

Präleukämien

## Myelodysplastische Syndrome: Hintergründe und Therapien

Als «Myelodysplastische Syndrome» (MDS) werden verwandte Bluterkrankungen bezeichnet, bei denen es – aufgrund mangelnder Funktionsfähigkeit des Knochenmarks – zu einer fehlerhaften Ausreifung der Blutzellen kommt. Langfristig führt dies zu einem gravierenden Defizit an gesunden roten und weissen Blutkörperchen und Blutplättchen. In etwa 35 Prozent aller Fälle geht das MDS in akute Leukämien über. Als eine neue Therapiemöglichkeit wird das Thalidomid-Analogon Lenalidomid betrachtet, über das viel versprechende Behandlungsergebnisse vorliegen.

Basis für die Bildung gesunder Blutzellen sind bekanntlich die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark, aus denen sich die verschiedenen Blutzellen des menschlichen Körpers entwickeln und heranreifen: die für den Sauerstofftransport verantwortlichen Erythrozyten, die aus unterschiedlichen Zelltypen bestehenden Leukozyten und die für die Blutgerinnung wichtigen Thrombozyten.

### Pathomechanismus

Myelodysplasien treten auf, wenn es in den myeloischen Stammzellen zu genetischen Defekten kommt. Diese führen

- ▲ zu chronischen Störungen der Blutbildung mit frühzeitigem Absterben gesunder Vorläuferzellen
- ▲ zu fehlerhafter Ausreifung der Blutzellen mit Verlust der physiologischen Funktionsfähigkeit sowie
- ▲ zu einer Verdrängung ausreifungsfähiger Stammzellen durch neoplastische Zellen (Blasten).

Der zunehmende Mangel an gesunden Blutzellen schwächt das Immunsystem, behindert die Blutbildung und verzögert die Blutstillung, so Dr. med. Pierre Fenoux vom Hôpital Avicenne, Paris, in seinen Ausführungen. Da die genetischen Veränderungen den Nachkommen solcher Stammzellen einen Wachstumsvorteil verschaffen, kann sich bereits eine einzelne genetisch defekte Zelle so stark vermehren, dass das gesunde blutbildende Mark sukzessive verdrängt wird. MDS werden daher auch als klonale

Stammzellerkrankung bezeichnet. Die dadurch entstehenden charakteristischen (dysplastischen) Veränderungen der myeloischen Stammzellen lassen sich bei der für die Diagnose entscheidenden mikroskopischen Knochenmarkuntersuchung erkennen. Myelodysplasien werden häufig auch als Präleukämien bezeichnet, da sie in etwa 35 Prozent der Fälle in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) übergehen können, die mit einer schlechten Prognose einhergeht.

### Chromosomenanomalien bei MDS

Bei der Entwicklung von Myelodysplasien spielen Chromosomendefekte (Deletionen, Translokationen oder Duplikationen) eine grosse Rolle. Sie lassen sich bei 40 bis 70 Prozent der MDS-Patienten nachweisen, wobei vor allem Verluste einzelner Chromosomen oder Chromosomenabschnitte (Deletionen) beobachtet werden, die bei einem oder mehreren spezifischen Chromosomen auftreten können. Besonders häufig sind Deletionen am langen Arm der Chromosome 5, 7 und 20. Neben den chromosomalen Aberrationen scheinen bei gewissen MDS-Formen auch andere Genmutationen, wie beispielsweise die Inaktivie-

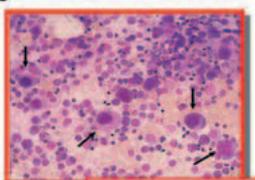
rung von Tumorsuppressor-Genen, mitbeteiligt zu sein.

