

DLH-Geschäftsstelle:

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

Fax: 0228-33 88 9 222

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.deInternet: www.leukaemie-hilfe.de

Myelodysplastische Syndrome

Aufbereitung des Vortrags „Myelodysplastische Syndrome“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 18./19.6. 2011 in Würzburg, Referentin: PD Dr. Corinna Strupp. Der Text wurde im Juni 2015 aktualisiert. Eine weitere Aktualisierung erfolgte im September 2019 durch PD Dr. med. Judith Strapatsas, Universitätsklinikum Düsseldorf, Abt. für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: Judith.Strapatsas@med.uni-duesseldorf.de

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind Erkrankungen der blutbildenden Stammzelle, die durch eine ineffektive Blutbildung charakterisiert sind. Dadurch kommt es zur Produktion von unreifen Blutzellen, die ihre normale Funktion nicht erfüllen können. Die Blutzellen, die im Knochenmark produziert werden, sind bei einem MDS oft so unreif, dass sie gar nicht ins Blut gelangen. Das heißt, man hat im Blut einen Mangel an Blutzellen bei oft insgesamt relativ zellreichem Knochenmark. Im Rahmen der Diagnostik wird eine Chromosomenuntersuchung an Knochenmarkszellen durchgeführt (sog. Zytogenetik). Bei vielen Patienten, in etwa der Hälfte der Fälle, findet man bestimmte Chromosomenveränderungen. Das hat nichts damit zu tun, dass diese Erkrankung vererbbar wäre. Es ist vielmehr so, dass jede Körperzelle ihren eigenen Chromosomensatz hat, der sich verändern kann. Es kann sich z.B. an einem Chromosom ein Stückchen lösen (sog. Deletion). Ein typisches Beispiel aus dem Bereich der MDS-Erkrankungen ist eine Verkürzung des langen Arms des Chromosoms 5 (Deletion 5q bzw. 5q-minus). Manchmal ist auch ein überzähliges Chromosom vorhanden (z.B. Trisomie 8). In schwierigen diagnostischen Fällen, wenn z.B. das Knochenmark nicht so zellreich ist, wie man es bei einem MDS erwarten würde, können zytogenetische Veränderungen dabei helfen, die Diagnose von einer anderen möglichen Diagnose abzugrenzen, also z.B. ein MDS von der Aplastischen Anämie, die mit einem zellarmen Knochenmark einhergeht. Bei Vorliegen von Chromosomenveränderungen, die typisch für ein MDS sind, würde man sich dementsprechend eher für die Diagnose MDS entscheiden. Chromosomenveränderungen spielen aber auch zunehmend eine wichtige Rolle für die Prognoseeinschätzung und Therapieentscheidung.

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines MDS ist das Alter. Tatsächlich ist es so, dass MDS-Erkrankungen vorwiegend bei älteren Menschen auftreten. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung findet sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Ein weiterer Risikofaktor ist Benzol, eine Substanz, mit der z.B. Personen viel Kontakt hatten, die früher als Tankwart gearbeitet haben. Heutzutage sind die Arbeitsschutzrichtlinien erfreulicherweise sehr viel besser geworden. Die dauerhafte Immunsuppression, also die Unterdrückung des Immunsystems, spielt bei Nieren- oder bei Lebertransplantierten eine Rolle für eine mögliche MDS-Entstehung. Auch nach einer vorherigen Chemo- oder Strahlentherapie wegen einer anderen Krebserkrankung ist das Risiko für das Auftreten einer MDS-Erkrankung erhöht. Allerdings machen diese sog. sekundären MDS-Erkrankungen nur ca. 10% der MDS-Erkrankungen aus.

Anzeichen und Symptome

Wenn man an einem MDS erkrankt ist, kann es vorkommen, dass man aufgrund des Mangels an roten Blutkörperchen blasser aussieht als sonst oder dass man schlapper ist, z.B. bei alltäglichen Aktivitäten wie Einkaufen. Man wird schneller müde, braucht mehr Pausen, ist evtl. kurzatmiger. Auch Kopfschmerzen und Herzrasen bei geringer Belastung können auftreten. Das MDS betrifft aber nicht nur eine Zellreihe – die roten Blutkörperchen – sondern auch oft die weißen Blutkörperchen, die Abwehrzellen, die uns vor Infekten schützen. Wenn man davon zu wenige hat, kann es sein, dass man vermehrt Infekte bekommt oder länger braucht, um eine Erkältung oder eine Grippe wieder loszuwerden. Oft kommt es zu störenden, anhaltenden Abszessen im Mundbereich, denn gerade in der Mundhöhle befinden sich viele Bakterien. Auch

