



GERMAN

Myelodysplastische Syndrome verstehen: Ein Handbuch für Patienten

6. Ausgabe

mds  **foundation**
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Eine Publikation der Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.

Myelodysplastische Syndrome verstehen:

Ein Handbuch für Patienten

Bearbeitet von
Dr. John M. Bennett

*Dr. John M. Bennett
emeritierter Professor für klinische Onkologie,
Labormedizin und Pathologie,
Universität von Rochester,
medizinische und zahnärztliche Fakultät,
Rochester, New York, USA.*

*Dr. Bennett ist Vorstand des Board of Directors
Der MDS Foundation.*

INHALT

Was sind MDS?	4
Auswirkungen auf die roten Blutkörperchen	4
Auswirkungen auf die weißen Blutkörperchen	4
Auswirkungen auf die Blutplättchen	5
Wie entstehen MDS?	6
Welche Symptome hat man bei MDS?	6
Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)	6
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie)	7
Verminderte Anzahl Blutplättchen (Thrombozytopenie)	7
Welche Tests werden zur Diagnose eines MDS durchgeführt?	7
Blutuntersuchungen	7
Knochenmarksuntersuchung	8
Durchführung der Knochenmarksuntersuchung	8
Risiken der Knochenmarksuntersuchung	9
Wie schwer ist mein MDS?	9
Französisch-amerikanisch-britische (FAB) Klassifikation	10
Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)	10
International Prognostic Scoring System (IPSS, Internationales prognostisches Punktesystem)	12
Wie wird MDS behandelt?	14
Behandlungsziele	14
Behandlungsoptionen bei MDS	15
Unterstützende Behandlung	15
Transfusionen roter Blutkörperchen	15
Induktionstherapie	16
Eisenchelatabbildner	16
Desferal® (Deferoxamin)	17
Exjade® (Deferasirox)	17

Antibiotika-Therapie	18
Blutplättchentransfusionen	18
Pyridoxin (Vitamin B ₆)	18
Blutzell-Wachstumsfaktoren	18
Erythropoetin bzw. EPO (Epogen [®] , Procrit [®]) und Darbepoetin (Aranesp [®])	18
Filgrastim (Neupogen [®]) und Sargramostin (Leukine [®])	19
Oprelvekin (Neumega [®])	19
Romiplostim (Nplate [™])	20
Eltrombopag (Promacta [®])	20
Von der EMEA zugelassene Behandlungen der MDS	20
Vidaza [™] (Azacytidin)	20
Von der EMEA noch nicht zugelassene Behandlungen des MDS	21
Revlimid [®] (Lenalidomid)	21
Dacogen [®] (Decitabin)	22
Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation	23
Gibt es andere therapeutische möglichkeiten?	24
Behandlung mit Vitaminen	24
Experimentelle Behandlungen	24
Zusammenfassung	26
Zusätzliche Informationsquellen	27
MDS Exzellenzzentren	28

WAS SIND MDS?

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) umfassen eine Gruppe verschiedener Knochenmarkserkrankungen, bei denen das Knochenmark nicht genügend gesunde Blutzellen produziert. MDS wird häufig als eine Krankheit mit Knochenmarksinsuffizienz bezeichnet. MDS tritt vorwiegend bei älteren Menschen auf (die meisten Patienten sind über 65 Jahre), kommt jedoch auch bei jüngeren Patienten vor. Damit Sie MDS besser verstehen können, beschäftigen wir uns zunächst mit grundlegenden Informationen über Knochenmark und Blut.

Das Knochenmark gleicht einer Fabrik, die drei Arten von Blutzellen herstellt: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein gesundes Knochenmark produziert unreife Blutzellen, die als Stammzellen, Vorläuferzellen oder Blasten bezeichnet werden. Diese Zellen entwickeln sich normalerweise zu reifen, vollständig funktionsfähigen roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Bei MDS reifen diese Stammzellen nicht aus und häufen sich im Knochenmark an oder haben eine verkürzte Lebensdauer, weshalb weniger reife Blutzellen als normalerweise in der Zirkulation vorhanden sind.

Niedrige Blutzellzahlen, die als Zytopenien bezeichnet werden, sind ein wichtiges Kennzeichen des MDS. Sie sind für einige der Symptome bei MDS-Patienten verantwortlich und zwar für Infektionen, Anämie, spontane Blutungen und häufige Blutergüsse. Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen), Neutropenie (geringe Anzahl weißer Blutkörperchen) und Thrombozytopenie (geringe Anzahl Blutplättchen) sind die wichtigsten Arten der Zytopenien und werden weiter unten besprochen.

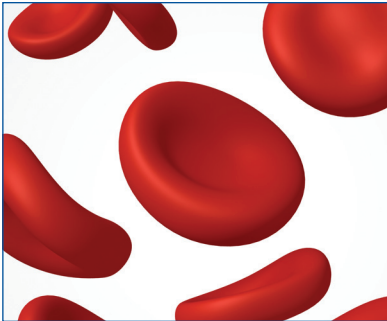
Zusätzlich zu der reduzierten Anzahl Blutzellen kann es auch sein, dass reife, im Blut zirkulierende Blutzellen nicht richtig funktionsfähig sind, da eine sog. Dysplasie vorliegt. Von Dysplasie spricht man, wenn Form und Aussehen einer Zelle (Morphologie) abnorm sind. Die Vorsilbe *Myelo-* ist griechisch und bedeutet Mark. *Myelodysplasie* heißt also, dass Form und Aussehen (die Morphologie) der reifen Blutzellen im Knochenmark abnorm sind. *Syndrom* kommt aus dem Griechischen und bedeutet eine Gruppe von Symptomen, die gemeinsam auftreten.

Die Fähigkeit des Knochenmarks, gesunde Zellen zu produzieren, nimmt langsam ab. Daher ist MDS nicht unbedingt tödlich. Einige Patienten sterben jedoch an den direkten Folgen der Krankheit. Eine verringerte Anzahl der Blutzellen und/oder Blutplättchen kann zu einem Verlust der Fähigkeit des Körpers gegen Infektionen anzukämpfen und Blutungen zu kontrollieren, führen. Außerdem entwickelt sich bei ca. 30% aller Patienten mit MDS aus dieser Knochenmarksinsuffizienz eine akute myeloische Leukämie (AML).