20 bis 30 Prozent aller MDS-Erkrankungen lassen sich auf ein 5q-Syndrom, also auf eine isolierte Deletion am langen Arm des Chromosoms 5, zurückführen, das mit einem relativ stabilen klinischen Verlauf und (wenn keine zusätzlichen Chromosomenanomalien vorliegen) einer besseren Prognose einhergeht (mittlere Überlebensdauer etwa 6 bis 9 Jahre; geringere Wahrscheinlichkeit einer leukämischen Umwandlung). Zu den charakteristischen Befunden bei MDS/5q, das in über 70 Prozent der Fälle Frauen betrifft, gehören eine ausgeprägte makrozytäre Anämie, eine Thrombozytose, das Auftreten abnormaler Megakaryozyten sowie ein Blastenanteil von < 5 Prozent im Knochenmarkausstrich.

Die Progredienz und damit auch die Prognose einer Myelodysplasie korreliert eng mit der Art und Anzahl der chromosomalen Aberrationen. Während bei einem isolierten 5q-Syndrom – wie bereits erwähnt – mit einer relativ günstigen Prognose gerechnet werden kann, erhöht sich das Risiko mit jeder zusätzlichen Chromosomenanomalie: So reduziert sich die durchschnittliche Überlebenszeit auf weniger als vier Jahre, wenn eine 5q-Deletion mit einem weiteren geni-

### Das 5q-Syndrom

- Isolierte Deletion am langen Arm des Chromosom 5
- Symptome:
  - Anämie mit übergrossen roten Blutzellen
  - Normale oder erhöhten Blutplättchen
  - < 5% Blasten
  - Abnormale Plättchen-vorläuferzellen (Megakaryozyten)
  - Geringere Wahrscheinlichkeit für leukämische Transformation
- Betrifft vorwiegend Frauen




schen Defekt kombiniert ist; kommen zwei weitere Anomalien hinzu, liegt die Überlebenszeit bereits unter einem Jahr, nicht zuletzt, weil es rasch zu leukämischen Transformationen kommt.

### **Epidemiologie, Ursachen und Risikofaktoren**

MDS kann zwar auch im jüngeren Lebensalter auftreten, weit häufiger ist die Erkrankung jedoch bei älteren Menschen (vorwiegend Männer) über 60 Jahren. Die Inzidenz liegt bei 5/100 000 Einwohner in der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen und bei über 20/100 000 Einwohner in der Gruppe der über 70-jährigen Männer und Frauen. Bedingt durch den steigenden Anteil der älteren Bevölkerung und die höhere Lebenserwartung, hat die Anzahl der MDS-Patienten in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Während vor 1973 nur 143 MDS-Fälle bekannt waren, werden gemäss Schätzungen allein in der EU heute jährlich 25 000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Gemäss Fenaux haben dabei aber auch die inzwischen verfügbaren besseren Diagnosemöglichkeiten zu den gestiegenen Patientenzahlen beigetragen.

Bei primärer MDS (> 90% der Fälle) ist die Ursache der Myelodysplasien nicht bekannt. Hier scheint das Alter offenbar der grösste Risikofaktor zu sein, da der Lebensstil – bis auf Rauchen – das Erkrankungsrisiko kaum beeinflusst. Zur Entwicklung sekundärer Myelodysplasien kommt es durch wiederholte Kontakte mit Umweltgiften, wie organischen Lösungsmitteln (Benzol und andere Erdölprodukte), Pestiziden, Herbiziden, Insektiziden. Daneben werden Rauchen, aber auch erfolgte Chemo- oder Strahlentherapien verantwortlich gemacht.

### **Symptome**

Die Krankheit beginnt schleichend, es gibt keine typischen Frühsymptome. Erste Beschwerden sind Blässe, Schwäche und chronische Müdigkeit, die sich jedoch erst relativ spät bemerkbar machen. Im weiteren Krankheitsverlauf reduziert sich die körperliche Belastbarkeit zunehmend, es kommt zu Luftnot und belastungsbedingtem Herzklopfen, die auf die unerkannte Anämie zurückzuführen sind.

