

25. April 2016

Therapien und neue Therapiemöglichkeiten bei Myelodysplastischen Syndromen

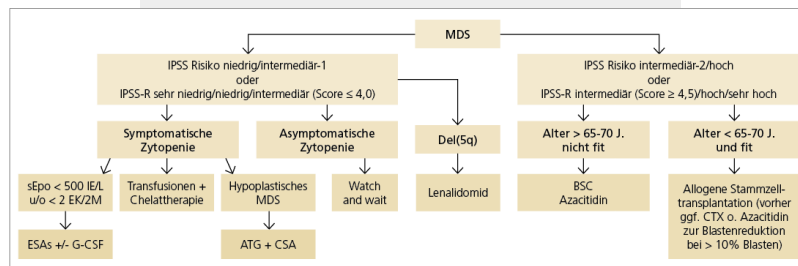
Die Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) orientiert sich an der Prognose der Erkrankung, an patientenindividuellen Risikofaktoren wie Alter, Komorbiditäten und Funktionseinschränkungen sowie an Therapiezielen und Wünschen des Patienten. Die Therapieoptionen reichen von der rein supportiven Behandlung über Medikamente zur Symptomkontrolle und Krankheitsmodifizierung bis zur potentiell kurativen allogenen Stammzelltransplantation. Das weite Spektrum an Therapieintensität einerseits und ein Mangel an bisher zugelassenen Medikamenten andererseits erfordern eine detaillierte Information und Beratung des Patienten und seiner Angehörigen. Die Behandlung der MDS sollte möglichst im Rahmen klinischer Studien erfolgen, deren Ziel in der Entwicklung neuer zielgerichteter Wirkstoffe, Kombinationstherapien mit demethylierenden Substanzen und Optimierung der zellulären Therapie besteht.

Allgemeine Therapiestrategien

Die Therapie der MDS erfolgt risikoadaptiert (Abb. 1). Entsprechend den Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) wird zwischen Erkrankungen mit niedrigerem und höherem Risiko unterschieden (1). In die klinische Kategorie der Niedrigrisiko-MDS werden Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) bzw. sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko nach dem revidierten IPSS (IPSS-R) eingeordnet (2). Erkrankungen mit hohem bzw. sehr hohem Risiko werden als Hochrisiko-MDS zusammengefasst. Diese prinzipielle Unterscheidung ist zur Definition des Therapieziels unerlässlich, das bei den Niedrigrisiko-MDS in der Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität, der Minimierung an Transfusionen und Infekt-Kontrolle besteht. Die Behandlung der Hochrisiko-MDS erfolgt, wenn möglich, mit einer potentiell kurativen allogenen Stammzelltransplantation oder einer krankheitsmodulierenden Therapie, da diese Patienten durch Zytopenien, v.a. aber durch einen raschen Progress in eine akute myeloische Leukämie (AML) gefährdet sind. Darüber hinaus müssen Alter, Allgemeinzustand, Vorerkrankungen, das soziale Umfeld und der Wunsch des Patienten bei der Therapieentscheidung beachtet werden.

Abb. 1. Vereinfachte Darstellung des Therapiealgorithmus analog der Richtlinien des European LeukemiaNet (ELN) (mod. nach (1)). IPSS=International prognostic scoring system; IPSS-R=revidierter IPSS; sEpo=Erythropoetinspiegel im Serum; ESAs=Erythropoese-stimulierende Faktoren; G-CSF=Granulozytenkolonie-stimulierender

Faktor; ATG=Antithymozytenglobulin;
 CSA=Ciclosporin A; Del(5q)=5q-minus-
 Syndrom; BSC=best supportive care;
 CTX=Chemotherapie



Niedriges Risiko

Watchful waiting

Bei stabiler Erkrankung haben Patienten über 70 Jahre mit MDS und sehr niedrigem Risikoprofil (RA, RARS, 5q-Syndrom) eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung (3, 4). Da für keine der verfügbaren Therapieoptionen der Niedrigrisiko-MDS ein lebensverlängernder Effekt belegt ist, kann bei asymptomatischen Zytopenien und sehr niedrigem Risiko eine „watch and wait“ Strategie sinnvoll sein. Die Patienten sollten regelmäßig kontrolliert werden, damit eine Verschlechterung der Zytopenien bzw. ein Progress der Erkrankung mit Blastenvermehrung oder eine zyto- oder molekulargenetische Evolution rechtzeitig erkannt werden und die Patienten einer Therapie zugeführt werden können.

