämatopoese charakterisiert, welche mit Zytopenien im peripheren Blut und einem erhöhten Risiko hinsichtlich Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) assoziiert sind (1–3).

Epidemiologie

MDS sind maligne Erkrankungen der Blutbildung, welche vorwiegend bei älteren Menschen im Alter > 70 Jahre diagnostiziert werden. Die Inzidenz liegt bei 2–4/100 000 Patient*innenjahre und steigt im höheren Alter weit über das Zehnfache an. Mit Ausnahme des MDS vom Subtyp del(5q) sind MDS beim Mann etwa doppelt so häufig wie bei der Frau. Die Prävalenz der MDS wird zurzeit auf 10–20/100 000 geschätzt (4). MDS sind somit, zusammen mit dem Plasmazellmyelom und der chronischen lymphatischen Leukämie,

die häufigsten hämatologischen Neoplasien. Aufgrund der chronischen Verläufe und des zunehmenden Alters unserer Bevölkerung stellt die Erkrankung eine Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar. Richtlinien für Diagnostik und Therapie von Patienten mit MDS können helfen, die verfügbaren Ressourcen effizient gemäss dem aktuellen Stand des Wissens einzusetzen.

Das Spektrum möglicher Verläufe ist sehr heterogen und umfasst chronische Zytopenien bis hin zu einem raschen Fortschreiten in eine AML. Die Prognose wird nicht nur von der Biologie der Erkrankung beeinflusst, sondern insbesondere auch von den Begleiterkrankungen der Patienten. Zwei Drittel versterben an den Folgen der Zytopenien, welche vorbestehende Begleiterkrankungen ungünstig beeinflussen (z.B. Stroke und Myokardinfarkte bei Atherosklerose, Infekte und Blutungen), und ein Drittel erliegt dem Progress in eine AML (5–10).

Ursachen

MDS haben einen gemeinsamen Ursprung in Mutationen kritischer Gene von hämatopoietischen Stammzellen. Diese DNA-Schäden können im Zusammenhang mit alltäglichem «genotoxischem Stress» auftreten (chronische Entzündungen, Infekte, toxische Metabolite), welcher zu zufälligen Schäden in der DNA führt und nicht fehlerfrei repariert werden kann (11–13). Selten treten MDS auch bei jüngeren Personen im Alter < 50 Jahre auf. Bei diesen Patienten können kongenitale Prädispositionserkrankungen vorliegen, die unter anderem von einer erhöhten Vulnerabilität hinsichtlich Ansammlung von genetischen Läsionen ausgehen können (Fanconi-Anämie, Telomeropathie, RASopathie, Keimbahnmutationen in Transkriptionsfaktoren wie GATA2, RUNX1 u.a.). Die

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes

The myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous clonal disorders of the hematopoietic stem cells and affect mainly elderly people from the 7th decade of life. Management of MDS patients is challenging due to the broad spectrum of presentations and courses of the disease, varying from chronic cytopenia to rapid progression towards acute myeloid leukaemia (AML). The incidence and prevalence of MDS is expected to increase due to ageing of the population. Therefore, MDS is assumed to become one of the most important haematologic malignancies with an emerging impact on future healthcare costs. The only curative treatment is an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for which only a minority of patients is eligible. This review shall provide an update for practicing hemato-oncologists on the current understanding of pathophysiology as well as the recommendations for diagnosis and treatment of this emerging disease.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes, Treatment, Diagnosis.

Suche nach solchen kongenitalen Prädispositions-erkrankungen ist insbesondere dann wichtig, wenn ein geeigneter Familienspender für eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (allogene HSZT) zur Verfügung steht (14–17).

Genetische Schäden können aber auch durch Exposition gegenüber zytotoxischen Substanzen oder Strahlen im Rahmen von medizinischen Massnahmen oder seltener beim Ausüben des Berufs auftreten. Berufliche Expositionen gegenüber Noxen, wie Benzol, Pestizide und Insektizide, sowie auch das Rauchen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung der Erkrankung dar, (mässiger!) Alkoholkonsum hingegen nicht. Der weitaus wichtigste Risikofaktor ist aber das zunehmende Alter, welches die Ansammlung von genetischen Fehlern begünstigt. Die Ergreifung der Mechanismen, welche zu diesem «physiologischen» Alterungsprozess beitragen, ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Darin liegt auch der Schlüssel verborgen, um die erhöhte Krebsinzidenz im Alter besser zu verstehen (11–13). Bei 10 bis 20% der Patienten mit myeloischen Neoplasien finden sich zudem systemische inflammatorische und autoimmunologische Manifestationen (SIAM), die Ursachen dieser Assoziation bleiben aber weiterhin enigmatisch (18).

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Lower-risk- unterscheidet sich grundlegend von derjenigen der Higher-risk-MDS-Erkrankung. Bei Lower-risk-MDS-Patienten stehen die ineffektive Hämatopoiese mit einer erhöhten Proliferation und Apoptoserate bei erhaltener, immunologischer Tumorkontrolle im Vordergrund. Beim Progress in eine Higher-risk-Erkrankung oder in eine AML werden antiapoptotische Mechanismen aktiviert mit Entwicklung einer immunologischen Toleranz gegenüber den Tumorzellen. Die Interaktion der erkrankten Blutstammzelle mit der Knochenmarksnische spielt eine wesentliche Rolle sowohl bei der Entstehung als auch beim Progress der Erkrankung (19).

