



Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Leitlinie

ICD10: D46.-

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.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 | 2 |
| 2 Grundlagen | 2 |
| 2.1 Definition und Basisinformationen | 2 |
| 2.2 Epidemiologie | 2 |
| 2.4 Risikofaktoren | 3 |
| 4 Klinisches Bild | 4 |
| 4.1 Symptome | 4 |
| 5 Diagnose | 5 |
| 5.1 Diagnose-Kriterien | 5 |
| 5.2 Diagnostik | 5 |
| 5.3 Klassifikation | 6 |
| 5.4 Prognostische Faktoren | 9 |
| 5.5 Differenzialdiagnose | 10 |
| 6 Therapie | 11 |
| 6.1 Therapiestruktur | 11 |
| 6.1.1 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und IPSS INT-1) | 12 |
| 6.1.1.1 Therapieindikation der Niedrigrisiko-MDS | 12 |
| 6.1.1.2 Supportive Therapie | 13 |
| 6.1.1.3 Eisenchelatoren | 13 |
| 6.1.1.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren | 14 |
| 6.1.1.5 Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren) | 15 |
| 6.1.1.6 Immunmodulatorische Substanzen | 15 |
| 6.1.1.7 Immunsuppressive Therapie | 16 |
| 6.1.2 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und IPSS HIGH) | 16 |
| 6.1.2.1 Therapieindikation der Hochrisiko-MDS | 16 |
| 6.1.2.2 Intensive Chemotherapie | 16 |
| 6.1.2.3 Epigenetische Therapie | 16 |
| 6.1.2.4 Nicht-intensive Chemotherapie | 17 |
| 6.1.2.5 Allogene Stammzelltransplantation | 18 |
| 9 Literatur | 18 |
| 11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle | 20 |
| 14 Links | 20 |
| 15 Anschriften der Verfasser | 20 |
| 16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte | 21 |

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

ICD10: D46.-

Stand: März 2016

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

1 Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht eine große Herausforderung. Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zytomorphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risiko-Scores wie der IPSS und der IPSS-R erlauben eine Abschätzung der Prognose der Patienten hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML). Das meist fortgeschrittene Alter und die häufig bestehenden Komorbiditäten der Patienten einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Patienten dar. Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf den Patienten individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Aus diesem Grund ist die allogene Stammzelltransplantation nur für eine Minderheit der Patienten eine kurative Therapieoption. Therapiegrundlage ist die supportive Therapie vor allem mit Gabe von Erythrozytenkonzentraten und ggf. notwendig werdender Eisenchelation. Für Patienten mit fortgeschrittenem MDS, die keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind, stellt Azacitidin eine wirksame und verträgliche Therapie dar, die ambulant durchführbar ist. Da es in der Therapie des MDS nur wenige etablierte Medikamente gibt, stehen vielen Patienten nur im Rahmen von Studien potentiell wirksame Substanzen zur Verfügung.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind. Therapieassoziierte MDS (ca. 10 %) können nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie auftreten, in ca. 90 % der Fälle läßt sich eine Noxe nicht sicher nachweisen. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi- oder Panzytopenie. Das Knochenmark ist oft normo- oder sogar hyperzellulär, in ca. 10 % der Fälle hypozellulär. Diagnostisch wegweisend sind Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen. Mindestens 10 % der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann. Über 50 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf.

2.2 Epidemiologie

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [1]. Im Alter über 70 steigt die Inzidenz auf

>30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

Pathogenese

Zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen zeigen, daß MDS klonale Erkrankungen der Hämatopoese sind, gekennzeichnet durch das Mißverhältnis von Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen und fehlender Ausreifung dieser Zellen. Über 50 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf [2].

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Genen identifiziert werden, deren Expression zur malignen Transformation von Zellen beiträgt. Die sogenannten Onkogene erhalten ihr transformierendes Potential durch somatische Mutationen ihrer nicht transformierenden Gegenstücke, der sogenannten Proto-Onkogene, hochkonservierter Gene, die normalerweise eine Schlüsselrolle bei Zellwachstum und Differenzierung spielen. Die Entartung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen kann durch strukturelle Änderungen innerhalb der korrespondierenden Gene, durch chromosomale Translokationen oder auch durch nichtphysiologische Expression aufgrund von Mutationen in regulatorischen Elementen der Genexpression hervorgerufen werden. Die starke Proliferation hämatopoetischer Zellen begünstigt potentiell das Auftreten derartiger Mutationen.

Physiologisch wird die Ausprägung eines malignen Phänotyps durch die Expression von Tumor-Suppressor-Genen, die den Zellzyklus anhalten und Apoptose fördern, vereitelt. Ist dagegen die Expression dieser Überwachungsgene durch Mutationen oder Deletionen beeinträchtigt, wird die betroffene Zelle anfällig für neoplastische Transformation.

Aktuelle Arbeiten setzen sich intensiv mit der klonalen Entwicklung der Hämatopoese beim MDS auseinander. Das Auftreten von frühen (sogenannten Founder-) Mutationen wird als initiierende Veränderung vermutet, in deren Folge funktionelle Störungen der Hämatopoese auftreten, die zum einen die hämatopoetische Insuffizienz, zum anderen die Transformation zur akuten Leukämie bedingen.