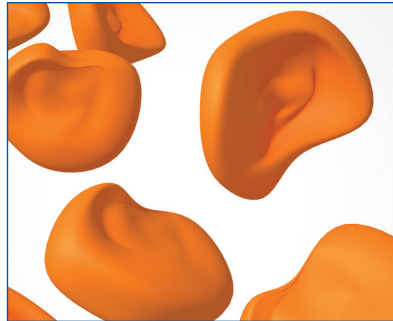
AUSWIRKUNGEN AUF DIE ROTEN BLUTKÖRPERCHEN

Das Knochenmark produziert normalerweise reife rote Blutkörperchen, die Sauerstoff zu den Geweben des Körpers transportieren. Der Anteil von gesunden roten Blutkörperchen im gesamten Blutvolumen wird als Hämatokrit bezeichnet. Der prozentuale Anteil der roten Blutkörperchen ist 36% bis 46% bei gesunden Frauen und 40% bis 52% bei gesunden Männern. Wenn der Hämatokrit unter dem Normalbereich liegt, ist die Anzahl der gesunden, reifen roten Blutkörperchen zu gering, um wirksam Sauerstoff an alle Gewebe des Körpers abzugeben. Dieser Zustand mit einer zu niedrigen Anzahl roter Blutkörperchen, zu niedrigem Hämoglobinspiegel und zu wenig

Sauerstoff wird als Anämie bezeichnet. Eine Anämie kann relativ leicht (Hämatokrit 30% bis 35%), mäßig (Hämatokrit 25% to 30%), oder schwer (Hämatokrit unter 25%) sein. *Eine Anämie kann auch durch einen ineffizienten Sauerstofftransport durch dysplastische (reife, aber missgestaltete) rote Blutkörperchen zustande kommen.*



Gesunde, reife rote Blutkörperchen



Abnorme („dysplastische“) rote Blutkörperchen

EINFLUSS AUF DIE WEISSEN BLUTKÖRPERCHEN

Außer den roten Blutkörperchen produziert das Knochenmark auch weiße Blutkörperchen, die wichtig für das Immunsystem des Körpers sind und Infektionen verhindern bzw. bekämpfen. Das Knochenmark produziert normalerweise 4.000 bis 10.000 weiße Blutkörperchen pro Mikroliter Blut. Es gibt verschiedene Arten weißer Blutkörperchen, darunter Neutrophile (auch Granulozyten genannt), die vorwiegend bakterielle Infektionen bekämpfen, und Lymphozyten, die vorwiegend Virusinfektionen bekämpfen.

Bei manchen MDS-Patienten kommt es zu einer Neutropenie, d. h. zu einer verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen. MDS-Patienten mit Neutropenie haben zu wenig neutrophile Zellen. Bei einer Neutropenie ist das Risiko einer bakteriellen Infektion wie z. B. einer Lungenentzündung oder einer Harnwegsinfektion erhöht.

Bei manchen Patienten mit MDS kommt es wiederholt zu Infektionen, auch wenn sich noch keine Neutropenie entwickelt hat. Die Ursache ist dann die Qualität und nicht die Anzahl der Zellen. Die Zellzahl ist in diesen Fällen zwar normal, die Funktion der weißen Blutkörperchen ist jedoch im Vergleich zu ihrer Funktion bei gesunden Personen beeinträchtigt. Forscher untersuchen zurzeit die Rolle eines „Immundefektes“ bei der Entwicklung eines MDS.

EINFLUSS AUF BLUTPLÄTTCHEN

Blutplättchen, die wichtig für die Blutgerinnung und damit für die Bildung von Blutgerinnseln sind, die eine Blutung zum Stillstand bringen, werden ebenfalls vom Knochenmark produziert. Gesundes Knochenmark produziert zwischen 150.000 und 450.000 Blutplättchen pro Mikroliter Blut. Bei vielen MDS-Patienten ist die Blutplättchenzahl vermindert, was als Thrombozytopenie bezeichnet wird. Bei Patienten mit Thrombozytopenie kommt es leicht zu Blutergüssen, und ein kleiner Schnitt kann länger als gewöhnlich bluten. Schwere Thrombozytopenien (Blutplättchenzahl unter 20.000) sind selten und mit ernsthaften Blutungsproblemen assoziiert.

WIE ENTSTEHEN MDS?

Mit einigen Ausnahmen sind die genauen Ursachen der MDS unbekannt. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Tendenz zur Entwicklung eines MDS bei manchen Personen angeboren ist. Man kann sich vorstellen, dass diese Tendenz durch einen äußeren Faktor „angeschaltet“ und damit die Krankheit ausgelöst wird. Wenn ein auslösender Faktor nicht festgestellt werden kann, spricht man von einem „primären MDS“.

Strahlentherapie und Chemotherapie zur Krebsbehandlung gehören zu den bekanntesten Ursachen bei der Entwicklung eines MDS. Bei Patienten, die eine Chemotherapie oder Bestrahlung zur Behandlung potenziell heilbarer bösartiger Krankheiten wie Brust- oder Hodenkrebs, einer Hodgkin-Krankheit oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms erhalten, besteht ein Risiko für die Entwicklung eines MDS bis zu 10 Jahre nach der Behandlung. Ein MDS, das nach einer Chemotherapie oder Strahlentherapie auftritt, wird als „sekundäres MDS“ bezeichnet und ist meist mit mehreren Chromosomenanomalien in den Knochenmarkszellen assoziiert. Diese Art des MDS geht oft rasch in eine AML über.

Eine langfristige Exposition gegenüber bestimmten Umweltgiften und industriellen Chemikalien wie z. B. Benzol, kann ebenfalls zu einem MDS führen. Für Benzol gibt es jetzt genaue Vorschriften. Weitere Chemikalien, die ein MDS verursachen können, sind leider nicht bekannt. Man weiß jedoch, dass bei bestimmten Berufen (z. B. Maler, Bergarbeiter, Balsamierer) ein Risiko zur Entwicklung eines MDS oder einer AML besteht. Nahrungsmittel und landwirtschaftliche Produkte, die ein MDS verursachen könnten, sind nicht bekannt. Obwohl bei täglichem Konsum von Alkohol die Anzahl roter Blutkörperchen und Blutplättchen vermindert sein kann, verursacht Alkohol kein MDS. Ob Rauchen das Risiko einer Entwicklung eines MDS erhöht, kann nicht gesagt werden, da nicht genügend Daten zur Verfügung stehen. Man weiß jedoch, dass das Risiko einer AML bei Rauchern 1,6 Mal größer als bei Nichtrauchern ist.

Patienten und ihre Familien befürchten oft, dass MDS ansteckend sein könnte. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass MDS eine Viruserkrankung ist; daher kann MDS auch nicht auf andere Personen übertragen werden.

MDS ist nicht erblich. Es kommt sehr selten vor, dass ein MDS bei Familienmitgliedern von MDS-Patienten, einschließlich Geschwistern diagnostiziert wird.

WELCHE SYMPTOME HAT MAN BEI MDS?

In den Frühstadien eines MDS haben Patienten oft keinerlei Symptome. Bei einer routinemäßigen Blutuntersuchung kann eine verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, ein niedriger Hämatokrit und manchmal auch eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen gefunden werden. Manchmal ist die Anzahl weißer Blutkörperchen und Blutplättchen verringert und der Hämatokrit normal. Bei einigen Patienten treten jedoch eindeutige Symptome auf, insbesondere, wenn die Anzahl der Blutkörperchen wesentlich unter der Norm liegt. Diese Symptome hängen von der Art der betroffenen Zellen und dem Ausmaß der Verminderung ihrer Anzahl ab und werden weiter unten beschrieben.