Supportive Therapie

Bei symptomatischen Patienten wird eine supportive Therapie eingeleitet, die vor allem die Lebensqualität erhalten bzw. verbessern soll. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) sollte daher in erster Linie symptomorientiert erfolgen. Allgemein üblich ist ein Hämoglobinwert von 7-8 g/dl als Transfusionsschwelle, allerdings kann eine Transfusion bei kardialen Komorbiditäten oder schlechter Toleranz niedriger Hämoglobinwerte bereits frühzeitig erfolgen.

Thrombozytenkonzentrate sollten bei langfristig thrombopenen Patienten nur bei Blutungszeichen oder vor operativen Eingriffen gegeben werden, um eine Alloimmunisierung zu verhindern. Bei Fieber oder schweren Infektionen sollten Thrombozyten prophylaktisch bei Werten unter 20.000/μl transfundiert werden. Infekte erfordern eine konsequente antiinfektive Therapie. Bei neutropenen Patienten mit rezidivierenden oder resistenten Infekten kann zusätzlich die vorübergehende Gabe von G-CSF hilfreich sein.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Bei Patienten mit isolierter oder führender Anämie kann die Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESAs), z.B. rekombinantem Erythropoetin (EPO) oder Darbepoetin, bei ca. 25% der Patienten zur Transfusionsunabhängigkeit führen, wobei insgesamt ca. 50% der Patienten ein Ansprechen zeigen. Niedrige endogene EPO-Spiegel (< 500 U/L) sowie ein niedriger Transfusionsbedarf von maximal 2 Erythrozytenkonzentraten in 8 Wochen sind prädiktiv für ein

Ansprechen auf ESAs, das nach ca. 12 Wochen zu erwarten ist. Die Ansprechdauer beträgt ungefähr 2 Jahre (5). Für diese Patienten ist ein Therapieversuch gerechtfertigt, obwohl ESAs in Deutschland formal nicht zugelassen sind. Bei Nicht-Ansprechen nach 6 Monaten sollte die Therapie beendet werden. Die Kombination von ESAs mit niedrig dosiertem G-CSF kann das Ansprechen verbessern (6).

5q-minus-Syndrom

Ca. 15% der MDS-Patienten weisen eine Deletion des langen Arms von Chromosom 5 auf. Das isolierte 5q-minus-Syndrom ist mit einer relativ besseren Prognose assoziiert im Vergleich zum 5q-minus-Syndrom mit zusätzlichen chromosomalen Veränderungen (7). Lenalidomid, ein Thalidomid-Analogon, stellt die Therapie der Wahl für MDS-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie dar. Es führt bei etwa 60-70% dieser Niedrigrisiko-MDS-Patienten zu einem Ansprechen mit kompletter Transfusionsunabhängigkeit und Nachweis einer zytogenetischen Remission (8, 9). Sowohl in der MDS-003- als auch in der MDS-004-Studie konnte eine länger als 1 Jahr anhaltende Verbesserung der Erythropoese gezeigt werden, wobei die Zeit bis zum Ansprechen durchschnittlich bei 4-5 Wochen lag (8, 10).

20% der del(5q)-Patienten weisen eine TP53-Mutation auf, was mit einem schlechteren Ansprechen auf Lenalidomid verbunden ist (11). Auch Patienten ohne del(5q), die ESA-refraktär sind, zeigen in ca. 30% ein Ansprechen auf Lenalidomid, wobei in dieser Studie Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50.000/\mu\text{l}$ ausgeschlossen waren (12, 13).