eine leicht erhöhte Körpertemperatur kann ein Hinweis darauf sein, dass man zu wenige weiße Blutkörperchen hat. Der Mangel an Blutplättchen führt über kurz oder lang zu Blutungszeichen. Oft berichten die Patienten, dass sie vermehrt Nasenbluten haben, wenn sie sich die Nase putzen, oder dass sie beim Zähneputzen den Eindruck haben, dass ihr Zahnfleisch nicht ganz in Ordnung ist. Es kann sein, dass man häufiger als sonst blaue Flecken bekommt, ohne dass man sich erinnern kann, dass man sich irgendwo gestoßen hat oder dass man geschubst oder angerempelt wurde. Es können Petechien auftreten – das sind kleine Einblutungen in die Haut, die aussehen wie Flohstiche. Petechien treten vor allen Dingen an den Unterschenkeln auf, weil der Druck in den Beinen beim Sitzen und Stehen besonders hoch ist.

Die beschriebenen Beschwerden sind alle nicht spezifisch für das MDS, sie können auch bei anderen Erkrankungen auftreten.

Diagnostik

Zunächst wird das Blut untersucht, u.a. um bestimmte andere Erkrankungen, wie z.B. einen harmlosen Mangel an bestimmten Vitaminen, auszuschließen. Wenn die Blutuntersuchung keinen definitiven Hinweis auf eine andere Erkrankung erbringt, wird eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt. Es werden Ausstriche angefertigt, die man relativ rasch unter dem Mikroskop, in der Regel innerhalb von zwei Tagen, beurteilen kann. Außerdem wird, wie bereits erläutert, das Knochenmark auf bestimmte Chromosomenveränderungen untersucht. Diese Untersuchung dauert aufgrund ihrer Technik länger (ca. drei bis vier Tage). Bei der feingeweblichen Untersuchung (Histologie), die eine knappe Woche dauert, wird von einem Pathologen ein kleiner Knochenstanzzyylinder untersucht. In bestimmten Fällen werden auch noch Zusatzuntersuchungen am Knochenmark durchgeführt, die helfen können, unklare Fälle einzuordnen. So gibt es mittlerweile die Möglichkeit, neben der Chromosomenuntersuchung auch nach verschiedenen Mutationen auf einzelnen Genen zu suchen, die typisch für MDS sind. Somit können unklare Fälle erkannt werden und zusätzlich können Informationen für die Prognoseeinschätzung gewonnen werden.

Eine Diagnose, verschiedene Krankheitsbilder

MDS ist ein Oberbegriff, d.h. es gibt viele verschiedene Unterformen [vgl. Tab.]. Klassifikationen und Risiko-Scores helfen dabei, die Prognose und Therapiebedürftigkeit eines MDS-Patienten besser einzuschätzen. Sie geben einen Hinweis darauf, wie dringlich z.B. eine Therapie eingeleitet werden muss. Trotzdem muss man in jedem Einzelfall prüfen, welche Gegebenheiten der einzelne Patient mitbringt, ob Begleiterkrankun-

gen vorliegen oder ob es Vorlieben für bestimmte Therapien gibt. Es gibt viele ältere Patienten, die bestimmte Vorerkrankungen, wie Herzerkrankungen, Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit haben, die aber heutzutage wesentlich besser therapiert sind als noch vor dreißig Jahren. Das heißt, die Auswirkungen dieser Begleiterkrankungen spielen für unsere Therapieentscheidung nicht mehr so eine große Rolle. Ein Patient mit Begleiterkrankung ist deswegen nicht automatisch für bestimmte Maßnahmen kein Kandidat mehr. Auch das Alter ist heutzutage nicht mehr der alleinige entscheidende Faktor für die Therapieentscheidung.