VERMINDERTE ANZAHL ROTER BLUTKÖRPERCHEN (ANÄMIE)

Die Mehrzahl der Patienten sind bei der Diagnosestellung eines MDS anämisch. Eine Anämie äußert sich in einem anhaltend niedrigen Hämatokrit (ein Maß für die Anzahl

roter Blutkörperchen) oder anhaltend niedrigen Hämoglobinspiegeln. (Hämoglobin ist das Blutprotein, das Sauerstoff zu den Körpergeweben transportiert.) Anämische Patienten berichten meist, dass sie einen Großteil der Zeit müde sind und keine Energie haben. Die Anämie kann verschieden stark ausgeprägt sein. Bei einer leichten Anämie fühlen sich die Patienten meist wohl oder sind nur ein wenig müde. Bei mäßiger Anämie klagen fast alle Patienten über Müdigkeit. Weitere Symptome umfassen Herzklopfen, Kurzatmigkeit und blasse Haut. Bei schwerer Anämie sind fast alle Patienten blass und leiden unter chronischer, überwältigender Müdigkeit und Kurzatmigkeit. Da bei einer schweren Anämie der Blutfluss zum Herzen reduziert ist, besteht bei älteren Patienten eine größere Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Symptome einschließlich Schmerzen auf der Brust. Eine chronische Anämie ist zwar selten lebensbedrohlich, kann jedoch die Lebensqualität eines Patienten drastisch reduzieren.

VERMINDETE ANZAHL WEISSER BLUTKÖRPERCHEN (NEUTROPENIE)

Bei einer verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen sinkt der Widerstand des Körpers gegen bakterielle Infektionen. Bei Patienten mit Neutropenie besteht ein erhöhtes Risiko für Hautinfektionen, Nasennebenhöhleninfektionen (zu den Symptomen gehört eine „verstopfte Nase“), Lungeninfektionen (Husten, Kurzatmigkeit) und Harnwegsinfektionen (Schmerzen beim Wasserlassen und häufiger Harndrang). Alle diese Infektionen können mit Fieber einhergehen.

VERMINDETE ANZAHL VON BLUTPLÄTTCHEN (THROMBOZYPENIE)

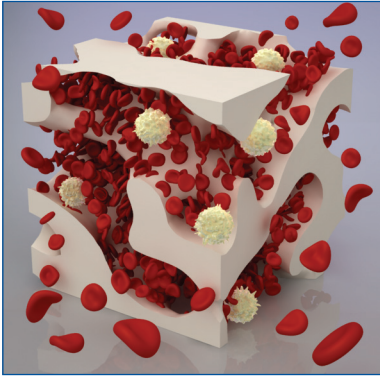
Bei Patienten mit Thrombozytopenie kommt es häufiger zu Blutergüssen und Blutungen, auch bei leichten Stößen oder Kratzern. Nasenbluten kommt häufig vor, und zu Zahnfleischblutungen kommt es insbesondere nach zahnärztlichen Behandlungen. Vor zahnärztlichen Behandlungen sollte der Patient einen Hämatologen konsultieren, der vermutlich prophylaktisch Antibiotika verschreibt, da bei den meisten MDS-Patienten ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Blutungen besteht.

WELCHE TESTS WERDEN ZUR DIAGNOSE EINES MDS DURCHFÜHRT?

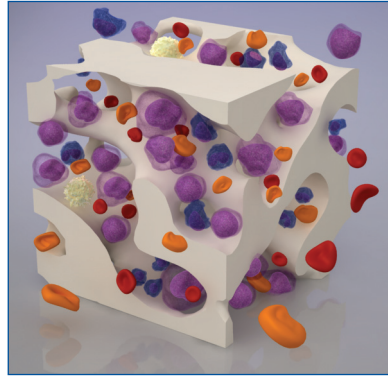
BLUTUNTERSUCHUNGEN

Der erste Schritt zur Diagnose eines MDS ist eine Untersuchung einer Blutprobe, die aus einer Vene am Arm abgenommen wird. Diese Blutprobe wird zur Bestimmung der Zellzahl (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen mit ihren Untergruppen und Blutplättchen), der Form und Größe der roten und weißen Blutkörperchen, des Eisenblutspiegels (Serumferritinspiegels) sowie des Erythropoetin-Spiegels im Serum benutzt. Erythropoetin (EPO), ein Protein, das in den Nieren als eine Reaktion auf niedrige Sauerstoffkonzentrationen in Körpergeweben produziert wird, stimuliert die Produktion roter Blutkörperchen (Erythrozyten) im Knochenmark.

Sollte die Blutuntersuchung zeigen, dass die roten Blutkörperchen missgestaltet (dysplastisch) sind, kann es sein, dass ein Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel vorliegt. Wie bei MDS führt ein derartiger Vitaminmangel zu einer Dysplasie (Missgestaltung) der roten Blutkörperchen, was zur Folge hat, dass der Sauerstofftransport in die Körpergewebe weniger effizient abläuft. Zum Ausschluss eines Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangels als Ursache der Anämie werden auch die Spiegel dieser Vitamine im Blut bestimmt.



Gesundes Knochenmark



Abnormes Knochenmark mit dysplastischen Blutzellen und abnormen Chromosomen

© 2018 für Knorr

Knochenmarksuntersuchung

Sollte die Blutuntersuchung zeigen, dass der Patient eine Anämie und/oder eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen hat, wird meist eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt. Eine Knochenmarksuntersuchung kann abnorme Knochenmarkszellen (dysplastische Zellen) zeigen sowie chromosomale Anomalien, wie fehlende oder zusätzliche Chromosome. Diese Untersuchungen bieten zusätzliche Informationen, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können. Die Knochenmarksuntersuchung besteht aus zwei Teilen: einer Knochenmarksaspiration, bei welcher eine Probe des flüssigen Anteils des Knochenmarks entnommen wird, und einer Knochenmarksbiopsie, bei welcher eine Probe des knöchernen Anteils des Knochenmarks entnommen wird. Aspiration und Biopsie werden meist zur selben Zeit durchgeführt.

Der Arzt bzw. Pathologe untersucht das Knochenmarksaspirat und die Knochenmarksbiopsie mit einem Mikroskop, wobei auch der prozentuale Anteil von Blasten (unreifen Zellen) und dysplastischen Blutzellen bestimmt wird. Chromosome bestehen aus DNA und befinden sich im Zellkern. Da die DNA Anweisungen erhält, Proteine und andere wichtige Biomoleküle herzustellen, die für die richtige Funktion der Zelle erforderlich sind, können fehlende oder geschädigte Chromosome schwerwiegende Folgen haben. Das Knochenmark wird auch auf Chromosomenanomalien in Blutzellen untersucht, wie Fehlen oder Verlust eines Chromosoms bzw. veränderte oder zusätzliche Chromosomen oder Teile von Chromosomen.