Mutierte hämatopoietische Stammzellen werden durch zellintrinsic und zellextrinsic Effekte selektioniert und führen dadurch zur klonalen Evolution. Früher konnten genetische Läsionen nur auf chromosomaler Ebene mittels konventioneller Zytogenetik erfasst werden, aber nur 50 bis 60% der Patienten tragen solche numerischen oder strukturellen Chromosomenaberrationen. In den letzten Jahren konnten dank der Hochdurchfluss-Sequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) zahlreiche somatische DNA-Mutationen bei MDS-Patienten identifiziert werden (somatische Driver-Mutationen) (13, 19–21). Diese lassen sich in mindestens sechs Klassen einteilen, welche in *Tabelle 1* zusammengefasst sind. Bei den kongenitalen Formen finden sich zudem Mu-

Tabelle 1:

Zytopogenetische Aberrationen bei MDS

Zytopogenetische Aberration	Häufigkeit (%)
Normaler Karyotyp	55,7%
-5 oder del(5q)	5-15%
-7 oder del(7q)	10%
komplexer Karyotyp: > 3 Anomalien	7,1%
Trisomie 8	4,7%
-Y	2,2%
komplexer Karyotyp: 3 Anomalien	2,1%
del(20q)	1,7%
doppelte Anomalie mit del(5q)	1,6%
doppelte Anomalie mit -7/del(7q)	1,2%
del(12p) oder t(12p)	1-2%
del(11q)	1-2%
-13 oder del(13q)	1-2%
inv(3)/t(3q)/del(3q)	0,4%
i(17p) oder t(17p)	0,4%
Trisomie 19	0,4%
del(9q)	
idic(X)(q13)	
andere einzelne oder doppelte Anomalien	12,5%

Fett: MDS-definierende zytopogenetische Aberrationen
Nach (28, 40-42)

tationen in Gene, welche in der DNA-Reparatur involviert sind (z.B. FANCA bei Fanconi-Anämie, TERT bei Telomeropathien) (17).

2014 konnten erstmals bei Probanden mit normalen peripheren Blutwerten mit der NGS-Technologie kleinste Anteile (Variant Allel Fraction, VAF > 2%) an myeloischen Driver-Mutationen in zirkulierenden Blutzellen nachgewiesen werden. Dieses Phänomen wurde als klonale Hämatopoiese von indeterminiertem Potenzial (CHIP) bezeichnet. CHIP trat mit zunehmendem Alter auf (10% bei 60-Jährigen, 20% bei 80-Jährigen) und war mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich Entwicklung einer hämatologischen Neoplasie assoziiert (22). Diese Beobachtung legt somit den Grundstein für die Identifikation von Patienten mit frühen Formen einer klonalen, hämatologischen Erkrankung und eröffnet neue Möglichkeiten hinsicht-

Merkpunkte

- ▲ **Myelodysplastische Syndrome** sind sehr heterogene, klonale Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzellen und treten vorwiegend bei älteren Menschen auf.
- ▲ **Inzidenz und Prävalenz** werden in Zukunft aufgrund der demografischen Alterung unserer Gesellschaft deutlich zunehmen und sich auf unsere Gesundheitskosten auswirken.
- ▲ **Die einzige kurative Behandlung** ist eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation, wofür jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen qualifiziert.
- ▲ **Lower-risk-MDS-Patienten** werden mit Transfusionen, Eisenchelation, Wachstumsfaktoren und immunmodulierenden Substanzen behandelt.
- ▲ **Für Higher-risk-MDS-Patienten**, die nicht für intensivere Behandlungsoptionen qualifizieren, stehen hypomethylierende Agenzien zur Verfügung.
- ▲ **Neue wirksame und verträglichere Therapien** sind für die Mehrheit der älteren Lower- und Higher-risk-MDS-Patienten dringend notwendig.
- ▲ **Der Einschluss** in prospektive MDS-Register ist zu empfehlen.

Tabelle 2:

Driver-Mutationen bei MDS

Mutationsklassen	Gene	Locus	Mutationshäufigkeit
Spliceosom Histone und DNA-Modifikationen	SF3B1	2q33.1	~20-30%
	SRSF2	17q25.1	~12%
	U2AF1	21q22.3	~7%
	ZRSR2	Xp22.1	~3-5%
	SF3A1	22q12.2	~1-2%
	SF1	11q13	~1-2%
	U2AF65	19q13.42	~1-2%
	PRPF40B	12q13.12	~1-2%
	TET2	4q24	~20-25%
	DNMT3A	2p23	~5-8%
	IDH1	2q33.3	~2%
	IDH2	15q26.1	~2%
	ASXL1	20q11	~10-20%
	EZH2	7q35-q36	~6%
Cohesin-Komplex	DDX41	5q35.5	(konstitutionell?)
	STAG1	3q22.3	~1%
	STAG2	Xq25	~6%
	RAD21	8q24	~1%
	SMC1A	Xp11.22	~1%
	SMC3	10q25.2	~1%
	PDS5B	13q13.1	~1%
	NIPBL	5p13.2	~1%
Transkriptionsfaktoren	ESCO2	8p21.1	~1%
	RUNX1	21q22.3	~10-20% (konstitutionell?)
	SETBP1	18q21.1	~2-5%
	NPM1	5q25.1	~1-2% (AML?)
	ETV6	12p13	~1-3%
	CEBPA	19q13.1	~1-4%
			(konstitutionell, AML?)
Zellzyklus	GATA2	3q21.3	(konstitutionell?)
	KMT2A	11q23	~4% (AML?)
	ANKRD26	10q12.1	(konstitutionell?)
	TP53	17p13.1	~10%
	PTEN	10q23.3	~1%
Rezeptor-Signaling (eher späte Mutationen mit hohem Risiko hinsichtlich Progress in eine AML)	CDKN2A	9p21.3	~1%
	N-/KRAS	1p13.2	~3-6% (AML?)
	JAK2	9p24.1	~1-3% (MPN?)
	FLT3	13q12	~2% (AML?)
	CBL	11q23.3	~1-2%
	CSF2	5q31.1	~1%
	CSFR3	1p34.3	(konstitutionell?)
	KIT	4q11-12	~1% (Mastozytose, AML?)
GNAS	20q13.3	~1%	
BRAF	7q34	~1%	

Fett: Häufigste somatische Driver-Mutationen
Nach (19, 43, 44)

lich der Aufdeckung von möglichen Ursachen eines allfälligen Progresses.