Lenalidomid hat zu Therapiebeginn häufig einen potenten myelosuppressiven Effekt mit u.U. schweren Neutro- und Thrombopenien, sodass insbesondere in den ersten 8 Wochen mit Infekt-Komplikationen gerechnet werden muss. Besonders Patienten mit del(5q) weisen im Vergleich zu Patienten ohne del(5q) unter Lenalidomidtherapie ein erhöhtes Risiko für Zytopenien auf. In der MDS-004-Studie entwickelten 75% der Patienten eine Neutropenie sowie 41% eine Thrombopenie. In 58% der Fälle wurde eine Dosisreduktion notwendig. Eine Dosisanpassung und/oder Verzögerung oder ggf. auch Beendigung der Therapie sowie Gabe von G-CSF muss bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen individuell abgewogen werden.

Chelattherapie

Durch häufige Transfusionen steigt das Risiko einer Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) mit daraus resultierenden Komplikationen wie Hepatopathie und Kardiomyopathie. Ferritinspiegel $> 1.000 \mu\text{g/l}$ oder mehr als 20-25 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sind Indikationen für eine Therapie mit Eisenchelatoren, da erhöhte Ferritinwerte mit einem geringeren Gesamtüberleben korrelieren (3). Die Chelattherapie, z.B. mit Deferasirox oder Deferoxamin, senkt das Serum-Ferritin sowie das labile Plasmaeisen, was häufig mit einer Senkung der Leberwerte verbunden ist. Zudem sprechen einige Patienten sogar mit einer Verbesserung der Blutwerte auf die Chelattherapie an. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden sowie eine Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion (14, 15).

Immunsuppressive Therapie

Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit hypoplastischem MDS und geringem Transfusionsbedarf können von einer immunsuppressiven Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) und Ciclosporin A profitieren. Insbesondere Patienten, die positiv für HLA-DR15 sind oder einen PNH (paroxysmale nächtliche Hämaturie)-Klon aufweisen, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit anzusprechen (16).

HDAC-Inhibitoren

Valproat, welches unter anderem als Inhibitor der Histondeacetylasen (HDAC) wirkt, kann bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten, für die Wachstumsfaktoren oder eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommen, in ca. 50% zu einer Verbesserung der Erythropoese führen (17). Weitere HDAC-Inhibitoren, als Monotherapie oder in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen, werden zur Zeit in klinischen Studien geprüft.

Neue Therapieoptionen für die Niedrigrisiko-MDS

TPO-Agonisten

Die Thrombopoetin(TPO)-Rezeptor-Agonisten Romiplostim und Eltrombopag sind zugelassen für die Zweitlinientherapie der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP). Eltrombopag kann darüber hinaus bei der fortgeschrittenen schweren aplastischen Anämie eingesetzt werden. In der bisher größten randomisierten Studie wurden thrombopene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS bis zu 1 Jahr mit Romiplostim oder Placebo behandelt (18). Insgesamt führte Romiplostim zu einem Thrombozytenanstieg (HI-P nach IWG-Kriterien) und erreichte bei Patienten, die die Studientherapie mit Thrombozytenzahlen $\geq 20.000/\mu\text{l}$ begonnen hatten, den primären Endpunkt: Es traten signifikant weniger klinisch relevante Blutungsereignisse als im Placeboarm auf. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil eine Interimsanalyse Anlass zur Sorge gab, Romiplostim könne den Blastenanstieg im peripheren Blut und die Progression in eine AML begünstigen. Bei längerer Nachbeobachtung nivellierte sich der Unterschied zwischen beiden Studienarmen wieder und hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch eine Meta-Analyse ergab keinen Anhalt für ein höheres AML-Risiko durch Romiplostim. In Analogie zu dem von Hellström-Lindberg entwickelten Modell für das Ansprechen auf ESAs scheinen v.a. Patienten mit einem niedrigen endogenen TPO-Spiegel zu profitieren, die zuvor keine oder sehr wenige Plättchentransfusionen erhalten haben (19). Zu Eltrombopag wurden bisher nur wenige, allerdings vielversprechende Daten publiziert. Es zeigte in präklinischen Studien zusätzliche anti-leukämische Aktivität und wird aktuell in Kombination mit krankheitsmodifizierenden Therapien geprüft. Außerhalb von Studien sollten TPO-Agonisten für thrombopene Patienten mit MDS zur Zeit nicht eingesetzt werden.