MDS mit Einliniendysplasie (MDS-SLD)
MDS mit Mehrliniendysplasie (MDS-MLD)
MDS mit Ringsideroblasten <ul style="list-style-type: none"> - MDS mit Ringsideroblasten und Einliniendysplasie (MDS-RS-SLD) - MDS mit Ringsideroblasten und Mehrliniendysplasie (MDS-RS-MLD)
MDS mit del(5q)
MDS mit Blastenüberschuss <ul style="list-style-type: none"> - MDS mit Blastenexzess 1 (MDS-EB1) - MDS mit Blastenexzess 2 (MDS-EB2)
MDS unklassifizierbar <ul style="list-style-type: none"> - Mit 1% peripheren Blasten - Mit Einliniendysplasie und Panzytopenie - Auf Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen

Die WHO-Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome

Therapieziel festlegen

Mit dem Patienten und ggf. seiner Familie sollte festgelegt werden, welches Therapieziel angestrebt werden soll. Die allogene Stammzelltransplantation (von einem Familien- oder Fremdsponder) ist die einzige Maßnahme, die ein MDS heilen kann, sie ist aber sehr intensiv und kann mit gravierenden Komplikationen einhergehen. Bei den meisten Patienten wird versucht, einen chronischen Verlauf der Erkrankung zu erreichen, bei dem die Erkrankung das Leben möglichst wenig dominiert. Die Therapie dient dann also der Krankheits- und Symptomkontrolle. Die Auswirkungen der Erkrankung werden abgemildert, aber die Erkrankung selber wird nicht „wegtherapiert“. Da auch diese Therapien Nebenwirkungen haben, muss darüber gut aufgeklärt und gemeinsam entschieden werden, was der Patient will, ob er z.B. risikobereit ist und bestimmte Nebenwirkungen in Kauf nimmt. Für die Therapieentscheidung kann außerdem eine Rolle spielen, ob es sich um eine stationäre oder ambulante Behandlung handelt. In jedem Einzelfall wird geprüft und besprochen, welche Therapie am besten passt.

Therapie

In den 80er Jahren hat man bei MDS-Erkrankungen in erster Linie Transfusionen durchgeführt. In den 90er Jahren kamen bestimmte

Wachstumsfaktoren hinzu, Erythropoetin und G-CSF, mit denen man versucht hat, das Knochenmark zu stimulieren. Mit zunehmendem Verständnis der Erkrankung hat man weitere Therapien entwickelt, z.B. die immunsuppressive Therapie mit einer Kombination aus ATG und Ciclosporin. Durch die Entwicklung neuer Behandlungsregime und durch Verbesserung der supportiven Begleitmaßnahmen wurde die allogene Stammzelltransplantation auch für ältere Patienten möglich. Beispiele für weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten sind u.a.: Lenalidomid, 5-Azacitidin und Deferasirox. Man ist mittlerweile in der Lage, sowohl MDS-Patienten aus der Niedrig-Risikogruppe als auch Patienten aus der Hoch-Risikogruppe bestimmte Therapien anzubieten [siehe auch: DGHO-Leitlinie MDS, www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines].

Lenalidomid bei Niedrig-Risiko-MDS mit Deletion 5q

Immunmodulierende Medikamente beeinflussen bestimmte Signalwege, die im Knochenmark für die Blutbildung und für das Blutzellwachstum wichtig sind. Lenalidomid ist der Hauptvertreter dieser Medikamentengruppe. Bei MDS-Patienten mit Deletion 5q führt dieses Medikament in ca. 80% der Fälle zu einer Verbesserung der Anämie. Es ist das erste Medikament, das die Chromosomenveränderung Deletion 5q zurückdrängen kann, in manchen Fällen sogar komplett. Bis zum Ansprechen vergeht etwas Zeit. Meistens verbessert sich das Blutbild innerhalb von zwölf Wochen. Die empfohlene Startdosis liegt bei 10 mg. Es kann aber sein, dass nach einer gewissen Zeit 5 mg ausreichen.

Als Nebenwirkung kann es vor allen Dingen zu einer Verminderung der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen kommen. Patienten mit Deletion 5q haben in der Regel zu viele Blutplättchen. Deswegen kann man die Nebenwirkung auf die Blutplättchen in diesem Falle hinnehmen. Lenalidomid ist 2013 zugelassen worden für die Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit dem Nachweis einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

5-Azacitidin bei Hoch-Risiko-MDS

Es gibt im Körper bestimmte Gene, die uns helfen, Tumoren zu verhindern, sogenannte Tumorsuppressor-Gene. Das heißt, der Körper verfügt über Mechanismen, um Zellen, die entarten, zu erkennen und zu vernichten. Wenn diese Tumorsuppressor-Gene in ihrer Funktion behindert – „methyliert“ – sind, dann funktionieren sie nicht mehr. Das heißt, die entarteten Zellen haben die

Möglichkeit zu wachsen, sich zu teilen, sich zu vermehren und immer mehr Schaden anzurichten. An dieser Stelle kommen die hypomethylierenden Medikamente ins Spiel. Diese sind in der Lage, die Tumorsuppressor-Gene wieder „anzuschalten“. Das heißt, man verleiht dem Körper wieder seine eigene Schutzfunktion zurück. Zudem haben sie darüber hinaus einen direkten zellgiftigen Effekt. Ein solches Medikament ist 5-Azacitidin. Es wird in die Haut gespritzt, über sieben Tage, alle vier Wochen, und es führt bei etwa 40 Prozent aller Patienten zu einem Ansprechen mit Verbesserung der Blutzellwerte und weniger Transfusionen.

Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass das Medikament Zeit braucht, bis sich ein Ansprechen einstellt – in der Regel sechs bis neun Kurse, d.h. 24 bis 36 Wochen. Das ist eine lange Zeit, die man überbrücken muss. Als Hauptnebenwirkung kommt es bei diesem Medikament fast bei jedem Patienten zu lokalen Entzündungen an den Einstichstellen der Bauchhaut. Mittlerweile gibt es einige Salben und Cremes, die die Beschwerden abmildern können. Nach Beendigung der Therapie bilden sich die Entzündungen wieder zurück.

Deferasirox bei Eisenüberladung

Die meisten MDS-Patienten werden im Verlauf ihrer Erkrankung transfusionsbedürftig, das heißt, sie kommen ohne fremdes Blut nicht mehr aus. Das Intervall zwischen den Transfusionen kann ganz unterschiedlich sein. Manche Patienten brauchen alle zwei Wochen Transfusionen, andere nur einmal im Monat. Es gibt Patienten mit sehr niedrigem Hämoglobin-Wert, die sehr gut an die niedrigen Werte angepasst sind und z.B. trotzdem noch Sport treiben können. Es kommt auch auf das Alter an. Es ist etwas anderes, ob jemand 40 Jahre alt ist oder 70. Begleiterkrankungen beeinflussen z.B. das Transfusionsintervall.

Mit jeder Transfusion führt man dem Körper relativ viel Eisen zu. Normalerweise nimmt man es nur in sehr geringen Mengen über die Nahrung auf und scheidet auch nur wenig über den Darm und den Urin aus. Eine regelmäßige Transfusionsbehandlung führt daher unweigerlich zu einer Eisenüberladung des Körpers. Das ist schädlich, weil sich das Eisen in vielen Organen ablagern kann. Vor allen Dingen im Herzen ist eine Eisenablagerung gefährlich. Das ist der Grund, warum man schon früh versucht hat, das Eisen mit Medikamenten wieder aus dem Körper zu entfernen. Das Medikament Deferoxamin ist in der Anwendung sehr unkomfortabel, weil es kontinuierlich unter die Haut gespritzt werden muss. Seit 2006 ist Deferasirox zugelassen. Zunächst handelte es sich um eine Brausetablette,

mittlerweile ist es allerdings als Filmtablette verfügbar, die deutlich besser verträglich ist. Eine dosisabhängige Nebenwirkung von Deferasirox ist Durchfall. Eine abendliche Einnahme kann hier vielen Patienten Linderung bringen.

Ausblick

Ein vielversprechendes neues Medikament für Patienten mit transfusionsbedürftigem Niedrig-Risiko-MDS mit Ringsideroblasten stellt Luspatercept dar, das in klinischen Studien bei bis zu 40% der Patienten eine Transfusionsfreiheit erreichen konnte. Zudem wird die Identifikation von Patienten, die voraussichtlich von einer bestimmten Therapie profitieren könnten, zunehmend wichtiger.

Weitere vielversprechende Medikamente, die entweder noch gar nicht oder noch nicht speziell bei MDS zugelassen sind, befinden sich in der klinischen Entwicklungsphase und werden im Rahmen von Studien geprüft.

[Infos zu aktuellen MDS-Studien:

www.kompetenznetz-leukaemie.de]

Erläuterungen von Fachbegriffen:

Anämie: Blutarmut

Anomalie: Normabweichung

ATG: Antithymozyten-Globulin

Blasten: unreife Vorläuferzellen der Blutbildung

Deletion 5q: del(5q) bzw. 5q-minus

Dysplasie: Fehlgestaltung

G-CSF: Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor

Hämoglobin: roter Blutfarbstoff

Mutation: Veränderung der Abfolge von Bausteinen im Erbmolekül DNA

Panzytopenie: Erniedrigung aller drei Blutzellreihen

Ringsideroblasten: Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen mit Eisenablagerungen ringförmig um den Zellkern

Supportiv: unterstützend

Zytogenetische Veränderungen: Veränderungen an den Chromosomen

Zytopenie: Mangel an Blutzellen