Blutzellanomalien werden in einem hämatologischen Befundbericht und Chromosomenanomalien in einem zytogenetischen Befundbericht beschrieben. Bei MDS-Patienten werden meist periodisch Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob ihre Krankheit fortschreitet.

Durchführung der Knochenmarksuntersuchung

Eine Knochenmarksuntersuchung kann in einer Arztpraxis durchgeführt werden und dauert meist ca. 20 Minuten. Der Patient wird leicht sediert oder erhält Schmerzmittel. Er liegt auf dem Untersuchungstisch entweder auf dem Bauch oder einer Seite, je nachdem welche Stellung bequemer ist. Der Arzt tastet den hinteren Beckenkamm,

einen Knochenvorsprung auf der rechten oder linken Seite des hinteren Teils der Hüfte. Diese Stelle (nicht die Wirbelsäule oder das Brustbein) wird zur Knochenmarksuntersuchung verwendet. Der Arzt desinfiziert die Haut und deckt das Areal mit einem sterilen Tuch ab, um eine Infektion zu verhindern.

Eine Nadel, die dünner als eine Nadel zur Blutabnahme vom Arm ist, wird langsam unter die Haut geführt, um ein Lokalanästhetikum zu injizieren. Meist spürt der Patient ein leichtes Brennen beim Einführen der Nadel. Sobald die Nadel den Knochen erreicht hat, sollte der Patient nur mehr einen leichten Druck fühlen — ein Gefühl als ob ein Daumen auf die Haut drücken würde.

Der Arzt wartet ca. 5 Minuten, bis die Knochenhaut, die den Knochen umhüllt (das Periost) ausreichend betäubt ist. Sollte der Patient nach 5 Minuten noch etwas spüren, kann noch etwas Anästhetikum nachinjiziert werden. Danach führt der Arzt eine längere Nadel durch die dicke äußere Hülle des Knochens in das Knochenmark ein. Da es im Knochenmark keine Nervenendigungen gibt, ist dieser Schritt schmerzlos. Sobald sich die Nadel im Knochen befindet, wird der Patient aufgefordert, mehrmals langsam und tief ein zu atmen, wobei der innere Teil der Nadel entfernt wird. Der Arzt setzt eine Spritze auf das Ende der Nadel und zieht (aspiriert) etwa 5 ml flüssiges Knochenmark in die Spritze. Dabei empfindet der Patient meist ein ziehendes Gefühl, das ins Bein ausstrahlen kann, jedoch nur einen Bruchteil einer Sekunde andauert. Häufig wird noch ein zweites Mal aspiriert, um ausreichend Knochenmark für die Beurteilung des prozentualen Blastenanteils und die zytogenetische Untersuchung zur Verfügung zu haben.

Schließlich wird noch ein kleines Knochenstück zu entfernen (Biopsie). Während der Arzt den Knochen lockert und entfernt, fühlt der Patient ruckartige Bewegungen. Die Biopsie dauert wie die Knochenmarkaspiration nur wenige Minuten.

Nach dem Eingriff wird ein Druckverband angelegt. Da der Hautschnitt für diesen Eingriff sehr klein ist, sind Nähte meist nicht nötig. Bei einigen Patienten kann sich ein Bluterguss oder eine Schwellung unter der Haut entwickeln, insbesondere, wenn die Blutplättchenzahl verringert ist.

Ein leichter Schmerz oder leichte Beschwerden an der Einschnittstelle können noch 2 oder 3 Tage nach der Knochenmarksuntersuchung vorhanden sein. Aus Sicherheitsgründen sollte der Patient von einem Freund, Familienmitglied oder Betreuer auf der Fahrt nach Hause begleitet werden. Der Patient sollte nicht selbst Auto fahren.

Risiken bei Knochenmarksuntersuchungen

Wie bei allen Untersuchungen bestehen auch bei Knochenmarksuntersuchungen einige Risiken. Dazu gehören Infektionen, Blutergüsse und Blutungen sowie leichtere Schmerzen. Jedes Mal, wenn eine Nadel durch die Haut eingeführt wird, besteht die Möglichkeit einer Infektion. Da aseptische Methoden angewandt und aseptische Bedingungen während des Eingriffs aufrecht erhalten werden, ist eine Infektion sehr unwahrscheinlich.



Querschnitt der Hüfte

Obwohl viele Patienten Angst vor einer Knochenmarksuntersuchung haben, kann man diese Angst reduzieren, wenn man ihnen erklärt, dass eine Knochenmarksuntersuchung ähnlich wie das Ziehen eines Zahns abläuft. Beim Anstechen des Knochens sollte nur ein geringer Schmerz spürbar sein, da die Untersuchung unter Lokalanästhesie durchgeführt wird.

WIE SCHWER IST MEIN MDS?

Da der Krankheitsverlauf eines MDS stark von Patient zu Patient variiert, wurden Klassifikationssysteme zur Einteilung der MDS in Untergruppen entwickelt. Nach dem neuesten Klassifikationssystem, dem Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wird MDS, basierend auf umfangreichen, weltweiten Patientendatensätzen in bestimmte Untergruppen eingeteilt, was zu einem besseren Verständnis der Krankheitsprozesse des MDS führte.

Früher wurde vorwiegend das französisch-amerikanisch-britische-(FAB)-System angewandt. Manche Hämatologen benutzen dieses System immer noch.

Ein weiteres System ist das International Prognostic Scoring System (IPSS, internationales prognostisches Punktesystem), mit dem Fortschreiten und Prognose des MDS bestimmt werden können. Bei diesem System wird derzeit überprüft, ob seine Genauigkeit zwecks Auswahl der Behandlung eines MDS verbessert werden kann.

FRANZÖSISCH-AMERIKANISCH-BRITISCHE (FAB-) KLASSIFIKATION

Die FAB-Klassifikation wurde in den frühen Achtzigerjahren von Ärzten aus Frankreich (F), Amerika (A) und Großbritannien (B) mit Erfahrung in der Diagnosestellung eines MDS entwickelt. Das wichtigste Kriterium bei der Klassifikation im FAB-System war der prozentuale Blastenanteil im Knochenmark, wobei ein Anteil unter 2% als normal für ein gesundes Knochenmark angesehen wurde. Die FAB-Klassifikation umfasst folgende 5 MDS-Untergruppen:

- refraktäre Anämie (RA)
- refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)
- refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)
- refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-t)
- chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

KLASSIFIKATION DER WELTGESUNDHEITSORGANISATION (WHO)

Das WHO-Klassifikationssystem für Erwachsene enthält einige Elemente des FAB-Klassifikationssystems sowie Erweiterungen der Kategorien der MDS-Untergruppen. Die wesentlichen Eigenschaften der MDS-Untergruppen des WHO-Klassifikationssystems sind in der Tabelle markiert.