Klassifikation

MDS wurden erstmals 1976 in der French-American-British-(FAB-)Klassifikation als Entität aufgenommen. Mit der WHO-2001-Klassifikation wurden relevante Anpassungen vorgenommen, die 2008 und zuletzt 2016 revidiert wurden (Tabelle 3) (23). Die Klassifikation der MDS erfolgt durch Integration von klinischen, morphologischen und zytogenetischen Be-

funden (integrative Diagnose) und benötigt viel Erfahrung. Resultate aus der molekularen Diagnostik (somatische Driver-Mutationen) wurden in der WHO-2016-Klassifikation zusätzlich aufgenommen (Mutationen in SF3B1 und TP53).

MDS werden in 11 unterschiedliche Subtypen eingeteilt. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der Zellreihen, welche von Dysplasien und Zytopenien betroffen sind, des Vorliegens von Ringsideroblasten und des Blastengehalts im Knochenmark sowie zytogenetischer Befunde (Tabelle 2). Der Begriff «refraktäre Anämie» wurde neu durch «MDS mit» ersetzt, da bei MDS-Patienten nicht nur die erythroide Linie betroffen sein kann. Die prognostisch günstigen Mutationen im Spliceosom-Faktor SF3B1 gelten neu als Surrogatmarker für Ringsideroblasten. Bei Vorliegen einer Mutation sind > 5% Ringsideroblasten, ohne Mutation > 15% notwendig für die Einteilung in diese Subgruppe. Zusätzlich wurden Mutationen in TP53 als prognostisch ungünstiger Faktor bei MDS mit del(5q) aufgenommen. Die Erythroleukämie (AML FAB M6, myeloid-erythroid) wird neu in die Kategorie der MDS eingeteilt, falls weniger als 20% Blasten von allen kernhaltigen Zellen vorliegen. Neu wurde zudem die Entität der myeloischen Neoplasien mit Keimbahnprädisposition in die Klassifikation aufgenommen, die insbesondere bei jungen MDS-Patienten (arbitrarisches Cut-off-Alter < 50 Jahre) gesucht werden sollten.

Risikostratifizierung

Die Risikoeinteilung der MDS-Patienten berücksichtigt krankheits- und patientenbezogene Faktoren. 1997 wurde das International Prognostic Scoring System (IPSS) eingeführt und zwischenzeitlich vom revidierten IPSS (IPSS-R) abgelöst (24, 25). Für die Prognoseabschätzung mit IPSS-R werden Blasten, Zytogenetik und Zytopenien berücksichtigt. Bei den Lower-risk-MDS-Patienten beträgt das mittlere Überleben 5 bis 9 Jahre und die mittlere Zeit, bis 25% der Patienten in eine AML transformieren, 5 bis 10 Jahre. Bei diesen Patienten stehen somit die Erhaltung der Lebensqualität und Vermeidung von anämieassoziierten Komplikationen im Vordergrund (Stroke, Myokardinfarkte). Bei Higher-risk-MDS-Patienten schwankt das mittlere Überleben zwischen wenigen Monaten und 3 Jahren und ist vorwiegend durch die Transformation in eine AML, Blutungs- und Infektkomplikationen limitiert. Bei diesen Patienten steht eine Verlängerung der Lebenserwartung im Vordergrund. Für den einzig kurativen Therapieansatz der allogenen HSZT kommen aufgrund des oft fortgeschrittenen Alters und der damit verbundenen Komorbiditäten weniger als 10% der Patienten infrage. Die patientenbezogene Risikostratifizierung basiert auf den Begleiterkrankungen. Hierzu wird der Sorror-Score (HCT-CI: Hematopoietic stem cell transplant-

Tabelle 3:

WHO-2016-Klassifikation für myelodysplastische Syndrome

Subtyp	Dysplastische Zelllinien	Zytopenien	% RS aller erythroiden Elemente im KM		% Blasten im KM oder PB			Konventionelle Zytogenetik
			wtSF3B1	mSF3B1	BM	PB	AS	
MDS mit SLD	1	1 oder 2	≤ 15	≤ 5	< 5	< 1	-	
MDS mit MLD	2 oder 3	1-3	≤ 15	≤ 5	< 5	< 1	-	
MDS mit SLD und RS	1	1 oder 2	≥ 15	≥ 5	< 5	< 1	-	
MDS mit MLD und RS	2 oder 3	1-3	≥ 15	≥ 5	< 5	< 1	-	
MDS del(5q)	1-3	1 oder 2	n.a.	n.a.	< 5	< 1	-	Isolierte del(5) mit oder ohne eine zusätzliche zytogenetische Alteration ohne del(7) oder -7
MDS mit EB1	0-3	1-3	n.a.	n.a.	5-9	2-4	-	
MDS mit EB2	0-3	1-3	n.a.	n.a.	10-19	5-19	+	
MDS-U			≤ 15	≤ 5	< 5	< 1	-	
a) 1% Blasten im PB	1-3	1-3	n.a.	n.a.	< 5	1	-	
b) SLD mit Panzytopenie	1	3	n.a.	n.a.	< 5	< 1	-	
c) durch Zytogenetik definiert	0	1-3	≤ 15	n.a.	< 5	< 1	-	MDS definierende zytogenetische Alteration
RCC	1-3	1-3	≤ 15	≤ 5	< 5	< 1	-	

nach (23)

Voraussetzungen:

1. Ohne vorgängige zytotoxische Therapie oder Keimbahnprädisposition für myeloische Neoplasien.
2. Anhaltende Zytopenien > 6 Monate: Hb < 100 g/l, Tc < 100 G/l, Neutrophile < 1,8 G/l (Monozyten < 1 G/l)
3. 200 Zellen im PB und 500 Zellen im KM auszählen
4. 1% Blasten im PB muss mit einer 2. Bestimmung bestätigt werden