2.4 Risikofaktoren

Mehrere Einzelfaktoren, die allein oder in Kombination die Entwicklung eines MDS begünstigen sollen, 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 Patienten nach vorangegangener Bestrahlungs- oder Chemotherapie auf. Insbesondere die Behandlung mit Alkylantien in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie (z. B. Lymphome) ist mit dem Risiko des Auftretens eines MDS als Zweitneoplasie verbunden. Die mittlere Latenzzeit für das Auftreten eines MDS beträgt in diesen Fällen durchschnittlich 2-6 Jahre.

Eine besondere Form des MDS ist die Erkrankung nach langjähriger Exposition der Betroffenen gegenüber benzolhaltigen Stoffen oder bestimmten chemischen 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 langandauernde (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

myelodysplastische Erkrankungen, 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 eines MDS führen können.

Erkrankungen, die ohne Hinweise auf die dargestellten Faktoren auftreten, werden als primäre MDS bezeichnet.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die häufigste Erstmanifestation eines MDS ist die Anämie (in ca. 70-80 %), die häufig bei einer Routineuntersuchung (Blutbildkontrolle vor geplanter Operation, Kontrolle beim Hausarzt) auffällt. Der im Alter sehr häufigen sogenannten „Altersanämie“ (Prävalenz ca. 15 % in Mitteleuropa) dürfte in etwa in 10-20 % ein bisher nicht diagnostiziertes MDS zu Grunde liegen. Die Anämie führt bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität und des Performance Status und macht oft die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Bei einem Teil der Patienten zeigen sich die typischen Symptome der Anämie wie Dyspnoe, insbesondere bei Belastung, allgemeine körperliche Schwäche, Herzrasen und Kopfschmerzen. Symptome einer Herz- oder cerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung können verstärkt werden. Wenn sich die Anämie rasch entwickelt, kommt es zu Sehstörungen bzw. können Verwirrungszustände auftreten. 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 und gastrointestinale Beschwerden geschildert.

Etwa jeder dritte Patient berichtet bei Erstdiagnose eines MDS von wiederkehrenden Infektionen, besonders des Bronchialsystems oder der Haut, bedingt durch die Leukopenie bzw. die Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten.

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

In 10-20 % der Fälle ist eine Splenomegalie nachweisbar, vermehrt bei Patienten mit CMML (30-50 %). Nur selten werden dadurch gastrointestinale Symptome hervorgerufen. Nicht typisch, aber bei 5-25 % der Patienten zu beobachten, ist eine Hepatomegalie. Vergrößerte periphere Lymphknoten wurden bei 5-15 % der Patienten im Zusammenhang mit der Erstdiagnose eines MDS gefunden.

Selten ist das MDS mit Hautsymptomen verbunden, dann 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 MDS-Patienten.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Zur MDS-Diagnostik gehören nach Ausschluß zahlreicher Differentialdiagnosen (Kapitel 5.5., Tabelle 8) die Anfertigung eines Blutbildes, Differentialblutbildes und eine Knochenmarkuntersuchung (Kapitel 5.2., Tabelle 1).

5.2 Diagnostik

Im Mittelpunkt steht die Zytomorphologie einschließlich Eisenfärbung, idealerweise auch Peroxidase-, PAS- und Esterasefärbung, um Dysplasiezeichen zu identifizieren und den Anteil monozytärer Zellen und den Anteil der Ringsideroblasten zu ermitteln. Zytomorphologisch sollte zudem eine möglichst exakte Bestimmung des peripheren und medullären Blastenanteils erfolgen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des IPSS-R [3] ist eine exakte Angabe des medullären Blastenanteils unter prognostischen Gesichtspunkten nötig (0-2 % vs. 3-4 % vs. 5-10 % vs. 11-19 %). Obligat ist außerdem die Festlegung, ob die Dysplasiezeichen nur eine Zellreihe betreffen oder 2 oder 3 Zellreihen beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieser Parameter kann dann eine Klassifizierung in eine der WHO-Typen vorgenommen werden (Tabelle 2 und Tabelle 4) [4, 5].

Tabelle 1: Diagnostik

| Peripheres Blut | Knochenmark |
|----------------------|--|
| Blutbild | Zytologie mit Fe, POX, PAS, Esterase |
| Retikulozyten | Zytogenetik, ggf. mit FISH (Chromosomen 5, 7, 8) [siehe Tabelle 3] |
| Differentialblutbild | Histologie |
| LDH | Immunphänotypisierung |
| Ferritin | Molekulargenetik: |
| Erythropoetin | Diagnose: JAK-2, Calreticulin, TET-2, CBL, KITD816 |
| Folsäure | Prognose: ASXL-1, EZH-2, RUNX-1, TP53, KRAS |
| Vitamin B12 | Splicing: SF3B1, U2AF1, SRSF2 |
| Ggf. HLA-Typisierung | |

Einen zunehmenden Stellenwert erlangt die Immunphänotypisierung als Hilfsmittel zum Abschätzen des Blastenanteils und zur Darstellung von Dysplasiezeichen. Allerdings darf die Genauigkeit dieser Methode in der Routine nicht überschätzt werden.

Eine Vielzahl von molekularen Markern (eine aktuelle und klinisch relevante Auswahl an Markern ist in Tabelle 5 dargestellt) erlauben inzwischen, die Diagnose eines MDS zu unterstützen bzw. die Prognose (in Ergänzung zu den etablierten klinischen und zytogenetischen Veränderungen) zu bestimmen [7]. Insbesondere bei Patienten mit normalem Karyotyp können zusätzliche molekulare Analysen hilfreich sein, wenn daraus zum einen der klonale Charakter der Erkrankung gezeigt werden kann und wenn zum anderen eine therapeutische Konsequenz daraus resultiert. Dies ist allerdings nur bei wenigen Patienten der Fall. Die Bestimmung von LDH, Ferritin und endogenem Erythropoetinspiegel komplettiert die Basisdiagnostik.