RA/RARS: Refraktäre Anämie (RA) und refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS). Patienten, die dieser Kategorie angehören, haben eine Anämie, die auf eine Behandlung mit Eisen oder Vitaminen nicht anspricht. Zusätzlich zur Anämie kann eine leichte bis mäßige Thrombozytopenie und Neutropenie vorhanden sein. Sideroblasten sind rote Blutkörperchen, die Eisenkörnchen enthalten. Ringsideroblasten sind abnorme Zellen, die ringförmige Eisenablagerungen enthalten.

Die refraktäre Anämie mit oder ohne Ringsideroblasten (RA/RARS) wird in der WHO-Klassifikation als die gutartigste Untergruppe angesehen. Nach diesem System haben Patienten mit RARS/RA eine Krankheit, die auf rote Blutkörperchen (Erythrozyten) beschränkt ist. Die Dysplasie bei dieser Untergruppe ist minimal.

Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie (RCMD). Zu dieser Kategorie gehören Patienten mit refraktären Zytopenien (länger bestehende niedrige Anzahl Blutzellen einer Art, z. B. refraktäre Neutropenie [niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen] oder refraktäre Thrombozytopenie [niedrige Anzahl Blutplättchen]), minimaler Dysplasie von mehr als einer Zellart und weniger als 5% Blasten oder weniger als 15% Ringsideroblasten. Bei Patienten mit über 15% Ringsideroblasten wird die Diagnose einer RCMD-RS gestellt.

WHO-Klassifikation der MDS	
MDS-Untergruppe	Beschreibung
Refraktäre Anämie (RA)	
● Ohne Ringsideroblasten (RA)	Minimale Dysplasie einer Zellart (rote Blutkörperchen [Erythrozyten]) und weniger als 5% Blasten im Knochenmark
● Mit Ringsideroblasten (RARS)	Wie bei RA plus mehr als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit minimaler Dysplasie (RCMD)	
● Ohne Ringsideroblasten (RCMD)	Dysplasie (mehr als 10% der Zellen) bei 2 oder 3 Zellarten, weniger als 5% Blasten und weniger als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark
● Mit Ringsideroblasten (RCMD-RS)	Wie bei RCMD aber mehr als 15% Ringsideroblasten
RA mit Blastenüberschuss (RAEB)	
● RAEB-1	5% bis 9% Knochenmarksblasten
● RAEB-2	10% bis 19% Knochenmarksblasten
5q- Syndrom	Patienten ohne Chromosomenanomalien außer einem fehlenden Teil (Deletion) des langen Armes von Chromosom 5
Unklassifizierbare MDS	Patienten mit einer Zytopenie einer Zellart ausgenommen Anämie (Neutropenie oder Thrombozytopenie) und ungewöhnlichen Merkmalen (z. B. Knochenmarksfibrose)

Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB). Diese Kategorie wird in zwei Unterkategorien eingeteilt, die sich durch die Zahl der Blasten im Knochenmark unterscheiden. Patienten mit RAEB-1 haben 5% bis 9% Blasten und Patienten mit RAEB-2 haben 10% bis 19% Blasten.

5q-Syndrom (5q-Minus-Syndrom). Eine Veränderung eines Teiles des 5q-Chromosoms bzw. 5q minus (5q-) wird heute als eine MDS-Untergruppe angesehen. Das Syndrom wurde erstmalig vor mehr als 30 Jahren beschrieben. Bei Patienten, bei denen ein 5q-Syndrom diagnostiziert wird, liegt als einzige Chromosomenanomalie eine Deletion im langen Arm von Chromosom 5 vor.

Bei Patienten mit 5q-Syndrom liegt eine refraktäre Anämie vor, die symptomatisch behandelt werden muss. Das Syndrom tritt vorwiegend bei Frauen auf. Man findet eine leichte bis mäßige Anämie und eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie) bei meist normaler oder erhöhter Anzahl Blutplättchen.

Unklassifizierbare MDS. Zu dieser MDS-Kategorie gehören höchstens 1% bis 2% aller MDS-Fälle. Die Kategorie wurde mit eingeschlossen, um einige Patienten mit einer Zytopenie einer Zellart (Thrombozytopenie oder Neutropenie) und ungewöhnlichen Eigenschaften (z. B. Verfaserung des Knochenmarks) einordnen zu können.

INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS) (INTERNATIONALES PROGNOSTISCHES PUNKTESYSTEM)

Das International Prognostic Scoring System (IPSS) dient der Einteilung des MDS nach Schweregrad. Nach der Beurteilung eines Patienten (Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und der Bluttests) wird der Krankheit bezüglich Risiken, d. h. Lebenserwartung und Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens der Krankheit oder Übergang in eine AML, eine Punktezahl zugeteilt. Dies wird als „Prognose“ bezeichnet. Der IPSS-Score ergibt sich aus dem prozentualen Blastenanteil im Knochenmark, zytogenetischen Befunden (Identifizierung von Chromosomenanomalien in Knochenmarkszellen), der Anzahl Blutzellen und Ergebnissen anderer Blutuntersuchungen.

Bestimmung des IPSS-Scores	
IPSS Score: Gesamtscore aus der Summe der individuellen Scores für Blasten, zytogenetische Befunde und Bluttest-Ergebnisse	
Blasten im Knochenmark	Score-Wert
5% oder weniger	0,0
5–10%	0,5
11–20%	1,5
21–30%*	2,0
Zytogenetische Befunde[†]	
Gut	0,0
Intermediär	0,5
Schlecht	1,0
Bluttest-Ergebnisse[‡]	
0 oder 1 abnormes Ergebnis	0,0
2 oder 3 abnorme Ergebnisse	0,5

* Bei Patienten mit über 30% Blasten im Knochenmark wird die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML) gestellt

† „Gute“ Zytogenetik: 23 normale Chromosomenpaare oder partieller Verlust des langen Arms von Chromosom 5 oder 20 oder Verlust des Y-Chromosoms.
 „Intermediäre“ Zytogenetik: weder gut noch schlecht.
 „Schlechte“ Zytogenetik: Verlust eines der zwei Chromosome 7 („Monosomie 7“), ein zusätzliches drittes Chromosom 8 („Trisomie 8“) oder 3 oder mehr Anomalien

‡ Definitionen positiver Blutbefunde: Neutrophile <1,800 pro Mikroliter; Hämatokrit <36% roter Blutkörperchen im gesamten Körpervolumen; Blutplättchen <100,000 pro Mikroliter

Der IPSS-Score ist die Summe der individuellen Scores für den prozentualen Blastenanteil, die zytogenetischen Befunde und die Ergebnissen der Bluttests, und wird zur Beurteilung der Prognose des MDS-Patienten benutzt. Der IPSS-Score zeigt, welcher der Risikogruppen ein Patient angehört:

- **Niedrig-Risikogruppe:** IPSS-Score = 0.
- **Intermediär-1-Risikogruppe:** IPSS Score = 0,5 bis 1,0.
- **Intermediär-2-Risikogruppe:** IPSS Score = 1,5 bis 2,0.
- **Hoch-Risikogruppe:** IPSS Score >2,0.