PB: Peripheres Blut; KM: Knochenmark; AS: Auer-Stäbchen; RS: Ringsideroblasten; SLD: Single lineage dysplasia (unilineäre Dysplasie); MLD: Multi lineage dysplasia (multilineäre Dysplasie); EB: Excess of blasts (Blastenexzess); RCC: Refractory cytopenia of the childhood; CAVE: Bei ≤ 50% erythroiden Vorstufen und ≥ 20% Blasten der nicht erythroiden Zellen aber < 20% aller Zellen - dies entspricht neu einem MDS (MDS-SLD/MLD oder EB) und nicht mehr einer AML M6 (eythroid/myeloid).

comorbidity index) eingesetzt. Dieser ist vom Charlson-Score abgeleitet und wurde primär für die Eligibilität für eine allogene HSZT entwickelt, zwischenzeitlich jedoch auch für MDS-Patienten validiert (26). Eine vereinfachte Form für MDS-Patienten ist der MDS-Comorbidity-Index (MDS-CI) (Tabelle 4), welcher lediglich kardiale, renale und hepatische Erkrankungen sowie solide Tumoren berücksichtigt (27). Zunehmend werden auch molekulare Marker zur Prognoseeinschätzung eingesetzt. Der Mutationsstatus im TP53-Gen spielt insbesondere bei MDS del(5q) eine Rolle und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Weiter sind auch Mutationen in den Genen ASXL1, EZH2, ETV6, RUNX1, CBL und U2AF1 mit einer schlechteren Prognose, verglichen zum IPSS/IPSS-R, assoziiert (21).

Diagnostik

Patienten mit anhaltenden und ungeklärten Zytopenien (oder auch Dysplasiezeichen im peripheren Blut) über mehr als 6 Monate (Hb < 110 g/l, Neutrophile

< 1,5 G/l, Thrombozyten < 100 G/l) oder Blasten ≥ 1% im peripheren Blut sollten grundsätzlich weiter abgeklärt werden. Bei gebrechlichen Patienten und/oder relevanten kognitiven Einschränkungen emp-

Tabelle 4:

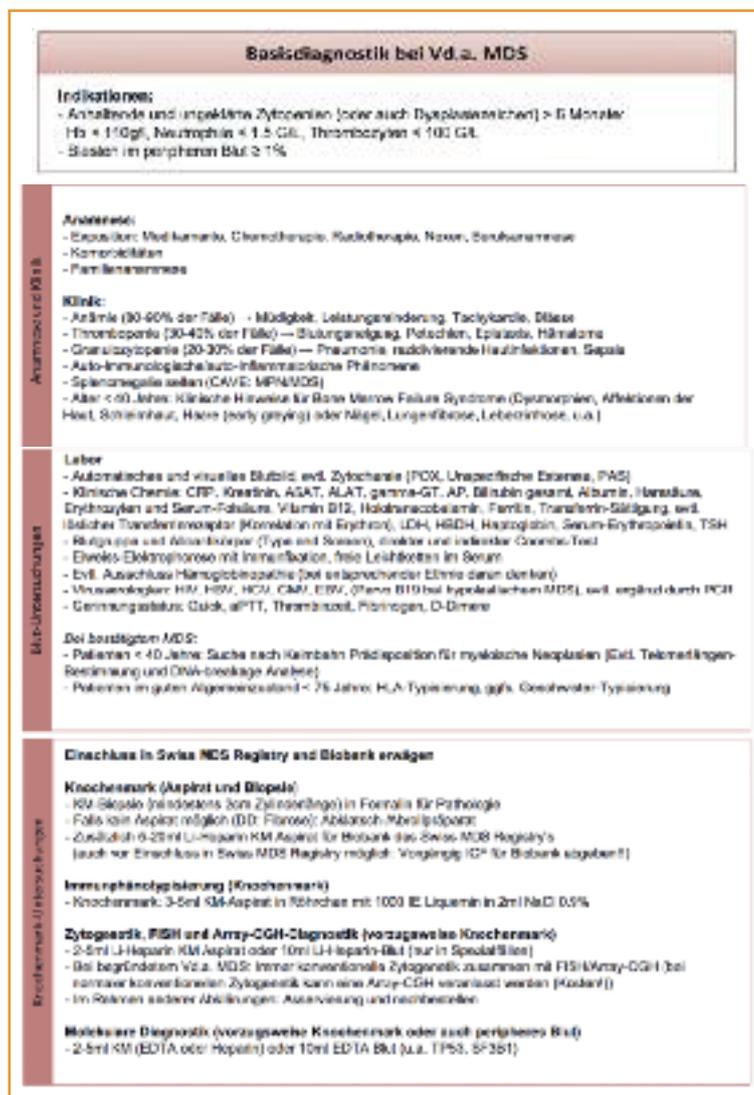
MDS-Comorbidity-Index (MDS-CI)

Komorbidität	HR für NLD	Score
Kardiale Erkrankung	3,57	2
Moderate/schwere hepatische Erkrankung	2,55	1
Schwere Lungenerkrankung	2,44	1
Nierenerkrankung	1,97	1
Solide Tumoren	2,61	1

NLD: non-leukemic death

MDS-CI-Risiko	Summe	Anteil der Patienten in der Risikogruppe
Low risk	0	546/840 (65%)
Intermediate risk	1-2	244/840 (29%)
High risk	> 2	50/840 (6%)

Nach (45, 46)



Flowchart 1: Diagnostischer Approach nach (28)

fehlt sich ein individualisiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der Lebenserwartung und der Wünsche des Patienten und der Angehörigen.

Wichtig ist die Abgrenzung von klonalen vs. reaktiven, therapieassoziierten vs. primären und hereditären vs. erworbenen Formen. 2013 wurden vom European Leukemia Net (ELN) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von adulten MDS-Patienten publiziert, welche in den *Flowcharts 1 (Diagnostik) und 2 (Therapie)* zusammengefasst sind (28).