5.3 Klassifikation

Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt: Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20 %. Der aktuell gültige Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Patienten mit bis zu 30 % Blasten. Erforderlich aus diagnostischen, aber auch prognostischen und therapeutischen Erwägungen ist eine Chromosomenanalyse. Hilfreich ist zudem die histologische Untersuchung einer Beckenstanze, insbesondere zur Beurteilung der Zellularität und einer möglicherweise vorliegenden Fibrose [6].

In der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2016 sind neben neuen Termini (RCUD = MDSSLD, MDS mit single lineage dysplasia, RCMD = MDSMLD, MDS mit multilineage dysplasia, RAEB = MDSEB) drei wesentliche Änderungen vollzogen worden: 1) Die Gruppe der multilineär dysplastischen MDS ohne Blastenvermehrung aber Ringsideroblasten und/oder SF3B1 Mutation ist wieder als eigenständige Entität definiert worden (ehemals RCMD-RS). 2) Die Gruppe der MDS del(5q) ist erweitert worden um jene Patienten, die neben der del(5q) auch eine einzelne weitere chromosomale Aberration haben. Nur Patienten mit einer Zusatzanomalie von Chromosom 7 werden weiterhin nicht in der Gruppe der MDS del(5q) geführt. 3) Die Gruppe der CMML wird nun entsprechend dem peripheren und medullären Blastenanteil in 3 Gruppen unterteilt (Tabelle 4). Zudem sind Definitionen der Zytopenien exakter beschrieben (Tabelle 2).

Tabelle 2: WHO-Klassifikation (2016) myelodysplastischer Syndrome

| Kategorie | Dysplastische Reihen | Zytopenien ¹ | Ring sideroblasten (% der erythroiden Zellen) | Blasten im Knochenmark (BM) und peripherem Blut (PB) | Karyotyp (konventionelle Bänderung) |
|--|----------------------|-------------------------|---|--|--|
| MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD) | 1 | 1 or 2 | <15 % / <5 % ² | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration |
| MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) | 2 or 3 | 1-3 | <15 % / <5 % ² | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration |
| MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) | | | | | |
| MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD) | 1 | 1 or 2 | ≥15 % / ≥5 % ² | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration 5q |
| MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD) | 2 or 3 | 1-3 | ≥15 % / ≥5 % ² | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration |
| MDS with del(5q) | 1-3 | 1 or 2 | irrelevant | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | del(5q) isoliert oder mit 1 anderen non-chr 7 Aberration |
| MDS with excess blasts (MDS-EB) | | | | | |

| Kategorie | Dysplastische Reihen | Zytopenien ¹ | Ring sideroblasten (% der erythroiden Zellen) | Blasten im Knochenmark (BM) und peripherem Blut (PB) | Karyotyp (konventionelle Bänderung) |
|---|----------------------|-------------------------|---|--|-------------------------------------|
| MDS-EB1 | 0-3 | 1-3 | irrelevant | BM 5-9 % or PB 2-4 %, keine Auer Stäbchen | irrelevant |
| MDS-EB2 | 0-3 | 1-3 | irrelevant | BM 10-19 % or PB 5-19 % or Auer rods | Irrelevant |
| MDS, unclassifiable (MDS-U) | | | | | |
| with 1 % blood blasts³ | 1-3 | 1-3 | irrelevant | BM <5 %, PB=1 %, keine Auer Stäbchen | Irrelevant |
| with single lineage dysplasia and pancytopenia | 1 | 3 | irrelevant | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | Irrelevant |
| based on defining cytogenetic abnormality | 0 | 1-3 | <15 % ⁴ | BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen | MDS-definierende Abnormalität |

Legende:

¹Zytopenien definiert als Hämoglobin <100 g/L, Thrombozyten <100 x 10⁹/L, ANC <1.8 x 10⁹/L

²falls SF3B1 mutiert

³1 % periphere Blasten müssen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten beurteilt werden

⁴Fälle mit ≥15 % Ringsideroblasten haben per definition eine signifikante Dyserythropoiese und sind daher MDS-RS-SLD

Tabelle 3: Typische chromosomale Aberrationen und ihre Häufigkeit bei MDS

| Abnormalität | MDS | t-MDS |
|-----------------------|------|--------|
| <i>Unbalanced</i> | | |
| +8* | 10% | |
| -7 or del(7q) | 10% | 50% |
| del(5q)/5q loss | 10% | 40% |
| del(20q)* | 5-8% | |
| -Y* | 5% | |
| i(17q) or t(17p) | 3-5% | 25-30% |
| -13 or del(13q) | 3% | |
| del(11q) | 3% | |
| del(12p) or t(12p) | 3% | |
| del(9q) | 1-2% | |
| idic(X)(q13) | 1-2% | |
| <i>Balanced</i> | | |
| t(11;16)(q23.3;p13.3) | 3% | |
| t(3;21)(q26.2;q22.1) | 2% | |

| Abnormalität | MDS | t-MDS |
|--|-----|-------|
| t(1;3)(p36.3;q21.2) | 1% | |
| t(2;11)(p21;q23) | 1% | |
| inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) | 1% | |
| t(6;9)(p23;q34) | 1% | |

Legende:

* +8, del(20q), oder-Y als isolierte Anomalie bei Fehlen von morphologischen MDS-Kriterien wird nicht als definitives Diagnosekriterium für MDS betrachtet. Bei persistierender Zytopenie unklarer Ursache sind die anderen Anomalien der [Tabelle 3](#) als diagnostisch für MDS zu betrachten, auch wenn die morphologischen MDS-Kriterien nicht eindeutig sind.

