



# *Raum schaffen für **Regeneration.***

Die myelodysplastischen Syndrome

genzyme

transplant solutions by **SANGSTAT**

## Die Fakten

### Definition

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) bilden eine große Gruppe erworbener neoplastischer Krankheiten des Knochenmarks, die am häufigsten bei älteren Menschen vorkommen. Sie sind charakterisiert durch ein fortschreitendes Versagen der Knochenmarkfunktion mit quantitativen und qualitativen Anomalien aller drei Knochenmarkzelllinien (Erythrozyten, Granulozyten/Monozyten und Thrombozyten) infolge einer Störung der Stammzellen. Sie sind charakterisiert durch Zytopenien (Mono-, Bi- oder Panzytopenien) im peripheren Blut und durch typische morphologische Veränderungen im Knochenmark in Form einer ineffizienten Hämatopoese mit Dyserythro-, Dysgranulo- und Dysmegakaryozytopoese sowie durch besondere zyto- und molekulargenetische Befunde (Begemann 1999).

### Epidemiologie

Die MDS sind Erkrankungen des höheren Lebensalters mit einem Altersmedian bei Erkrankungsbeginn zwischen 60 – 75 Jahren, mit zunehmender Inzidenz im Alter. Während sie bei 4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr liegt, steigt die Inzidenz bei der Altersgruppe der über 70-Jährigen auf 20 pro 100.000 (Aul et al. 1992). In letzter Zeit werden aber auch zunehmend mehr Erkrankungen bei jüngeren Erwachsenen, Jugendlichen und sogar Kindern beschrieben.

### Pathologie

Die Zellularität im Knochenmark ist in Diskrepanz zur Zytopenie in 85% der Fälle normal oder erhöht, bei der Sonderform des hypozellulären MDS erniedrigt. Morphologische Zeichen der Dyserythropoese sind doppelkernige Normoblasten, bizarre Kernformen, Kernabsprengungen, Mikrokerne und megaloblastäre Kernaureifungsstörungen. Die Erythrozyten sind charakteristischerweise makrozytär, meist liegt auch eine ausgeprägte Anisozytose und Poikilozytose vor (Abb. 1 a-c). Als Zeichen der Eisenfehlverwertung (sideroblastische Störung) finden sich Ringsideroblasten (Beutel et al. 2003).

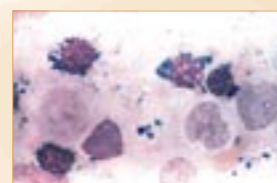


Abb. 1a  
Ringsideroblasten bei RARS



Abb. 1b  
Dyserythropoese bei RA



Abb. 1c  
Pseudo-Pelger-Formen bei RA

### Symptome

Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Insuffizienz der Blutbildung bestimmt. Nahezu alle Patienten weisen eine Anämie auf mit – in Abhängigkeit vom Schweregrad – Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ohrensausen und Schwindel. Eine Granulozytopenie lässt sich bei 60% der Patienten nachweisen. Sie führt zu Infektanfälligkeit, Fieber sowie Haut- und Schleimhautulcerationen.

Ebenfalls bei 60% der Patienten findet sich eine Thrombozytopenie mit vermehrter Blutungsneigung, die sich unter dem Bild petechialer Haut- und Schleimhautblutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten sowie gastrointestinaler und zerebraler Blutungen präsentieren kann. Als Folge wiederholter Bluttransfusionen kann sich eine Eisenüberladung mit vermehrtem Speichern im Knochenmark, aber auch in anderen Organen mit entsprechender Dysfunktion von Leber, Pankreas, Hoden und Myokard entwickeln (Beutel et al. 2003).

### Diagnostik

Die Labordiagnostik umfasst bei allen Patienten die morphologische Untersuchung von peripherem Blutausschlag, Knochenmarkausstrich (Zytologie und Zytochemie) und Beckenstanze (Histologie). Außerdem sollte bei allen Patienten eine Chromosomenanalyse der Knochenmarkszellen mit der FISH-Zytogenetik und zusätzlich mit ergänzenden molekularbiologischen Verfahren durchgeführt werden. Die Diagnose wird ergänzt durch Zusatzuntersuchungen, die entweder im Rahmen der Differentialdiagnose, zur Abklärung von klinischen und Laborbefunden oder für die weitere Behandlung notwendig sind (Beutel et al. 2003).