In der Anamnese sollen Expositionen gegenüber Noxen, Medikamenten, Komorbiditäten und eine belastete Familienanamnese erfragt werden. Die klinische Untersuchung fokussiert auf Zeichen der Anämie (Blässe, Tachykardie), Blutungsneigungen (Haut- und Schleimhautblutungen), Infekte (Pneumonie, rez. Haut- und Harninfektionen), autoimmunologische und autoinflammatorische Manifestationen, Hepatosplenomegalie (eher bei MDS/MPN-Subtypen) und bei jungen Patienten auf Stigmata für eine konstitutionelle Prädisposition zum Beispiel im Rahmen eines Knochenmarksversagens (Dysmorphien, frühes Ergrauen, Lungenfibrose, Leberzirrhose, Pankreasinsuffizienz).

Im peripheren Blut sollte mindestens eine Zelllinie durch eine Zytopenie betroffen sein. Thrombo- oder

Leukozytosen (Monozytosen, Neutrozytosen) können selten bei MDS/MPN-Erkrankungen vorliegen (RARS-T, CMML, aCML). Zusätzlich können auch im peripheren Blut Dysplasiezeichen mindestens einer Zelllinie beobachtet werden (ausgeprägte Anisozytose der Erythro-/Thrombozyten, unerklärte Makrozytose, Neutrophile mit Pseudopelger- oder hypo- und agranulierten Formen).

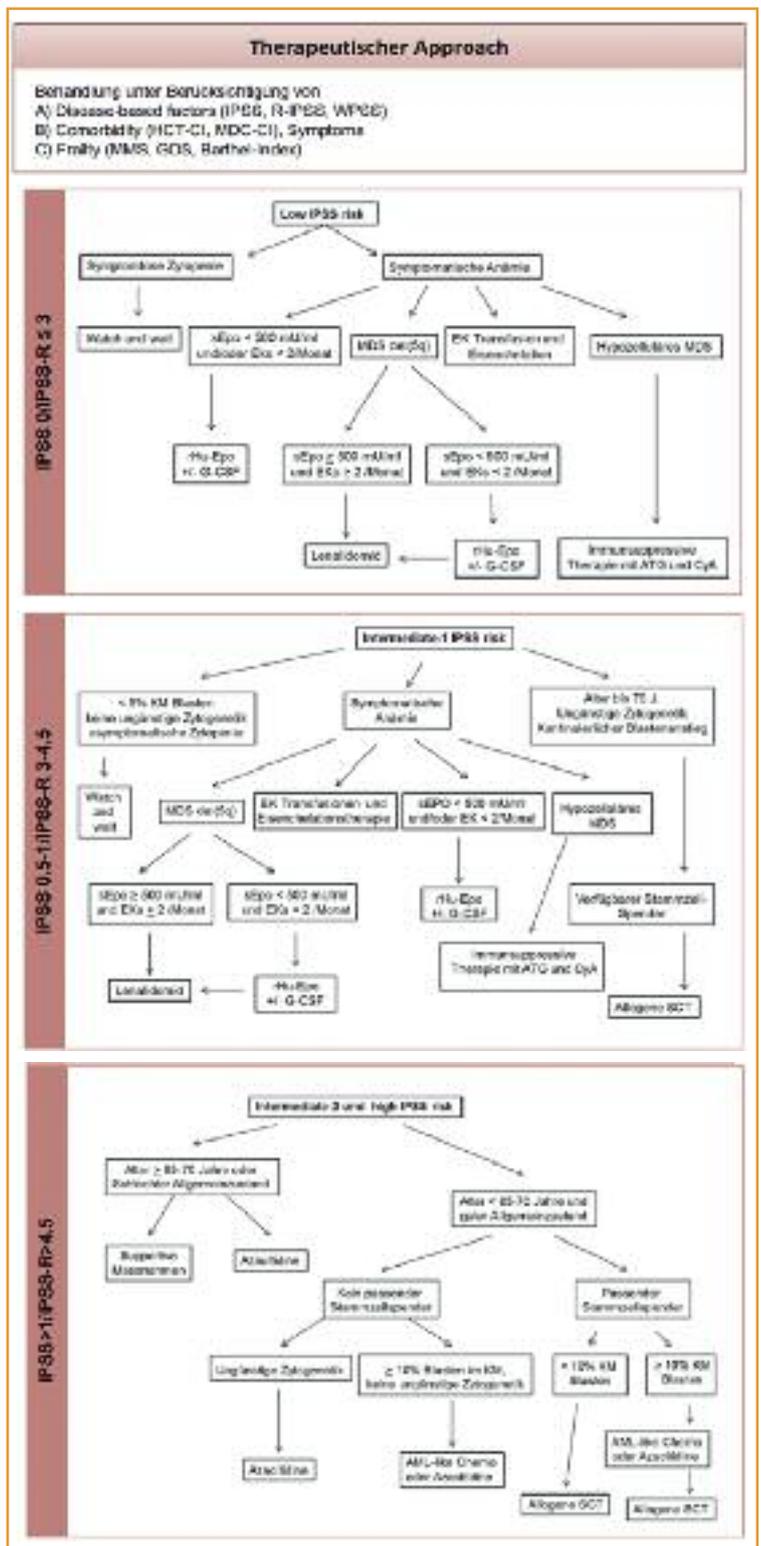
Die Knochenmarkuntersuchung und die Durchführung einer zytogenetischen Untersuchung sind zwingend für die Diagnose und die korrekte Subklassifizierung der MDS. Typischerweise findet sich ein hyperzelluläres Knochenmark (nur 10% der MDS sind hypoplastische Formen) mit relevanten Dysplasien in mindestens einer Zelllinie (*Abbildung*). Ringsideroblasten sind pathognomonisch für die MDS-Formen mit Mutationen in SF3B1 (Cave: selten bei Intoxikationen mit Schwermetallen, Therapie mit Isoniazid oder Vitamin-B₁- oder -B₆-Mangel). Eine Blastenvermehrung ist charakteristisch für Higher-risk-MDS, und die Grenze zur AML liegt bei einem Anteil $\geq 20\%$. In der zytogenetischen Untersuchung sollte nach MDS-definierenden Veränderungen gesucht werden. Insbesondere sollte bei typischer Morphologie (Makrozytose, verminderte Erythropoiese, hypobulierte Megakaryozyten mit normaler bis leicht erhöhter Thrombozytenzahl) auch eine del(5q) gesucht werden. Bei normalem Karyotyp kann der Einsatz einer FISH und neuerdings auch einer Micro-Array Comparative Genomic Hybridisation (Array-CGH) nützlich sein, um eine Klonalität zu beweisen. Die prognostische Bedeutung der Array-CGH-Befunde ist aber nicht einwandfrei geklärt. Die Immunphänotypisierung kann zudem bei Lower-risk-MDS-Formen helfen, reaktive von klonalen Knochenmarkveränderung abzugrenzen (Ogata-Score) (29). Somatische Mutationen wurden in die neue WHO-Klassifikation aufgenommen, zum Beispiel sind Mutationen in TP53 mit einer schlechten Prognose bei MDS del(5q) assoziiert, und Mutationen in SF3B1 definieren eine MDS-Subgruppe mit Ringsideroblasten und einer günstigen Prognose. Aus diesem Grund wird es in Zukunft nützlich sein, bereits bei Diagnose Material aus Knochenmark (oder peripherem Blut) für molekulare Analysen zu asservieren.