Tabelle 4: WHO-Klassifikation (2016) myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien

| Typ | Blut | Knochenmark |
|--|---|--|
| Chronische Myelomonozytäre Leukämie I (CMML 0) | <2 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/µl, Monozyten >10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen | <5 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2 |
| Chronische Myelomonozytäre Leukämie I (CMML I) | <5 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/µl, Monozyten >10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen | <10 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2 |
| Chronische Myelomonozytäre Leukämie II (CMML II) | <20 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/µl Auerstäbchen möglich | <20 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2 |
| Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) | ≤1 % Blasten Zytopenie(n), Thrombozyten >450.000/µl | <5 % Blasten, >15 % Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoiese, Dyplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK-2 und SF3B1 Mutationen |

Tabelle 5: Molekulargenetik

| Funktion | Mutation | Prognose | Frequenz |
|-----------------------------------|------------|----------------|----------|
| Splicing | SF3B1 | good | 15-30 % |
| | SRSF2 | poor | 5-10 % |
| | U2AF1 | poor | 5-10 % |
| | ZRSR2 | neutral | 5 % |
| Methylierung | DNMT3A | poor | 5-10 % |
| | TET2 | neutral | 15-25 % |
| Methylation/ Histone Modifikation | IDH1/ IDH2 | mixed evidence | 4-5 % |
| Histone Modifikation | ASXL1 | poor | 10-20 % |
| | EZH2 | poor | 3-7 % |
| Transkriptionsfaktor | RUNX1 | poor | 5-10 % |
| | TP53 | poor | 5-10 % |
| | BCOR | poor | 5-6 % |

| Funktion | Mutation | Prognose | Frequenz |
|--------------------|-----------|----------|----------|
| | ETV6 | poor | 3 % |
| Signaltransduktion | NRAS/KRAS | poor | 5-10 % |

Legende:

*Die Bestimmung von TP53, ASXL1, RUNX1 und EZH2 bei niedrig- und intermediär-Risikopatienten ist aus prognostischen Gründen obligat.

5.4 Prognostische Faktoren

Zur Abschätzung der Prognose können neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter herangezogen werden. Die wichtigsten Prognoseparameter sind neben dem Alter der medulläre Blastenanteil und zytogenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und LDH. Es stehen zwei wichtige validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können (IPSS, IPSS-R) (Tabellen 6 und 7) [8, 9, 3]; hierzu ist die Verfügbarkeit der zytogenetischen Analyse des Knochenmarkes des Patienten erforderlich. Mithilfe dieser Prognosecores werden die Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, wodurch die Therapieplanung unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten wesentlich beeinflusst wird. Die aktuelle Version des Internationalen Prognose Scoring Systems (IPSS-R) berücksichtigt den Einfluß der Zytopenien, der chromosomalen Veränderungen [2] sowie die Anzahl der Knochenmarkblasten. Patienten, die der Risikogruppe „intermediate-2 oder high“ nach IPSS zugeordnet werden, haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1-2 Jahren. Patienten der „intermediate-1 oder low“-Risikogruppen haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-5 Jahren.

Tabelle 6: Definition des IPSS (International Prognostic Scoring System)

| Score-Punkte | | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------------|-------|-------|
| | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 |
| Med. Blasten (%) | <5 | 5-10 | - | 11-20 | 21-30 |
| Karyotyp* | günstig | interm. | schlecht | - | - |
| Zahl der Zytopenien** | 0/1 | 2/3 | - | - | - |
| Risiko-Score | | | Punkte | | |
| Low-risk | | | 0 | | |
| Intermediate-I risk | | | 0,5-1 | | |
| Intermediate-II risk | | | 1,5-2 | | |
| High-risk | | | ≥2,5 | | |

Legende:

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

** Hämoglobin <10 g/dl, Neutrophile <1,8 /nl, Thrombozyten <100 /nl.

Tabelle 7: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

| Score-Punkte | | | | | | | |
|---------------------|------|---------|---------------|-----|------|-----|---|
| | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 |
| Karyotyp | A | - | B | - | C | D | E |
| Blasten (%) | ≤2 | - | >2-<5 | - | 5-10 | >10 | - |
| Hb-Wert (g/dl) | ≥10 | - | 8-<10 | <8 | - | - | - |
| Thrombos (/nl) | ≥100 | 50-<100 | <50 | - | - | - | - |
| Neutrophile (/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)