### WHO-Vorschläge zur Klassifizierung myelodysplastischer Syndrome (Tab.1: aus Germing et al. 2001)

Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	Andere Kriterien
RA ohne multilineäre Dysplasien (PRA)	< 5%	< 1%	
RA mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 5%	< 1%	
RARS ohne multilineäre Dysplasien (PSA)	< 5%	< 1%	> 15% Ringsideroblasten
RARS mit multilineären Dysplasien (RSCMD)	< 5%	< 1%	> 15% Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10%	< 5%	
RAEB II	11 – 19%	< 20%	
5q-Anomalie	< 20%	< 20%	

*CMML mit Leukozyten <13 000/ul werden den anderen Gruppen entsprechend dem medullären Blastenanteil zugeordnet.*

*RA, refraktäre Anämie; PRA, reine refraktäre Anämie; RCMD, refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; PSA, reine sideroplastische Anämie; RSCMD, sideroplastische Anämie mit multilineären Dysplasien; RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss*

### Differentialdiagnostik

Die differentialdiagnostische Abklärung, die insbesondere bei den MDS-Subgruppen ohne Vermehrung von Blasten (RA, RARS) und bei der CMML (chronisch myelomonozytären Leukämie) Schwierigkeiten bereiten kann, verlangt eine möglichst genaue Kenntnis der Anamnese und des klinischen Bildes.

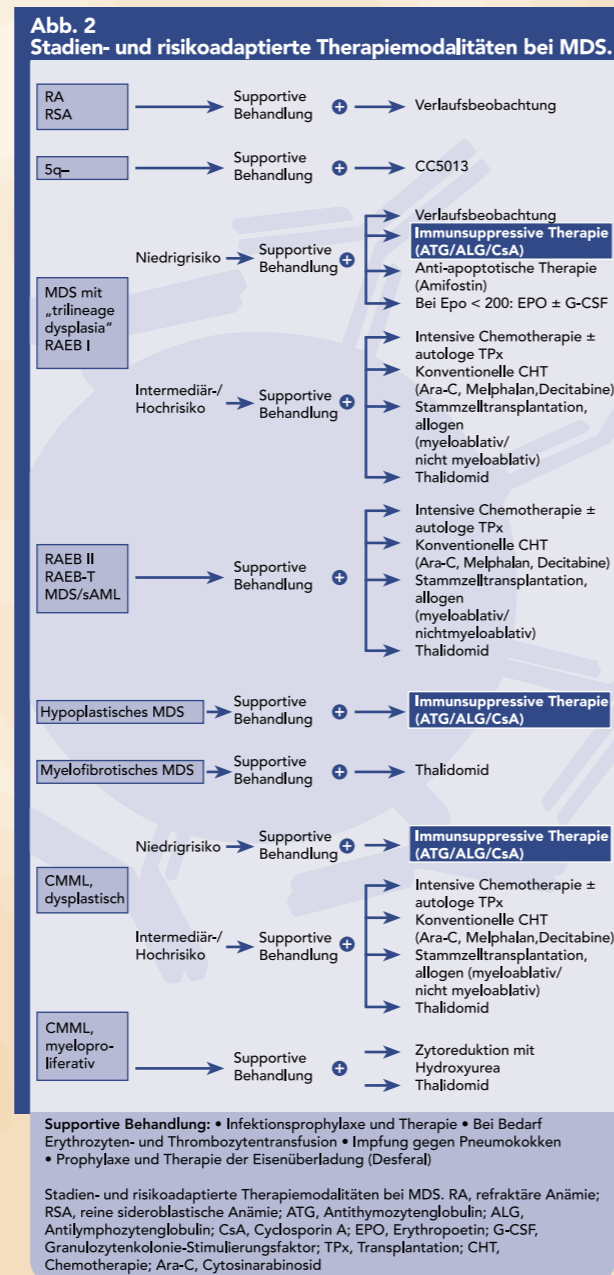
## Die Therapie

### Therapieprinzipien

Die Therapiestrategien bewegen sich je nach Risikostratifikation und individuellem Profil des Patienten zwischen rein supportiven Maßnahmen, Therapien für Hochrisikopatienten wie Chemotherapie/Stammzelltransplantation und Immunsuppression bei Niedrigrisiko MDS, hypoplastischem MDS und CMML (Abb. 2 aus Germing et al. 2001). Bei Unverträglichkeit von horse-ATG kann mit gleich guten Ergebnissen mit rabbit-ATG und umgekehrt therapiert werden (Stadler et al. 2004).