Therapie

Die Therapie des MDS erfolgt immer unter Berücksichtigung der krankheits-, aber auch der patientenspezifischen Faktoren (*Flowchart 2*) (28). Für die Lower-risk-MDS-Patienten steht die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Eine Therapie drängt sich nur bei symptomatischer Anämie auf, welche durch Transfusionen und Erythropoietin-stimulierende Agenzien (ESA) behandelt werden kann. Das Ansprechen lässt sich anhand der Nordic-Kriterien abschätzen (endogener Serum-EPO-Spiegel < 500 IU/ml,

fehlende/kurze Transfusionsbedürftigkeit, Lower-risk-MDS, keine Blastenvermehrung, kurze Dauer der Erkrankung) (30–34). ESA benötigen in der Schweiz für die Behandlung von MDS-Patienten eine Kostengutsprache durch die Krankenkasse, da diese Indikation ausserhalb der auf der Spezialitätenliste aufgeführten Limitatio steht.

Ein Ansprechen ist bei adäquater Dosierung innerhalb von 6 bis 12 Wochen zu erwarten, und die Ansprechdauer beträgt durchschnittlich 2 Jahre. Bei einem ungenügenden Effekt empfehlen die aktuellen Guidelines die zusätzliche Gabe von G-CSF. Die Daten hierzu bei Patienten, bei denen ESA ausdosiert sind (80 000 rEPO-Äquivalente/Woche), bleiben jedoch eher spärlich. Bei Patienten mit del(5q) ist nach erfolglosem ESA-Behandlungsversuch eine Therapie mit Lenalidomid indiziert (5/10 mg an 21 von 28 Tagen). Diese Therapie hat eine Ansprechrate von 50 bis 60% mit einer medianen Ansprechdauer von 41 bis 80 Wochen (35). Neuere Daten zeigen auch eine Wirksamkeit von Lenalidomid bei Nicht-del(5q)-Patienten mit einer Ansprechrate von 30% und medianer Ansprechdauer von 33 Wochen (36). Der Nutzen von Lenalidomid in Kombination mit ESA+G-CSF wird zurzeit in Phase-2- und -3-Studien untersucht (GFM und HOVON 89). Für die Patienten mit hypoplastischem MDS besteht zudem die Option einer immunmodulierenden Behandlung mit Cyclosporin kombiniert mit Antithymozyten-Globulin (ATG), wie sie auch bei Patienten mit aplastischer Anämie eingesetzt wird. Im Gegensatz zur aplastischen Anämie muss der Nutzen einer zusätzlichen Kombination mit Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA) beim hypoplastischen MDS noch untersucht werden. Bei Lower-risk-MDS-Patienten führen die beiden TRA (Eltrombopag, Romiplostim) in einer Monotherapie zur Verbesserung der Thrombozytenzahl, jedoch ohne nachweislichen Überlebensvorteil (37, 38). Es bleibt zudem kontrovers, ob TRA insbesondere bei Higher-risk-MDS die Progression in eine AML begünstigen. Bei Patienten mit anhaltender Transfusionsbedürftigkeit sollten bei einer Lebenserwartung von mindestens 1 bis 2 Jahren und nach Transfusionen von mehr als 20 Erythrozytenkonzentraten oder Ferritinwerten über 1000–1500 µg/l eine Eisenchelation erwogen werden. Hierfür können drei Substanzen eingesetzt werden. Wegen der oralen Einnahme und des günstigeren Nebenwirkungsprofils wird Deferasirox (max. Dosierung 30–40 mg/kg) in der Regel Deferipron oder Deferoxamin vorgezogen. Bei Intermediate-risk- und Higher-risk-MDS-Patienten muss anhand des Alters und insbesondere der Begleiterkrankungen des Patienten bereits frühzeitig die Wahl zwischen einer potenziell kurativen oder einer palliativen Therapie festgelegt werden. Dank der Einführung von nicht myeloablativen Konditionierungs-Chemotherapien sind ältere, aber fitte Pati-



Flowchart 2: Therapiemanagement nach (28)

enten (bis zu einem Alter von 70, selten bis 75 Jahre) bei Vorliegen eines geeigneten Spenders noch Kandidaten für eine allogene HSZT. Die meisten MDS-Patienten sind jedoch entweder zu alt (> 75 Jahre) oder haben relevante Komorbiditäten, welche eine solche Therapie verunmöglichen. Bei diesen älteren und unfitten Patienten kann als palliative Therapieoption eine Behandlung mit hypomethylierenden Agenzien (HMA) angeboten werden. Für diese Indikation ist in der Schweiz einzig das Azacitidin zugelassen, welches in monatlichen Abständen über 5 bis 7 Tage subkutan appliziert werden kann. Das