Der Arzt überprüft die Daten der Bluttests und der Knochenmarksuntersuchung und wendet dann das WHO- oder FAB-Klassifikationssystem und das IPSS zur Bestimmung des Schweregrades der Krankheit und der Prognose des Patienten an. Sie können Ihre eigenen Daten in die untenstehende Tabelle „Testergebnisse und Schweregrad der Krankheit“ eintragen. Der Arzt wird ein Behandlungsprogramm vorschlagen, das von Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und Ihrer Krankengeschichte („Performance Score“) abhängt, sowie davon, in wie weit Ihre Symptome und die abnormalen Blutbefunde gebessert und das Risiko eines Überganges in eine AML minimiert werden können.

Testergebnisse und Schweregrad der Krankheit		
Parameter (Einheiten)	Normalwert	Mein Wert
Hämatokrit (% rote Blutkörperchen im Blut)	36–52%	_____
Anzahl weißer Blutkörperchen (Zellen/ μ l Blut)	3,200–10,000	_____
Anzahl Blutplättchen (Blutplättchen/ μ l Blut)	150,000–450,000	_____
Erythropoetin-Serumspiegel (IU/l)	10–20	_____
Prozentualer Blastenanteil (% der Knochenmarkszellen)	<2%	_____
Zytogenetische Befunde* (Gut, Intermediär, Schlecht)	Gut	_____
WHO-Klassifikation	Nicht zutreffend	_____
FAB-Klassifikation	Nicht zutreffend	_____
IPSS-Klassifikation	Nicht zutreffend	_____
Vitamin B ₁₂ - und/oder Folatmangel (nein, ja)	Nein	_____
*Siehe Fußnoten zur Tabelle „Bestimmung des IPSS Scores“		

WIE WIRD MDS BEHANDELT?

Die Behandlung des MDS hängt ab von den Symptomen des Patienten, dem Krankheitsstadium, der Risikokategorie, dem Alter und anderen vorbestehenden Krankheiten. Mehrere Behandlungsoptionen stehen für MDS-Patienten zur Verfügung. Allerdings ist nicht jede Option für jeden Patienten geeignet.

Bei Kindern und jüngeren Patienten kann die Verfügbarkeit eines geeigneten (vorzugsweise verwandten) Spenders für eine Blutstammzell oder Knochenmarkstransplantation (auch hämatopoetische Stammzellentransplantation genannt) in Betracht gezogen werden, da diese die einzige derzeit zur Verfügung stehende Behandlung eines MDS ist, die zur Heilung führt.

Zahlreiche medikamentöse Behandlungen werden weiterhin auf ihre Fähigkeit geprüft, die Bildung abnormer, dysplastischen Blastzellen im Knochenmark zu reduzieren oder zu unterdrücken beziehungsweise die Reifung gesunder Blastzellen zu stimulieren.

Folgende Behandlungsstrategien werden allein oder in Kombination angewandt:

- Unterstützende Behandlung: (1) Transfusionen roter Blutkörperchen, um die Symptome der Anämie zu behandeln, und Eisenchelat-Therapie zur Behandlung der Eisenüberladung, (2) Blutplättchentransfusionen zur Behandlung einer Thrombozytopenie und (3) Antibiotika zur Behandlung wiederkehrender Infektionen.
- Stimulation gesunder Stammzellen im Knochenmark zur Produktion roter und weißer Blutkörperchen und Blutplättchen durch Verabreichung von Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoetin)
- Neue medikamentöse Therapien für MDS, die einen oder mehrere zugrunde liegende biologische Mechanismen, die bei der Entwicklung einer Myelodysplasie eine Rolle spielen, beeinflussen

BEHANDLUNGSZIELE

Für die überwiegende Mehrzahl der MDS-Patienten bestehen die Ziele der Behandlung in einer Besserung der Anämie, einer Therapie persistierender oder wiederkehrender Infektionen, Verhinderung größerer Blutergüssen und Blutungen sowie einer Besserung der Lebensqualität und Verlängerung des Lebensdauer.

Da die meisten MDS-Patienten Symptome einer Anämie haben, ist eine Besserung der überwältigenden Müdigkeit und Lethargie ein wichtiges Behandlungsziel. Mit den körperlichen Symptomen der Anämie können auch psychologische Probleme einhergehen. Patienten, die zu müde für ihre täglichen Aktivitäten sind oder sogar zu müde sind, das Bett zu verlassen, werden wahrscheinlich nach einer gewissen Zeit depressiv.

Die Anämie kann mit Transfusionen roter Blutkörperchen behandelt werden. Anämische Patienten, die mehrfach Transfusionen roter Blutkörperchen benötigen, werden als transfusionsabhängig bezeichnet. Wiederholte Transfusionen haben offensichtlich auch eine negative Wirkung auf die Lebensqualität des Patienten durch zusätzliche Arzt- oder Klinikbesuche. Sie können auch ein Fortschreiten der Krankheit und das Überleben negativ beeinflussen. Transfusionsunabhängigkeit ist daher ein wichtiges Ziel der Behandlung. Mehrere, relativ neue, medikamentöse Behandlungen, die den Bedarf an

Transfusionen bei MDS-Patienten mit Symptomen einer Anämie reduzieren oder eliminieren, stehen heute bereits zur Verfügung. Behandlung mit Wachstumsfaktoren und Medikamenten wie Azacytidin (Vidaza®), und Lenalidomid (Revlimid®) führten bei vielen MDS-Patienten zu Transfusionsunabhängigkeit.

BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI MDS

Unterstützende Behandlung

Die Standardbehandlung von MDS-Patienten ist vorwiegend unterstützend und umfasst Transfusionen roter Blutkörperchen zur Behandlung der Anämie, Antibiotika zur Behandlung von Infektionen und Blutplättchentransfusionen zur Behandlung der Thrombozytopenie.

Transfusionen roter Blutkörperchen. Mit einer unterstützenden Therapie bestehend aus regelmäßig oder periodisch verabreichten Transfusionen roter Blutkörperchen kann anämischen Patienten, die müde sind oder andere Symptome einer Anämie haben, geholfen werden. Regelmäßige oder periodische Bluttransfusionen sind bei MDS-Patienten indiziert, wenn sie der Niedrig- oder Intermediär-1-IPSS-Risikogruppe angehören und eine schwere Anämie mit einem längere Zeit unter 25% liegenden Hämatokrit oder Hämoglobinwerten unter 10 Gramm pro Deziliter Blut haben. Periodische Transfusionen sind auch bei Patienten indiziert, bei denen nach dem System der Weltgesundheitsorganisation oder dem französisch-amerikanisch-britischen System eine Sideroblastenanämie vorliegt. Die Sideroblastenanämie ist durch rote Blutkörperchen gekennzeichnet, die unfähig sind, Eisen zur Produktion von Hämoglobin zu verwerten. Transfusionen roter Blutkörperchen können auch unterstützend bei anderen MDS-Untergruppen verabreicht werden.