Luspatercept

Luspatercept (ACE-536) ist ein Fusionsprotein, das die Erythrozytenproduktion durch Bindung bestimmter Moleküle aus der Transforming-Growth-Factor (TGF)-beta-Familie stimuliert. Es wirkt unabhängig von EPO auf die späte Differenzierung und Ausreifung erythropoetischer Vorläuferzellen. In der Phase-II-Studie zeigten knapp 50% der Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und ESA-Versagen mit höheren Dosen ein Ansprechen (HI-E nach IWG-Kriterien) bei guter

Verträglichkeit (20). Vor allem Patienten, bei denen Ringsideroblasten und Mutationen in Genen des Splicingapparats als Marker für eine ineffektive Erythropoese nachgewiesen wurden, profitierten von Luspatercept. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollen in einer internationalen Placebo-kontrollierten Studie mit dem Ziel der Zulassung zur Behandlung der Anämie von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten überprüft werden.

Orales Azacitidin (CC486)

Subkutanes Azacitidin, eine demethylierende Substanz, ist für die Behandlung der Hochrisiko-MDS zugelassen (s.u.). In aktuellen Studien wird eine orale Azacitidin-Formulierung für die Niedrigrisiko-MDS untersucht. Orales Azacitidin könnte zu höherer Zufriedenheit der Patienten beitragen, da u.a. weniger Krankenhausbesuche notwendig sind und die Patienten nach subkutaner Applikation von Azacitidin häufig unter entzündlichen Reaktionen an der Injektionsstelle leiden. In Phase-I-Studien konnten die biologische Aktivität, klinisches Ansprechen und Verträglichkeit bestätigt werden. Erste Daten weisen bei verlängerten Dosierungs-Schemata auf eine signifikante DNA-Hypomethylierung am Ende des Zyklus hin, was möglicherweise mit einem besseren hämatologischen Ansprechen verbunden ist. In einer Phase-II-Studie wurden Patienten mit Niedrigrisiko-MDS für 14 oder 21 Tage eines 28-Tage-Zyklus behandelt, 75% der Patienten hatten ein MDS mit intermediärem Risiko -1 nach IPSS. Das Gesamtansprechen (komplette oder partielle Remission, EK- oder TK-Transfusionsunabhängigkeit) betrug 36% im 14-Tage-Arm und 41% im 21-Tage-Arm. Gesamtüberleben und Transformation in eine AML wurden nicht untersucht, stellen aber Endpunkte einer aktuell rekrutierenden randomisierten Studie dar. Das Nebenwirkungsprofil von oralem Azacitidin war vergleichbar mit der subkutanen Applikationsform (s.u.), wobei gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten auftraten (21, 22).

Hohes Risiko

Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation sollte bei Hochrisiko-MDS-Patienten immer evaluiert werden, weil diese weiterhin die einzige kurative Behandlungsoption darstellt. Da jedoch ein Großteil der MDS-Patienten biologisch älter als 70-75 Jahre ist oder Komorbiditäten aufweist, kommt eine Transplantation oft nicht in Frage.

Demethylierende Substanzen

Bei nicht transplantierbaren Hochrisiko-MDS-Patienten ist eine Therapie mit Azacitidin indiziert. Azacitidin ist ein DNA-Methyltransferase(DNMT)-Inhibitor, der mit 75 mg/m² über 7 Tage subkutan verabreicht wird und somit eine ambulante Therapiemöglichkeit darstellt. Es ist in Deutschland für die Therapie der Hochrisiko-MDS zugelassen. In der internationalen Phase-III-Studie AZA 001, die grundlegend für die Zulassung von Azacitidin in Europa war, konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur rein supportiven Therapie (24,5 vs. 15 Monate) und eine Verzögerung der leukämischen Transformation gezeigt werden. Zudem war die Therapie mit Azacitidin mit einem verringerten Transfusionsbedarf, weniger Krankenhausaufenthalten und benötigten i.v.-Antibiotika sowie einer besseren Lebensqualität assoziiert. Ca. 50% der Patienten zeigten ein Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission (CR), einer partiellen Remission (PR) oder einer hämatologischen Verbesserung (HI) (23).