Bei Verringerung der Leukozyten zeigt sich eine gehäufte Neigung zu Infekten, die sich nur langsam bessern. Blutungskomplikationen mit Blutergüssen und Petechien weisen auf eine bestehende Thrombozytopenie hin. Aus dem Symptomenkomplex lässt sich ableiten, dass auch die langsamer fortschreitenden Formen der MDS mit längeren Überlebenszeiten für die Betroffenen letztlich mit hohen körperlichen Belastungen und einer relativ schlechten Lebensqualität verbunden sind. Meist sterben die Patienten an den Komplikationen ihrer Erkrankung. Häufig erfolgt die Diagnose zufällig aufgrund einer routinemässigen Blutuntersuchung. Da zahlreiche Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen einhergehen, kann die Diagnose erst durch weitere Blut- und Knochenmarkausstriche bestätigt sowie durch nachfolgende zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks präzisiert werden.

### **Behandlungsmöglichkeiten**

Für Kliniker ist die Therapie myelodysplastischer Syndrome allein aufgrund der verschiedenen Formen und klinischen Manifestationen nach wie vor eine He-

rausforderung. Zu den definierten Behandlungszielen bei MDS gehören

- ▲ das Hinauszögern der Progredienz
- ▲ die Verlängerung der Überlebenszeit
- ▲ die Besserung des Blutzellmangels («hematologic improvement»)
- ▲ die Besserung der Lebensqualität.

Da grösstenteils ältere Menschen unter MDS leiden, kann sich die Therapie durch zusätzlich bestehende Alterserkrankungen komplizieren. Bei intensiven, oft hochtoxischen Therapien muss ausserdem mit erheblichen Unverträglichkeiten gerechnet werden. Aus diesem Grund wird die *supportive respektive symptomatische Behandlung* für ältere Patienten als die mit dem niedrigsten Risiko verbundene beste Therapieoption angesehen. Dazu gehört insbesondere die *Transfusion von Erythrozyten bei symptomatischer Anämie*, beziehungsweise von *Thrombozytenkonzentraten*, um exzessive Blutungen bei niedriger Blutplättchenzahl zu verhindern. Bluttransfusionen lindern jedoch die symptomatische Anämie nur vorübergehend – mit fortschreitender Erkrankung werden die Patienten daher zunehmend transfusionsabhängig, was mit einer er-

### **Klassifikation der MDS**

Um die verschiedenen Unterformen der Myelodysplasien mit ihren verschiedenen morphologischen und zytogenetisch/klinischen Befunden zu unterscheiden, hat die WHO ein neues international gültiges Klassifizierungssystem erarbeitet (s.u.). Nicht integriert wurden hier allerdings die für die Prognose und Risikoabschätzung relevanten Kriterien des IPSS (International Prognostic Scoring System), die sowohl die Zahl der Zytopenien als auch die vorliegenden genetischen Anomalien sowie den Blastenanteil im Knochenmark berücksichtigen.

### **WHO-Klassifikation der MDS**

- ▲ Blastenanteil im Knochenmark < 5%
  - Refraktäre Anämie ohne Ringsideroblasten (RA)
  - mit Ringsideroblasten (RARS)
  - Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie ohne Ringsideroblasten (RCMD)
  - mit Ringsideroblasten (RCMD-RS)
  - 5qminus-Syndrom
- ▲ Blastenanteil im Knochenmark 5–20%
  - Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (5–9%) (RAEB-1)
  - Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (10–20%) (RAEB-2)
- ▲ MDS, unklassifiziert (betrifft Granulozyten oder Megakaryozyten)
- ▲ Myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome
  - CMML, atypische CML, juvenile chronische myelozytäre Leukämie

heblichen Verkürzung der Überlebenszeit einhergeht. Dazu kommt die Gefahr eines toxischen Eisenüberschusses bei wiederholten Transfusionen, die entsprechende präventive Massnahmen erfordert.

Weitere Therapiemöglichkeiten, wie Chemotherapien, die vorwiegend bei fortgeschrittenen Erkrankungen oder «High risk MDS» empfohlen werden und mit schweren Nebenwirkungen verbunden sind, erweisen sich langfristig oft als wenig erfolgreich und werden gemäss geltender Leitlinien nicht für Patienten über 60 Jahre empfohlen. Dies gilt ebenso für allogene Knochenmarktransplantationen. Weitere Substanzen werden derzeit auf ihre Wirksamkeit bei Myelodysplasien untersucht.