5.5 Differenzialdiagnose

Tabelle 8: Differenzialdiagnosen der MDS

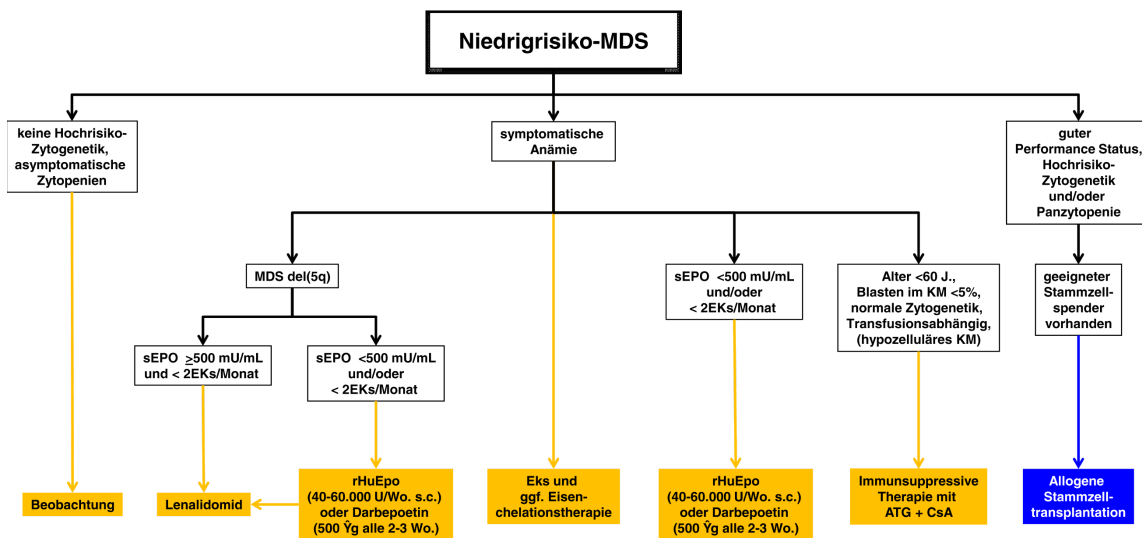
| Differentialdiagnose | Diagnostisches Verfahren |
|---|--|
| Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell-Aplasia (PRCA) | Histologie, Zytologie |
| Toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR, etc.) | Anamnese |
| Reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, HIV, chronische Infekte, Tbc, Autoimmunerkrankungen, etc.) | Zytologie, 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, FAB-M6) | Zytologie |
| Myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, OMF) | Histologie, Zytogenetik, Molekularbiologie |
| Haarzellenleukämie, LGL | Zytologie, Immunphänotypisierung |
| Kongenitale dyserythropoietische Anämien (selten) | Molekularbiologie |

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Ein Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom ist in [Abbildung 1](#) und [Abbildung 2](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden.

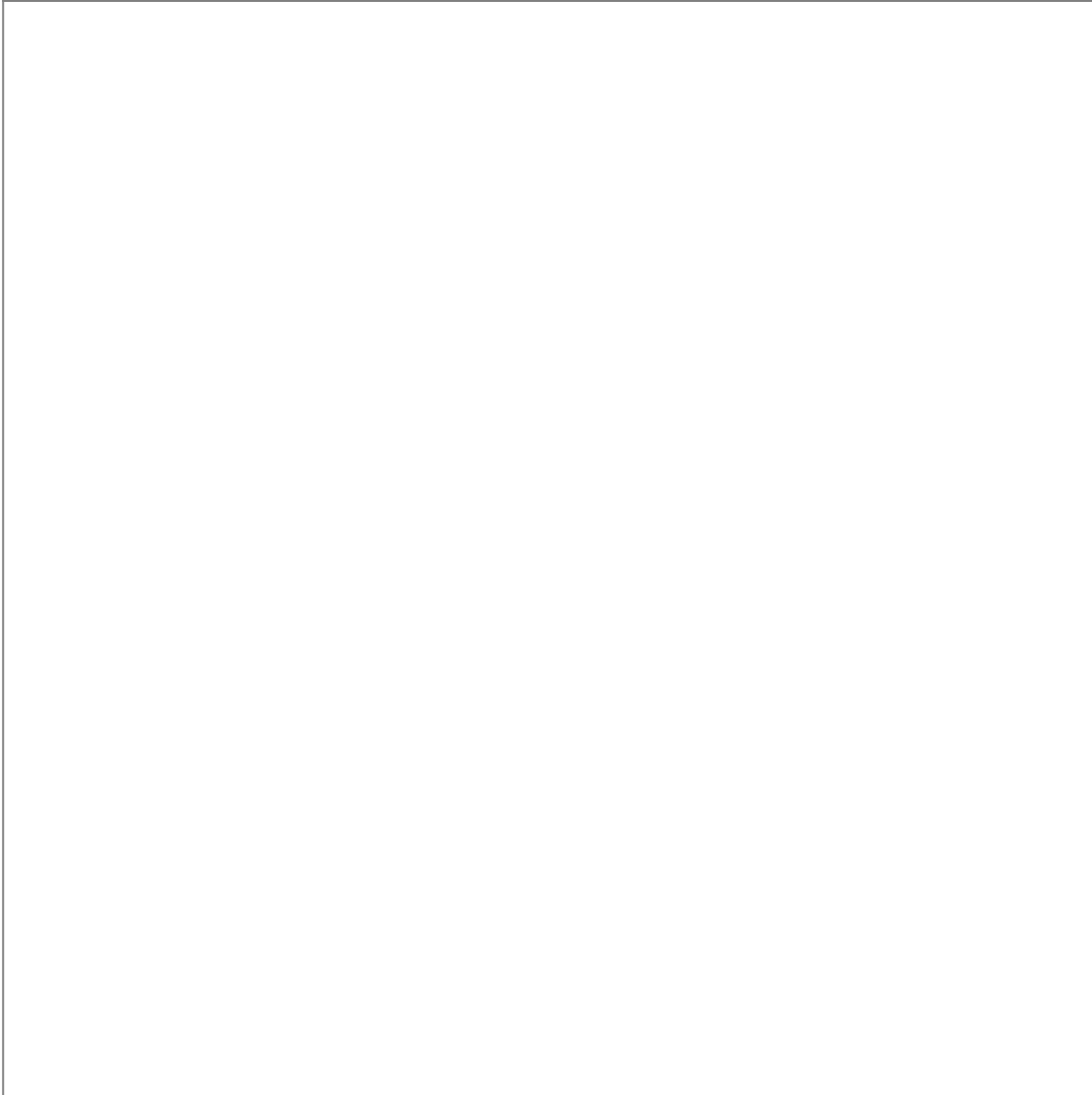
Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)