Ein erstes Ansprechen kann im Durchschnitt frühestens nach 2 Zyklen erwartet werden und tritt

bei den meisten Patienten innerhalb von 6 Zyklen, in Einzelfällen jedoch auch noch später auf. Nur wenige Patienten erreichen eine CR, allerdings ist auch ein geringeres Ansprechen (PR, HI) mit einem Überlebensvorteil assoziiert (24, 25). Transfusionsabhängigkeit, ein ECOG-Status ≥ 2 , ein intermediäres und hohes zytogenetisches Risiko und periphere Blasten sind prädiktiv für ein schlechteres Ansprechen auf Azacitidin mit einem kürzeren Gesamtüberleben (26).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Grad-3/4-Zytopenien, wobei diese hauptsächlich am Beginn der Behandlung beobachtet werden und sich im Verlauf bessern. Azacitidin-induzierte Neutropenien sind im Vergleich zur rein supportiven Therapie nicht mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden (27). Azacitidin sollte bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen fortgeführt werden, da ein vorzeitiges Beenden der demethylierenden Therapie auf Patientenwunsch das Überleben ungünstig beeinflusst.

Decitabin, ein weiterer DNMT-Inhibitor, ist in Deutschland bisher nur für die Therapie der AML zugelassen. Falls möglich, sollten nicht transplantierbare Hochrisiko-MDS Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden.

Progress der Erkrankung

Das Ansprechen auf Azacitidin ist von beschränkter Dauer und etwa die Hälfte der Patienten zeigen nach 1-1,5 Jahren ein Fortschreiten der Erkrankung. Patienten, die auf Azacitidin refraktär oder progredient sind, haben eine sehr schlechte Prognose mit einer Überlebensdauer von nur 4,1 Monaten mit supportiver Therapie (28). Die Mechanismen für das Versagen der demethylierenden Therapien, bei dem es sich meist um einen Klasseneffekt handelt, sind weitgehend unbekannt. Die Patienten sollten deshalb in Studien mit neuen Wirkstoffen eingeschlossen oder, falls Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand es zulassen, für eine Induktionstherapie und/oder allogene Stammzelltransplantation evaluiert werden. Rigosertib (ON 01910.Na), ein dualer Inhibitor des Phosphoinositid-3-Kinase(PI3K)- und Polo-like Kinase (PLK)-Signalwegs, wurde bei MDS-Patienten mit einem erhöhten Blastenanteil bis 30% nach Azacitidinversagen randomisiert gegen supportive Therapie geprüft (29). Das mediane Überleben der Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (8,2 vs. 5,9 Monate), so dass der primäre Endpunkt der Studie leider nicht erreicht wurde. Als mögliche Kandidaten für den Einsatz nach Azacitidin werden u.a. Sapacitabin, ein orales Nukleosidanalogen, Tosedostat, ein Aminopeptidaseinhibitor und die Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab (anti-CTLA-4-Antikörper) und anti-PD1-Therapien in Phase-I/II-Studien getestet. Checkpoint-Inhibitoren blockieren die immuninhibitorischen Rezeptoren CTLA-4 bzw. PD-1 auf T-Zellen von MDS-Patienten. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Azacitidintherapie zu einer verstärkten Expression von PD-1 auf T-Zellen führen und die patienteneigene, gegen blastäre Zellen gerichtete Immunantwort schwächen kann (30, 31).