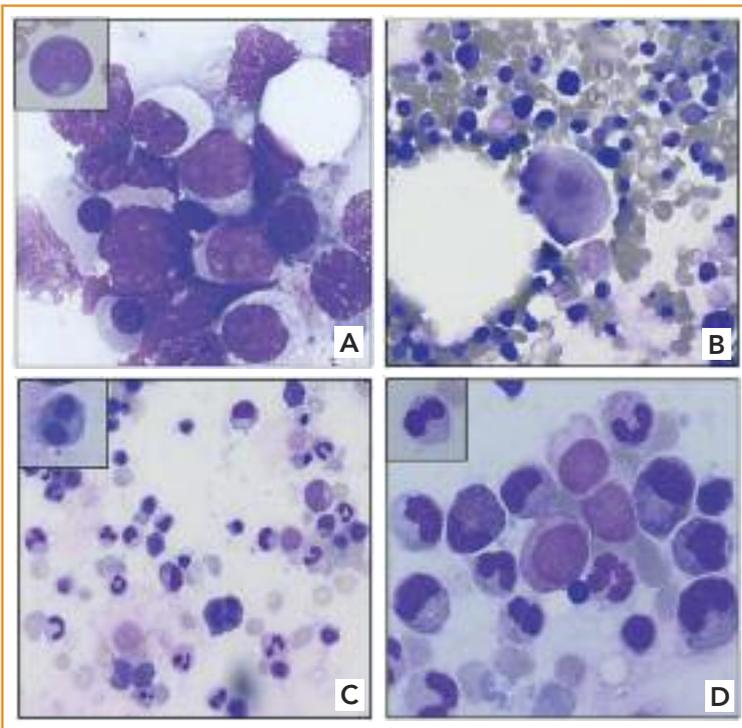


Abbildung: Typisches Blutbild und Knochenmarkveränderungen bei MDS (2)

- A) Blastenvermehrung: Blasten im Knochenmark und peripheren Blut (Insert)
- B) Dysmegakaryopoiesie: separierte Kerne und atypische Kernformen
- C) Dyserythropoiesie: megaloblastäre und doppelkernige Formen (Insert)
- D) Dysgranulopoiesie: hypo- und agranulierte Formen, Pseudo-Pelger (Insert)

Medikament wird, bis auf kutane Lokalreaktionen, meistens gut vertragen und zeigte eine Verlängerung des Überlebens sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (35). Bei relevanten Lokalreaktionen besteht die Möglichkeit, das Medikament auch intravenös zu applizieren. Diese Anwendungsweise ist in der Schweiz (im Gegensatz zu den USA) jedoch nicht zugelassen. Patienten, welche auf eine Therapie mit HMA nicht oder nicht mehr ansprechen, haben eine sehr schlechte Prognose mit einem mittleren Überleben von nur 3 bis 6 Monaten (39).

MDS-Register in der Schweiz

Seit 2014 werden im Swiss Lenalidomide In MDS del(5q) Registry (SLIM-Registry) Patienten mit del(5q) +/- zusätzlichen zytogenetischen Aberrationen eingeschlossen, welche eine Therapie mit Lenalidomid erhalten (haben). An diesem Register nehmen momentan mehr als 20 Schweizer Zentren teil, und es sind mehr als 50 Patienten registriert (<https://www.slim-registry.ch/>).

Aufgrund der grossen Heterogenität der MDS-Patienten und der zunehmenden Inzidenz hat die Schweizer MDS-Studiengruppe zudem ab dem 1. Januar 2016 ein allgemeines MDS-Register (1) mit einer assoziierten Biobank ins Leben gerufen. Anonymisierte gesundheitsbezogene Daten und Proben sollen strukturiert und systematisch auf dieser national und international kollaborierenden Plattform gesammelt werden. Diese soll dazu beitragen, Fragestellungen aus der Klinik und der Grundlagenforschung koordiniert beantworten zu können. Zudem wird sie auch dazu dienen, innerhalb eines Behandlungsnetzwerks mit den praktizierenden Kolleginnen und Kollegen den Zugang zu zukünftigen klinischen Studien auch für Lower-risk-MDS-Patienten zu ermöglichen.

Kontaktadresse: Swiss.MDS.Registry@insel.ch

Website: <https://www.mds-switzerland.ch/> (im Aufbau)

Ausblick

Bei transfusionsabhängigen Lower-risk-MDS-Patienten mit Ringsideroblasten oder SF3B1-Mutationen sowie Refraktärität auf ESA zeigen erste Studien mit dem Activin/TGF-beta-Inhibitor Luspatercept eine vielversprechende Ansprechrate von 60%. Andere Substanzen, welche die Zytopenien bei Lower-risk-MDS-Patienten verbessern, sind zurzeit leider noch nicht in Aussicht, sodass hier weiterhin ein dringlicher Handlungsbedarf besteht.

Bei Higher-risk-MDS-Patienten stehen Checkpoint-Inhibitoren, welche durch Blockierung der Interaktion von PD1/PD1L die Tumormunität stimulieren, zurzeit in klinischer Erprobung. Da zytotoxische Substanzen aufgrund der eingeschränkten DNA-Reparaturreserven beim MDS-Patienten ungünstig sind, setzt man die Hoffnung auf zielgerichtete Therapien und immunmodulierende Substanzen. Neue und verträgliche Therapien sind insbesondere für die Mehrheit der älteren MDS-Patienten wünschenswert, welche nicht für eine allogene HSZT qualifizieren. ▲

Dr. med. Nicolas Bonadies

Universitätsklinik für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor

Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern
3010 Bern

E-Mail: Nicolas.Bonadies@insel.ch (Korrespondenz)

Dr. med. Axel Rüfer

Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital

6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: NB: Advisory Boards: Celgene, Novartis und Bristol-Myers Squibb; Forschungsunterstützung (unrestricted research grants): Novartis und Celgene. AR: Advisory Boards: Celgene und Novartis; Forschungsunterstützung (unrestricted research grants): Celgene.