Legende:

KM - Knochenmark, sEPO - Serum-Erythropoietin

Abbildung 2: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Hochrisiko)



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

6.1.1.1 Therapieindikation der Niedrigrisiko-MDS

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

Wenn ein MDS-Patient therapiebedürftig ist, bildet die Basis einer jeglichen Behandlung eine gute supportive Therapie, die sowohl Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika sowie die suffiziente Behandlung von Begleiterkrankungen einschließt.

Die Indikation für eine krankheitsspezifische Therapie wird in Abhängigkeit von Erkrankungsstadium, Alter und klinischem Zustand des Patienten getroffen. Für die meisten Patienten steht die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie im Vordergrund der thera-

peutischen Bemühungen. In den Empfehlungen des europäischen Kompetenznetzwerkes für Leukämien sind die Therapiestrategien bei Patienten mit MDS in Abhängigkeit von der Risikoeinordnung zusammengefasst [10].

Die einzige kurative Therapieoption stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. In der Regel ist diese Therapieform den Patienten mit Hochrisiko-MDS vorbehalten, allerdings sollte die Indikation zur allogenen Transplantation auch bei jüngeren Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko und schwerer Thrombopenie und/oder Neutropenie und/oder molekularen Markern mit Hinweis auf eine schlechte Prognose (z. B. ASXL1) gestellt werden.

6.1.1.2 Supportive Therapie

Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (nicht in Abhängigkeit vom Hb-Wert; Ausnahme: Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollten mit dem Hb-Wert über 10 g/dl gehalten werden).

Klinisch signifikante Blutungen sind vor allem ab einem Schwellenwert von < 10 Gpt/l Thrombozyten zu erwarten. Die Substitution von Thrombozytenkonzentraten sollte jedoch, wenn möglich, nicht prophylaktisch erfolgen (Ausnahme: Fieber, schwere Infektion) sondern nur im Falle von klinischen Blutungszeichen (Gefahr der Allo-Immunsierung). Dabei muß in jedem Fall die Therapieentscheidung individuell an die Gegebenheiten des Patienten und der versorgenden Einrichtung (Praxis, Spezialambulanz mit Notfallversorgung etc.) angepasst werden. 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 neutropenen Patienten. Eine regelmäßige Antibiotika-Prophylaxe ist nicht empfohlen (bisher keine eindeutigen Daten für einen Nutzen hinsichtlich der Anzahl und Schwere von Infektionen bei Patienten mit MDS). Allerdings sollte der allgemeinen Empfehlung der Impfung gegen Pneumokokken (STIKO-Empfehlung ab dem 65. Lebensjahr) und für die Gripeschutzimpfung entsprochen werden.

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

6.1.1.3 Eisenchelatoren

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Kardiomyopathie, Hepatopathie) bedroht. Deshalb kann bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen Serumferritinspiegel von >1000 ng/ml haben, eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erwogen werden (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad D) [11, 12, 13, 14]. Prospektive randomisierte Studien hinsichtlich der Effektivität und dem Einfluß auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit MDS werden zur Zeit durchgeführt. Die Ergebnisse sind allerdings wegen der langen Nachbeobachtungszeit erst in einigen Jahren zu erwarten. Zur Zeit wird ein positiver Effekt der Eisenchelation auf die Hämatopoese (Verbesserung der Erythropoese, aber auch Thrombopoese) durch die Verminderung des negativen Einflusses der freien Sauerstoffradikale auf proliferierende hämatopoetische Zellen sowohl in-vitro als auch im Zusammenhang mit klinischen Studien geprüft.

6.1.1.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Für den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) existieren bis heute keine Daten aus vollpublizierten prospektiv randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz beim MDS (von Ausnahmen abgesehen – siehe unten) rechtfertigen. Die Behandlung mit G-CSF 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 (Evidenzstärke III, Empfehlungsgrad C).