Kombinationstherapien mit Azacitidin mit dem Ziel, die Effektivität der demethylierenden Behandlung zu verbessern, wurden bisher mit HDAC-Inhibitoren oder Lenalidomid untersucht. In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Phase-II-Studie erbrachte die Kombination mit dem oralen HDAC-Inhibitor Entinostat keinen Überlebensvorteil gegenüber dem Azacitidin-Kontrollarm (32), die Resultate weiterer Kombinationsstudien mit den HDAC-Inhibitoren Vorinostat bzw. Pracinostat sowie Lenalidomid stehen aus. Frühe Studien mit neueren Substanzen wie dem

Kinase-Inhibitor Volasertib oder Checkpoint-Inhibitoren sind in Vorbereitung.

Allogene Stammzelltransplantation

Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (SZT). Selbst Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren mit Hochrisiko-MDS können mit einem Langzeitüberleben von etwa 30% rechnen, sofern sie keine wesentlichen Organdysfunktionen aufweisen (33). Sie sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, denn die Rezidivwahrscheinlichkeit nach SZT korreliert mit dem Blastenanteil und dem Krankheitsrisiko nach IPSS-R: In einer retrospektiven Analyse an über 500 MDS-Patienten mit einem mittleren Alter von 48 Jahren betrug das 5-Jahres-Überleben 71% für Patienten mit niedrigem und 58% mit intermediärem Risiko, aber nur noch 39% mit hohem und 23% mit sehr hohem Risiko, während die Rezidivwahrscheinlichkeit bei 4%, 12%, 23% und 39% lag (34). Einfluss auf den Erfolg einer SZT haben außerdem Alter und Begleiterkrankungen des Patienten sowie das Vorliegen einer ungünstigen Zytogenetik.

Die Entscheidung für oder gegen eine SZT sollte deshalb nach standardisierter Beurteilung der Komorbiditäten und ausführlicher Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen über die Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken getroffen werden. Typische Komplikationen wie Infektionen, Organtoxizitäten und eine akute und/oder chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) können die Lebensqualität nach einer SZT empfindlich einschränken und die Lebensdauer sogar verkürzen. Patienten mit Niedrigrisiko-MDS sollten deshalb eine SZT möglichst bis zum Auftreten neuer zytogenetischer Veränderungen, signifikanter Zytopenien oder eines Progresses in eine höhere Risikogruppe aufschieben. Dagegen profitieren Patienten mit Hochrisiko-MDS von einer raschen SZT. Diese Empfehlungen beruhen auf Ergebnissen eines retrospektiven Vergleichs der frühzeitigen SZT mit konventionellen Therapieverfahren bei älteren MDS-Patienten (35). Um die Bedeutung der SZT bei älteren MDS-Patienten genauer zu evaluieren, werden derzeit 2 große randomisierte Studien in Deutschland und den USA durchgeführt. Lassen sich bei jüngeren Patienten Mutationen nachweisen, die mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert sind (TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 oder ASXL1), kann eine SZT frühzeitig in Betracht gezogen werden.

Konditionierung

Die Intensität der Konditionierungstherapie vor allogener SZT sollte sich an Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten orientieren. Für die meisten MDS-Patienten werden deshalb dosisreduzierte Regime eingesetzt, die mit einer geringen Toxizität und transplantationsassoziierten Mortalitätsraten von nur 5-10% einhergehen. Sie kombinieren Fludarabin mit niedrig dosiertem Busulfan, Melphalan oder Treosulfan. Allerdings sind diese Regime v.a. bei Patienten mit erhöhtem Blastenanteil mit einer höheren Inzidenz an Rezidiven verbunden, weshalb jüngere Patienten wenn möglich eine Standardkonditionierung beispielsweise mit hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid oder Fludarabin erhalten sollten.

Remissionsinduzierende Therapie vor SZT

Unklar ist, ob der SZT eine erkrankungsmodifizierende Therapie vorgeschaltet werden sollte.