Verdankungen:

Swiss MDS Study Group (alphabetische Auflistung der assoziierten Zentren): Kantonsspital Aarau AG – Dr. Nathan Cantoni; Kantonsspital Baden – Dr. Clemens Caspar; Universitätsspital Basel – Dr. Andreas Holbro; Inselspital Bern – Dr. Nicolas Bonadies, Dr. Michael Daskalakis und PD Dr. Alicia Rovo; Universitätsspital Genf – Dr. Kaveh Samii; Kantonsspital Graubünden – PD Dr. Ulrich J. M. Mey; Universitätsspital Lausanne – Dr. Sabine Blum; Spital Liestal – Dr. Geneviève Favre; Kantonsspital Luzern – Dr. Axel Rüfer; Kantonsspital Münsterlingen – Dr. Rudolf Benz; Istituto Oncologico della Svizzera Italiana – Dr. Bernhard Gerber und PD Dr. Georg Stuessi; Kantonsspital Olten – Dr. Dorothea Friess; Stadtsipital Triemli – Dr. Adrian Schmid und Prof. Mathias Schmid; Kantonsspital St. Gallen – Dr. Thomas Lehmann; Spitäler Wallis – Dr. Catherine Mengis-Bay; Kantonsspital Winterthur – Dr. Jeroen Goede; Universitätsspital Zürich – PD Dr. Stefan Balabanov und Dr. C. Matthias Wilk

Literatur:

1. Vardiman JW et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009. 114(5): 937–951.
2. Greenberg PL et al.: Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008. 6(9): 902–926.
3. Greenberg PL.: Myelodysplastic syndromes: dissecting the heterogeneity. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15): 1937–1938.
4. Bonadies N N.a.M.S.G.: Epidemiological Analysis of MDS Patients in a Swiss Population Based Registry from 1989-2012 (draft version).
5. Radlund A et al.: Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol*, 1995. 54(3): 153–156.
6. Aul C, Giagounidis A, Germing U.: Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol*, 2001. 73(4): 405–410.
7. Germing U et al.: No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 2004. 89(8): 905–910.
8. Rollison DE et al.: Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*, 2008. 112(1): 45–52.
9. Maynadie M et al.: Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer*, 1996. 74(2): 288–290.
10. Neukirchen J et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 2011. 35(12): 1591–1596.
11. Aftimos PG, Barthelemy P, Awada A.: Molecular biology in medical oncology: diagnosis, prognosis, and precision medicine. *Discov Med*, 2014. 17(92): 81–91.
12. Falandry C et al.: Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol*, 2014. 32(24): 2604–2610.
13. Lindsley RC, Ebert BL.: The biology and clinical impact of genetic lesions in myeloid malignancies. *Blood*, 2013. 122(23): 3741–3748.
14. Corey SJ et al.: Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7(2): 118–129.
15. Walter MJ et al.: Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2012. 366(12): 1090–1098.
16. Bagby GC, Fleischmann AG.: The stem cell fitness landscape and pathways of molecular leukemogenesis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011. 3: 487–500.
17. Bagby GC et al.: Marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004: 318–336.
18. Mekinian A et al.: Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(2): 291–300.
19. Bejar R, Levine R, Ebert BL.: Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 2011. 29(5): 504–515.
20. Bejar R et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*, 2011. 364(26): 2496–2506.
21. Bejar R, Steensma DP.: Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2014. 124(18): 2793–2803.
22. Steensma DP et al.: Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2015. 126(1): 9–16.
23. Arber DA et al.: The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): 2391–2405.
24. Greenberg P et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997. 89(6): 2079–2088.
25. Greenberg PL et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012. 120(12): 2454–2465.
26. Sorror ML et al.: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005. 106(8): 2912–2919.
27. Della Porta MG, Malcovati L.: Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 2009. 94(5): 602–606.
28. Malcovati L et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 2013. 122(17): 2943–2964.
29. Ogata K et al.: Diagnostic application of flow cytometric characteristics of CD34+ cells in low-grade myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2006. 108(3): 1037–1044.
30. Hellstrom-Lindberg E.: Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*, 1995. 89(1): 67–71.
31. Hellstrom-Lindberg E.: Approach to anemia associated with myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep*, 2003. 2(2): 122–129.
32. Hellstrom-Lindberg E et al.: A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*, 2003. 120(6): 1037–1046.
33. Hellstrom-Lindberg E et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*, 1997. 99(2): 344–351.
34. Bowen D et al.: Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 2003. 120(2): 187–200.
35. Fenaux P 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*, 2009. 10(3): 223–232.
36. Santini V et al.: Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*, 2016.
37. Giagounidis A 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*, 2014. 120(12): p. 1838–1846.
38. Kantarjian H et al.: Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*, 2010. 28(3): 437–444.
39. Prebet T et al.: Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*, 2011. 29(24): 3322–3327.
40. Sole F et al.: Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 2005. 90(9): 1168–1178.

41. Haase D et al.: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*, 2007. 110(13): 4385–4395.
42. Schanz J 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*, 2012. 30(8): 820–829.
43. Tothova Z, Steensma DP and Ebert BL.: New strategies in myelodysplastic syndromes: application of molecular diagnostics to clinical practice. *Clin Cancer Res*, 2013. 19(7): 1637–1643.
44. Leeke B et al.: Cohesin mutations in myeloid malignancies: underlying mechanisms. *Exp Hematol Oncol*, 2014. 3: 13.
45. Della Porta MG et al.: Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 2011. 96(3): 441–449.
46. Malcovati L et al.: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 2007. 25(23): 3503–3510.