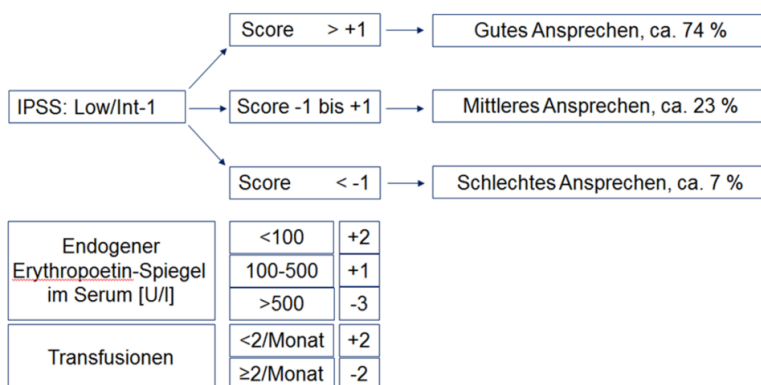
Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40.000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 60.000 IE/Woche, verteilt auf 3 Gaben pro Woche); Verzögerungserthropoetin: 300 µg wöchentlich bzw. 500 µg zweiwöchentlich subkutan) muß in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [15] erfolgen (Abbildung 2). Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 µg G-CSF s. c. 2-3 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von Erythropoetin zu modulieren, nicht, um die Leukozyten anzuheben – s. o.) kann die Wirkung von Erythropoetin, insbesondere bei Patienten mit RARS, die sonst häufig refraktär auf eine alleinige Erythropoetin-Behandlung sind, verbessern.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

- Erythropoetinspiegel <100 (500) IE/ml
- geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen)
- IPSS LOW/INT-1 MDS

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Patienten erreicht werden (Abbildung 3, Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [15, 16]. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden.

Abbildung 3: 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 (Erythropoetin ± Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) korreliert [15].

Die Verfügbarkeit von thrombopoetischen Wachstumsfaktoren (Romiplostim, Eltrombopag) bietet die Möglichkeit, die schwere Thrombozytopenie bei Niedrigrisiko MDS-Patienten erfolgreich zu behandeln. Erste Ergebnisse aus Phase II-III Studien deuten darauf hin, daß bei 30-50 % der Patienten mit Thrombozytenwerten unter 50.000 / μ l eine signifikante Verbesserung der Thrombopoese verbunden mit einer geringeren Inzidenz von Blutungsereignissen erzielt werden kann (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad B).

6.1.1.5 Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)

Valproinsäure führt beim MDS zu einem Ansprechen der Erythropoese bei bis zu 50 % der behandelten Patienten. Die Therapie mit Valproinsäure wird in ansteigender Dosierung, beginnend mit 500 mg/d, durchgeführt, wobei Blutspiegelkontrollen mit Zielspiegeln von 70-120 μ g/l zur Dosisfindung notwendig sind. Die Therapie mit Valproinsäure stellt beim transfusionspflichtigen Niedrigrisiko-MDS, welches nicht für eine Therapie mit Wachstumsfaktoren oder immunmodulatorischen Substanzen in Frage kommt, eine mögliche Option dar [17]. Die Therapie sollte für mindestens 3 Monate durchgeführt werden, ehe mit einem Ansprechen zu rechnen ist. Weitere HDAC-Inhibitoren, z. B. Panobinostat, haben bislang aufgrund ihrer hohen Hämatotoxizität und der fehlenden Wirkung keinen Stellenwert bei der Behandlung des MDS.

6.1.1.6 Immunmodulatorische Substanzen

Die Weiterentwicklung von Thalidomid hat zur Generierung sogenannter immunmodulatorischer Derivate (IMiDs) geführt. Die Wirkungsweise ist noch nicht komplett verstanden, beinhaltet jedoch neben der Inhibierung von TNF-alpha auch eine Aktivierung von T- und NK-Zellen sowie direkte proapoptotische Mechanismen.

Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60 % der MDS-Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 und einer transfusionspflichtigen Anämie bei IPSS-Risiko „low“ bzw. „int-1“ zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie bei einem Teil der Patienten zu einer zytogenetischen Remission (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [18]. Patienten mit nur einer Zusatzaberration (außer von Chromosom 7) sprechen ähnlich gut an.

Die minimale wirksame Dosis ist bis jetzt nicht definiert, basierend auf einer randomisierten Studie [19] 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. Sollte nach 4 Monaten keine Verbesserung der Transfusionspflichtigkeit eingetreten sein, sollte die Therapie beendet werden. Die Effektivität von Lenalidomid bei Patienten mit MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5 ist gering. Die Behandlung dieser Patienten mit der Substanz sollte aufgrund dessen streng abgewogen werden (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B) [20].

6.1.1.7 Immunsuppressive Therapie

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

- hypozelluläres Knochenmark
- MDS mit niedrigem Krankheitsrisiko (IPSS LOW und INT-1)
- geringe Transfusionsbedürftigkeit

Etwa 30 % der Patienten, die mit Antithymozytenglobulin behandelt wurden, erreichen Transfusionsfreiheit, wobei insbesondere Patienten, die HLA-DR15 positiv sind, von dieser Behandlung profitieren. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung beim MDS ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum durchgeführt werden [21].

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

Bei allen Patienten mit Hochrisiko-MDS sollte zunächst die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Patienten, die nicht für dieses Verfahren in Frage kommen, können eine Behandlung mit Azacitidin erhalten. Bei Progress sollten Patienten, wenn möglich, in laufende klinische Studien eingeschlossen werden.

Weitere Informationen sind über das Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“, das Düsseldorfer MDS-Register, das europäische MDS Studienbüro (EMSCO) sowie über die Koordinationszentrale des Deutschen MDS-Verbundprojektes zugänglich, siehe Kapitel 14.

6.1.2.1 Therapieindikation der 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 Behandlungsoption für jeden einzelnen Patienten in Betracht gezogen werden.