### Lenalidomid bei 5q-Syndrom wirksam

In der Behandlung des MDS/5q-Syndroms hat sich das neue Thalidomid-Analogon Lenalidomid (Revlimid®) inzwischen als wirksam erwiesen, wie eine Studie von A. List et al. zeigte, welche im Februar 2005 im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht wurde (1). In die Phase-I/II-Multizenterstudie wurden insgesamt 148 Patienten eingeschlos-

sen, wobei 70 Prozent der Patienten zwei Erythrozytenkonzentrate pro Monat benötigten. Bei einem Viertel der Patienten wurde ein 5q-Syndrom diagnostiziert, bei den übrigen lagen zusätzliche chromosomale Defekte vor. 66 Prozent der mit Lenalidomid (10 mg oral über 24 Wochen) behandelten Patienten wurden transfusionsunabhängig, wobei die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum Ansprechen der Therapie bei 4,4 Wochen lag. Die zytogenetische Ansprechrate lag bei 70 Prozent, wobei vor allem Patienten mit 5q-Syndrom profitierten. Bei 44 Prozent der Responder liessen sich keine genetischen Veränderungen mehr nachweisen, was möglicherweise langfristig auf einen prognostisch günstigen Verlauf der Erkrankung hindeutet. Insgesamt scheint sich die Hämatopoese unter Lenalidomid wieder zu erholen. Von den Nebenwirkungen wird allerdings wieder die Hämatopoese betroffen: Unter der Behandlung kann es zu einer Neutropenie und einer Thrombozytopenie kommen.

Ein im August 2005 gestellter Antrag auf Prüfung der Marktzulassung für Lenalidomid bei der European Medicines Agency (EMA) auf Basis der vorgestellten Studie wurde von der Behörde inzwi-

schen genehmigt. Angestrebt wird damit die Zulassung von Lenalidomid als Therapeutikum bei transfusionsabhängiger Anämie bei Patienten mit MDS mit niedrigem oder intermediärem Risiko (1), bei denen ein 5q-Syndrom mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien vorliegt. Die Substanz wurde innerhalb der Europäischen Union als «Orphan Medicinal Product» für die Behandlung von MDS bestimmt. ▲

Dr. sc. nat. Claudia Reinke

#### Quelle:

Presse-Workshop «The Roadmap to the Treatment of Myelodysplastic Syndromes»; Celgene Corporation, Paris, 31. Oktober 2005, anlässlich der ECCO 2005.

#### Referenzliteratur:

1. List, A., Kurtin, S., Roe, D. J. et al.: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *NEJM* 2005; 352(6): 549–557.

Interessenkonflikte: Die Autorin wurde von Celgene Corporation unterstützt.

## Prisma

# ONKOLUNCH AM MONTAG in Basel

im Restaurant Löwenzorn, 1. Stock

Lunch um 12.30 Uhr

Vortrag von 13.00 bis 13.45 Uhr, anschliessend Diskussion 15 Minuten

Organisation: Dr. Ch. Mamot, Onkologie USB, Tel. 061-265 50 74

Verschiedene Pharmafirmen als Sponsoren

Datum	Referent/Referentin	Thema
6.2.2006	Frau Dr. J. Storojeva, Onkologie, USB	Folgen von Tschernobyl
13.2.	Frau Dr. M. Ali, Onkologie, USB	Virushepatitis bei Chemotherapie – ein relevantes Problem?
20.2.	Prof. Dr. Ch. Rochlitz, Onkologie, USB	Update Breast Cancer (Congress San Antonio 2005)
13.3.	Frau Dr. P. Schmid/Dr. Ch. Mamot, Onkologie, USB	Intrathekale Chemotherapien – gibt es einen Standard oder ist alles «Good Feeling»?
27.3.	Frau Dr. M. Vögeli, Onkologie, KS Liestal	Upfront Hochdosistherapie bei aggressiven Lymphomen
3.4.	Dr. Ch. Rothermundt, Onkologie, USB	Familiäre Krebs syndrome

USB = Universitätsspital Basel