Die Häufigkeit der Transfusionen bei anämischen Patienten, die über Müdigkeit und/oder Kurzatmigkeit klagen, variiert von Patient zu Patient. Manche Patienten brauchen Transfusionen roter Blutkörperchen alle ein bis zwei Wochen, andere bloß alle 6 bis 12 Wochen. Die Häufigkeit hängt von den Symptomen des Patienten und dem Hämatokrit bzw. Hämoglobinspiegel im Blut ab. Die meisten MDS-Patienten brauchen periodische Transfusionen von jeweils 2 Einheiten roter Blutkörperchen alle 2 bis 6 Wochen.

Eine symptomatische Therapie mit regelmäßigen Transfusionen roter Blutkörperchen kann für einen anämischen Patienten äußerst nützlich sein. Allerdings hat diese Behandlung auch Nachteile. Rote Blutkörperchen enthalten Eisen, und nach wiederholten Transfusionen können die Eisenkonzentrationen im Blut und in Geweben erhöht sein. Eine Eisenüberlastung kann gefährlich sein, da der Körper überschüssiges Eisen nicht ausscheiden kann und sich dieses in Organen wie der Leber und dem Herz ansammelt. Glücklicherweise kann dieser Zustand mit Eisenchelatbildnern (weiter unten beschrieben) behandelt werden. Weitere Informationen zur Eisenüberlastung und ihrer Behandlung können Sie von der Myelodysplastic Syndromes Foundation erhalten.

Spenderblut wird mit Screening-Tests auf Viren untersucht, um die Sicherheit von Blut für Transfusionen so weit wie möglich zu gewährleisten. Das Risiko einer Übertragung von HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus ist äußerst gering.

Induktionschemotherapie. Bei Patienten mit MDS, die der Hoch- oder Intermediär-2-Risikogruppe nach IPSS zugeordnet wurden, besteht eine größere Wahrscheinlichkeit eines Übergangs des MDS in eine AML. Aus diesem Grund empfehlen Ärzte u. U. eine intensive, hochdosierte Therapie (Induktionschemotherapie), die das MDS durch Abtöten myelodysplastischer Zellen unter Kontrolle bringen kann. Eine intensive Chemotherapie für MDS besteht aus zytotoxischen (Zellen tötenden) Arzneimittel-Kombinationen, die auch zur Behandlung der AML verwendet werden.

Eine Chemotherapie hat erhebliche Nebenwirkungen. Zu den allgemein bekannten Nebenwirkungen gehören der Verlust der Haare, Entzündungen im Mund, Übelkeit und Erbrechen und Durchfall. Außerdem hat die Chemotherapie nicht nur eine Wirkung auf myelodysplastische Zellen, sondern zerstört auch gesunde Zellen. Zahlreiche Chemotherapeutika werden in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen auf ihre Wirkungen bei MDS und Nebenwirkungen untersucht. Forscher und Kliniker bemühen sich, wirksame Mittel mit minimalen Nebenwirkungen zu finden.

Wegen des Verlustes normaler Blutkörperchen werden Patienten mehrere Wochen lang nach der Chemotherapie hospitalisiert und erhalten Transfusionen roter Blutkörperchen und Blutplättchen sowie Antibiotika, um Infektionen zu bekämpfen. Sofern die Induktionschemotherapie die myelodysplastischen Zellen richtig unter Kontrolle bringt, sollten relativ normale Blutzellen innerhalb einiger Wochen gebildet werden. Mit zunehmender Proliferation normaler Zellen nimmt die Häufigkeit der Transfusionen ab und das Infektionsrisiko wird geringer.

Leider besteht nur eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ein Hochrisiko-MDS durch eine Induktionschemotherapie unter Kontrolle zu bringen. Auch wenn die Behandlung erfolgreich ist, kommt es oft innerhalb von 12 Monaten zu einem Rückfall. Daher erhält nur ein kleiner Teil der MDS-Patienten eine aggressive Chemotherapie.

Eisenchelatabbildner. Bei transfusionsabhängigen Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen wegen ihrer Anämie brauchen, kann es zu einer Eisenüberlastung kommen. Medikamente, die Chelate bilden bzw. sich an Eisen binden, fördern die Elimination von Eisen aus dem Körper. Zurzeit gibt es zwei, von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassene, verschreibungspflichtige Präparate zur Behandlung einer transfusionsbedingten Eisenüberlastung: Deferoxamin (Desferal®) und Deferasirox (Exjade®). Deferasirox und ein weiterer Eisenchelatabbildner, Deferipron (Ferriprox®), sind zum Gebrauch in Europa und in Ländern anderer Kontinente für Patienten mit Eisenüberlastung zugelassen.

Es wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Eisenchelatabbildnern das Gesamtüberleben bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten verbessert. In den Vereinigten Staaten wird in den Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen, dass Patienten, die mehr als 20 bis 30 Einheiten roter Blutkörperchen erhalten, mit Eisenchelatabbildnern behandelt werden. In den Richtlinien der MDS Foundation zur Behandlung mit Eisenchelatabbildnern wird empfohlen, dass MDS-Patienten mit Serumferritinpiegeln über 1.000 Nanogramm pro Milliliter oder Patienten, die mehr als 20 Einheiten roter Blutkörperchen erhielten, mit Eisenchelatabbildnern behandelt und regelmäßig überwacht werden sollten, insbesondere Patienten mit niedrigem Risiko. Ähnliche Empfehlungen finden sich in den europäischen Richtlinien zur Behandlung der MDS.

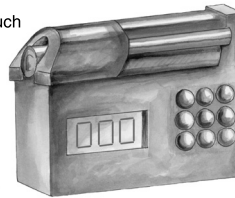
Desferal® (Deferoxamin)

Deferoxamin kann die toxischen Wirkungen einer Eisenablagerung und -überlastung wesentlich verzögern. Die durch Desferal erzielte Eisenchelatbildung verhindert ein Organversagen bei MDS-Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, und verlängert ihr Leben.

Deferoxamin wird Patienten, die Bluttransfusionen erhalten, als Injektion, meist 3 bis 7 Mal pro Woche verabreicht. Manche Patienten erhalten zweimal täglich subkutane Deferoxamin-Injektionen. Bei anderen Patienten wird Deferoxamin als langsame intravenöse Infusion mittels einer tragbaren, batteriebetriebenen Pumpe, die 8 Stunden lang (häufig über Nacht) getragen wird, verabreicht (siehe Abbildung). Deferoxamin kann auch als Injektion in einen Muskel (intramuskulär) gegeben werden.