6.1.2.2 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie, analog der 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 Patienten mit ungünstigem Karotyp nicht von einer Induktionschemotherapie profitieren, sofern ihr nicht unmittelbar eine allogene Stammzelltransplantation folgt.

6.1.2.3 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 [22, 23]. 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 weitest-größeren Fallzahl auch statistisch signifikant. Die Behandlung mit Azacitidin war in dieser Studie gegenüber einer Standardtherapie mit alleiniger Supportivbehandlung oder mit niedrig dosiertem Ara-C (low-dose Ara-C, LDAC) oder intensiver anthrazyklin-basierter Chemotherapie in Bezug auf medianes Überleben, Transfusionsfreiheit und Verbesserung der peripheren Blutwerte überlegen.

Patienten mit

- IPSS INT-2/HIGH
- CMML mit $< 13.000 /\mu\text{l}$ Leukozyten (dysplastische Variante) und IPSS INT-2/HIGH
- AML nach WHO mit multilineärer Dysplasie und bis zu 30 % Blasten im Knochenmark

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 6 Zyklen Azacitidin verabreicht werden, bevor eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen wird. Etwa die Hälfte der Patienten 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 Patienten, die ansprechen, auch von der Fortführung der Therapie profitieren.

Im Verlauf der Therapie kommt es zumeist zu einem Verlust des Ansprechens. Denkbar ist dann der Einsatz von Decitabin, einer weiteren demethylierenden Substanz [24]. Patienten mit Resistenzentwicklung gegen Azacitidin sollten vorzugsweise in klinische Studien eingeschlossen werden, insbesondere auch, um prädiktive Risikofaktoren zu definieren [25].

6.1.2.4 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 Patienten mit fortgeschrittenem MDS eingesetzt bzw. in kleinen, zumeist Phase II Studien, geprüft. Mit der Verfügbarkeit demethylierender Substanzen rückt in Zukunft die Bedeutung nicht intensiver Chemotherapie zur primären Therapie des Hochrisiko-MDS in den Hintergrund. Dennoch kann eine solche Behandlung nach Ausschöpfung anderer Optionen, wie der epigenetischen Therapie, durchaus im Einzelfall eine sinnvolle Alternative darstellen (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B), insbesondere, wenn eine Zytoreduktion aufgrund hoher Leukozytenzahlen im Blut erforderlich ist.

6.1.2.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt das bisher einzige potentiell kurative Verfahren in der Behandlung der MDS dar. Mit der Verbesserung supportiver Maßnahmen bzw. einer Reduktion der Intensität der Konditionierung ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die Indikation auch auf Patienten im Alter von über 70 Jahren zu erweitern. Trotzdem bleibt dieses Verfahren immer ein individuelles Vorgehen, insbesondere bei Patienten > 65 Jahre. Jeder geeignete MDS-Patient sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Evidenzstärke IV, Empfehlungsgrad D) [27].

9 Literatur

1. 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)
2. 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)
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al: Revised international prognostic scoring system. *Blood* 120:2454-2465, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489)
4. Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, Hellstrom-Lindberg E, List A, Cazzola M, Foucar K: MDS overview. In: WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. IARC Press, 2016
5. Orazi A, Bennett JM, Germing U, Brunning RD, Bain BJ, Thiele J: CMML. In: WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. IARC Press, 2016
6. M Buesche G, Teoman H, Wilczak W et al: Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 22:313-322, 2008. DOI: [10.1038/sj.leu.2405030](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405030)
7. 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)
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89:2079-2088, 1997. PMID:[9058730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058730/)
9. 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)
10. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-492884)
11. 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](https://doi.org/10.1007/s00277-012-1594-z)
12. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al: Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe

- Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res* 34:864-870, 2010. DOI:10.1016/j.leukres.2009.12.004
13. 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
 14. 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.2010.34.122
 15. 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
 16. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB et al: Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 114:2393-2400, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-03-211797
 17. Kuendgen A, Gattermann N: Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 110:943-954, 2007. DOI:10.1002/cncr.22891
 18. List A, Dewald G, Bennett J et al: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355:1456-1465, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa061292
 19. 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
 20. 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
 21. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M et al: Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 29:303-309, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.2686
 22. 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
 23. 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
 24. Lübbert M, Suci 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

25. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B et al: Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. Blood. 2011;117:403-411, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-06-289280
26. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A et al: Overall survival and subgroup analysis from a randomized phase III study of intravenous Rigosertib versus best supportive care (BSC) in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) after failure of hypomethylating agents (HMAs) Blood. 2014;124:163, 2014. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/163>
27. Wetzko K, Platzbecker U. Transplants in myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 28:1011-1022, 2014. DOI:10.1016/j.hoc.2014.08.012

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Myelodysplastisches Syndrom – medikamentöse Therapie](#)

14 Links

www.mdsdiagnosis.com

www.mds-register.de

<http://www.mds-verbund.de/>

www.emsco.eu

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf-Karsten Hofmann

Universität Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4115
Fax: 0621 383-4201
w.k.hofmann@umm.de

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-2583
Fax: 0351 458-5362
uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Katharina Götze

III. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaningerstr. 22
81675 München
Tel: 089 4140-5618
Fax: 089 4140-4879
katharina.goetze@tum.de

Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Universitätsklinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)
Medizinische Universität
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504 3255
Fax: 0043 512 504 3341
Reinhard.Stauder@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

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

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 811-7720
Fax: 0211 811-8853
germing@med.uni-duesseldorf.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

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