Der Einsatz von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten wird bei vielen Patienten notwendig. Durch oftmals erforderliche Transfusionen in höherer Anzahl kann es zu Eisenüberladung kommen, der prophylaktisch und therapeutisch entgegengewirkt werden soll.

Die allogene Knochenmarkstransplantation (KMT) ist das einzige Therapieverfahren mit kurativem Ansatz. Sie sollte bei jüngeren Patienten (<50 Jahre) erwogen werden, wenn ein geeigneter Spender zur Verfügung steht.



## Fazit

### Ergebnisse der immunsuppressiven Therapie

Basierend auf Studien zur immunsuppressiven Therapie bei aplastischer Anämie wurden MDS-Patienten mit horse-ATG, Cyclosporin A (CyA) bzw. der Kombination behandelt. Nach Kombinationstherapie mit horse-ATG und CyA wurden innerhalb von 3 Monaten 41 % der Patienten transfusionsunabhängig, wobei kürzere Krankheitsdauer und der Subtyp RA mit einem Ansprechen korrelierten (Beutel et al. 2003). Insgesamt sprechen 62 % der MDS-Patienten mit einer refraktären Anämie (RA) auf eine Therapie mit horse-ATG an (Killick et al. 2003). Mit rabbit-ATG sind es 64 % der MDS-Patienten mit einer refraktären Anämie (Molldrem et al. 2002).

Das Alter der MDS-Patienten ist bei der immunsuppressiven Therapie keine Kontraindikation. Selbst 76-Jährige tolerieren CyA + horse-ATG gut und werden transfusionsunabhängig (Passweg 2003). Dabei ist die Verträglichkeit so gut, dass sogar Kinder und Jugendliche mit MDS erfolgreich mit horse-ATG therapiert werden. Horse-ATG erscheint etwas effektiver bei hypoplastischem MDS und bei Patienten mit PNH, doch kommt es auch zur signifikanten Verbesserung bei normo- und hyperzellulären Patienten mit low-risk MDS (Bowen et al. 2003).

**„Der Einsatz von horse-ATG bei MDS-Patienten wird ähnlich positive Ergebnisse bringen wie die immunsuppressive Therapie der aplastischen Anämie (Young 2003).“**



## Quellennachweis

Aul C., Gattermann N., Schneider W. (1992): Age related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 82, 358-67.

Begemann, M.: *Praktische Hämatologie. Klinik –Therapie-Methodik* (1999): Begr. von H. Begemann und H.-G. Harwerth, 11. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

Beutel G., Heil G., Ganser A. (2003): *Anämie auf einen Blick*: Blackwell Verlag Berlin, Wien.

Bowen D., Culligan D., Jowitt S., Kelsey S., Mufti G., Oscier D., Parker J. of the UK MDS Guidelines Group (2003): Guideline for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 120, 187-200.

Germing U., Gattermann N., Strupp C., Aivado M., Hossfeld D. K., Haas R., Aul C. (2001): Myelodysplastische Syndrome. Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dt Arztebl*, 98: A-2272-2278 [Heft 36].

Killick S.A., Mufti G., Cavenagh J.D., Mijovic A., Peacock J.L., Gordon-Smith E.C., Bowen D.T., Marsh J.C.W. (2003): A pilot study antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with „low-risk“ myelodysplasia. *British Journal of Haematology*, 120, 679-684.

Molldrem J.J., Leifer E., Bahceci E., Saunthararajah Y. Rivera M., Dunbar C., Liu J., Nakamura R., Young N.S., Barrett A.J. (2002): Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med*, 137, 1-27.

Passweg J. (2003): SAKK trial: design and case presentation. 7th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. Satellite Symposium: Immune Suppression with ATG, Paris.

Stadler M., Germing U., Kliche K.-O., Josten K.M., Kuse R., Hofmann W.-K., Schrezenmeier H., Novotny J., Anders O., Eimermacher H., Verbeerk W., Kreipe H.-H., Heimpel H., Aul C., Ganser A. (2004): A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 18, 460-465.

Young N. (2003): T-cell disorders in MDS and response to ATG: the US experience. 7th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. Satellite Symposium: Immune Suppression with ATG, Paris.