Große retrospektive Studien zeigen, dass der Blastenanteil einen signifikanten Einfluss auf den Transplantationserfolg hat. Andererseits birgt eine Induktionschemotherapie das Risiko schwerwiegender Komplikationen, die eine anschließende SZT unmöglich machen können. Bei einem Blastenanteil > 10% kann insbesondere jüngeren Patienten mit Transplantationsziel eine Induktionschemotherapie bevorzugt im Rahmen klinischer Studien angeboten werden. Eine Alternative stellen sequentielle Transplantationsregime dar, bei denen eine intensive Chemotherapie der eigentlichen Konditionierungstherapie unmittelbar vorausgeht. Auch der Einsatz demethylierender Substanzen vor SZT ist möglich, v.a. zur Überbrückung der für die Spendersuche benötigten Zeit.

Stammzellspender

Als Stammzellspender eignen sich sowohl humane Leukozytenantigen (HLA)-identische Geschwister als auch Fremdspender, wobei SZT mit ersteren noch geringfügig bessere Ergebnisse erbringen. Steht kein HLA-identer Spender zur Verfügung, so kann entweder auf einen haploidenten (d.h. in mindestens 5 aus 10 HLA übereinstimmenden) Familienspender oder einen Fremdspender mit einer HLA-Differenz zurückgegriffen werden. Erste Publikationen zur haploidenten SZT lassen eine niedrige Rate akuter und v.a. chronischer GvHD bei vergleichbarem Gesamtüberleben vermuten, wenn als GvHD-Prophylaxe zusätzlich zu den klassischen Immunsuppressiva hochdosiertes Cyclophosphamid nach der Stammzelltransfusion eingesetzt wird (36). HLA-Differenzen zwischen Fremdspender und Empfänger erhöhen dagegen die transplantationsassoziierte Mortalität (37). Insgesamt gelten HLA-idente Geschwister- und Fremdspender als gleichwertige Optionen. Bei klarer Indikation für eine SZT und vergeblicher Fremdspendersuche kann bereits heute ein haploidenter Familienspender in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung

Die Therapie des MDS erfolgt stadienadaptiert und erfordert zunächst eine möglichst genaue Risikoabschätzung der Erkrankung und Beurteilung der Komorbiditäten und Funktionseinschränkungen des Patienten. Aufgrund des großen Spektrums an Symptomen und klinischen Verläufen der Myelodysplastischen Syndrome ist eine detaillierte Beratung des Patienten und seiner Angehörigen über die individuelle Prognose entscheidend, um dann gemeinsam Therapieziele festlegen zu können. Während für einige Patienten die geeignete Strategie in abwartendem Beobachten besteht, kann für andere Patienten eine möglichst rasche allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl sein. Bisher sind mit Azacitidin und Lenalidomid in Europa lediglich 2 Medikamente für die Behandlung der MDS zugelassen. Da insbesondere für Hochrisiko-MDS dringend effektivere Medikamente für die Erstlinientherapie benötigt werden, sollten möglichst viele Patienten in klinischen Studien behandelt werden. Vielversprechend sind auch modulare Konzepte aus neuen zielgerichteten und zellulären Therapien, die aktuell geprüft werden.

PD Dr. med. Gesine Bug



Medizinische Klinik II
Abt. Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Tel.: 069/6301-87070

Fax: 069/6301-4170

E-Mail: g.bug@em.uni-frankfurt.de

Juliane Steinmann



Medizinische Klinik II
Abt. Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

ABSTRACT

J. Steinmann, G. Bug, Med. Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Treatment of myelodysplastic syndromes is based on disease prognosis, patient-specific risk factors such as age, comorbidities, performance status and patient's preference regarding therapeutic goals. Therapeutic options encompass purely supportive therapy, drug therapy directed at disease symptoms or able to prolong survival and potentially curative allogeneic stem cell transplantation. This wide spectrum of treatment intensity in conjunction with a paucity of currently approved drugs necessitate detailed information and advice for patients and their families. Treatment of MDS should occur in the setting of prospective clinical trials aimed at developing novel targeted agents, combination therapies with demethylating compounds and optimisation of cellular therapy.

Keywords: *myelodysplastic syndromes, allogeneic stem cell transplantation*