Fügen Sie Spritze hier ein

Schlauch geht hier aus



Knöpfe für Einstellen, Anfahren, und Aufhaltenpumpe

Pumpe für kontinuierliche Infusion von Desferal® (Deferoxamin)

Exjade® (Deferasirox). Deferasirox ist ein Eisenchelatbildner, der oral eingenommen wird. Deferasirox wurde von der FDA und der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), der in Europa zuständigen Behörde, zugelassen. Deferasirox wird einmal täglich eingenommen. Die Tabletten werden in Wasser, Orangen- oder Apfelsaft aufgelöst, und die Flüssigkeit wird getrunken. Deferasirox wird in einer Anfangsdosis von 20 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag eingenommen. Eine klinische Phase-II-Studie zeigte, dass Deferasirox die Eisenüberlastung bei MDS-Patienten mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko nach einem Jahr signifikant reduziert hatte. Die Studie läuft noch und wird die Wirkung von Deferasirox auf das Überleben untersuchen. Weitere, noch nicht abgeschlossene Studien überprüfen die langfristige Sicherheit von Deferasirox sowie die Wirkungen verschiedener Dosierungen auf die Serumeisenspiegel. Der Hersteller von Deferasirox, Novartis, entwickelte ein Programm für Patienten, genannt EPASS™ (**Exjade Patient Assistance and Support Services** [Exjade-Patientenhilfs- und Unterstützungsservice]). Zu diesem Service gehören Abgabe auf Rezept, Aufklärung und Hilfe bei der Kostenerstattung.

Chelationstherapie bei Eisenüberlastung

Eisenchelatbildner

Eigenschaft	Desferal	Exjade
Art der Verabreichung	Intramuskulär (i.m.) Subkutan (s.c.)	Oral
Tägliche Dosis	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30
Dosierung	8–12 Std., 5–7 Mal/Woche (s.c.)	Einmal täglich

Antibiotika-Therapie

Da sich weiße Blutkörperchen nicht besonders gut für Transfusionen eignen, besteht die symptomatische Behandlung vor allem in der Gabe von Antibiotika. Antibiotika werden zur Behandlung von Infektionen und Vorbeugung gegen wiederholte Infektionen verwendet.

Blutplättchen-Transfusionen

Blutplättchentransfusionen werden selten gegeben, außer, wenn die Thrombozytenzahl unter 10.000 pro Mikroliter Blut liegt (normaler Bereich 150.000 bis 450.000), da die Patienten mit der Zeit eine Resistenz gegenüber transfundierten Blutplättchen entwickeln. Transfusionen frischer Blutplättchen werden periodisch und nur wenn nötig verabreicht.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Wenn in der Knochenmarkfärbung Eisenablagerungen in den roten Blutkörperchen gefunden werden (ein Zeichen einer Sideroblastenanämie), wird empfohlen, einen Versuch mit 100 mg Vitamin B₆ zweimal täglich zu machen. Niedrige Pyridoxinspiegel können erblich sein, durch eine beeinträchtigte Absorption des Vitamins aus der Nahrung zustande kommen oder als Nebenwirkung bestimmter Arzneimittel auftreten. Bei niedrigen Vitamin-B₆-Spiegeln ist die Verwertung von Aminosäuren beeinträchtigt. Aminosäuren sind Bestandteile der Proteine, die zur Aufrechterhaltung der Zellstruktur und der Zellfunktion unentbehrlich sind. Bei ca. 5% der MDS-Patienten erhöht Pyridoxin die Anzahl roter Blutkörperchen und bessert dadurch die Sideroblastenanämie. Zu beachten ist, dass eine Pyridoxindosis über 100 mg zweimal täglich Nebenwirkungen wie Kribbeln an den Fingern hervorrufen kann.

BLUTZELL-WACHSTUMSFAKTOREN

Erythropoetin oder EPO (Epogen®, Procrit®) und Darbepoetin (Aranesp®)

Die „rekombinante“ Form dieses natürlichen Wachstumsfaktors wird zur Behandlung der Symptome einer Anämie verabreicht. Dieser Wachstumsfaktor stimuliert die Produktion roter Blutkörperchen im Knochenmark. Die Behandlung ist am wirksamsten bei Patienten, deren natürliche EPO-Spiegel im Serum unter 500 internationalen Einheiten pro Liter liegen und die nur selten Transfusionen brauchen. Bei Patienten, die nicht auf EPO allein ansprechen, kann u.U. eine Wirkung erzielt werden, wenn EPO mit Wachstumsfaktoren, die die Produktion weißer Blutkörperchen im Knochenmark stimulieren, kombiniert wird (Wachstumsfaktoren für weiße Blutkörperchen werden weiter unten beschrieben). Die Kombination von EPO mit dem Granulozyten-Koloniestimulierenden Wachstumsfaktor (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) scheint am wirksamsten bei anämischen MDS-Patienten der IPSS-Niedrig- oder Intermediär-1-Risikogruppe zu sein.

Rekombinantes EPO ist unter zwei Firmennamen — Epogen® und Procrit® — erhältlich. Darbepoetin (Aranesp®) ist mit EPO verwandt, ist jedoch eine andere Form von Erythropoetin, die länger wirkt. Die Verabreichung von Darbepoetin ist angenehmer (einmal wöchentlich) als die Verabreichung von Epogen® und Procrit® (dreimal wöchentlich). Darbepoetin ist wie die beiden anderen Präparate am wirksamsten bei MDS-Patienten der Niedrig-Risikogruppe mit niedrigen EPO-Serumspiegeln (<500 Einheiten pro Liter). Alle drei Präparate können die Anzahl roter Blutkörperchen bei

MDS-Patienten erhöhen. Eine systematische Überprüfung von Studien zwischen 1990 und 2008 bei MDS-Patienten, die mit Epoetin oder Darbepoetin behandelt wurden, ergab ähnliche Ansprechraten hinsichtlich der Anzahl roter Blutkörperchen auf die zwei verschiedenen Formen von EPO (57,6% und 59,4%).

Diese Produkte waren bei Verwendung an einer großen Anzahl MDS-Patienten sicher, und Daten über langfristigen Gebrauch zeigten keine negativen Wirkungen auf Überleben oder Übergang in eine AML. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit MDS-Patienten verglich 121 Patienten, die mit EPO plus G-CSF behandelt wurden, mit 237 unbehandelten Patienten. Die Ansprechrate bei den mit EPO plus G-CSF behandelten Patienten betrug 39%. Die Häufigkeit einer Konversion in eine akute myeloische Leukämie (AML) unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen, und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung der Anämie bei MDS mit EPO plus G-CSF eine positive Wirkung bei Patienten ohne oder mit nur geringem Bedarf an Transfusionen hat, das Risiko einer leukämischen Transformation jedoch nicht beeinflusst (Jädersten, 2008). Medizinische Gesellschaften wie die American Society of Clinical Oncology und die American Society of Hematology sowie die Richtlinien für MDS des National Comprehensive Cancer Network empfehlen die Anwendung von Epoetin und Darbepoetin zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei MDS-Patienten, streben jedoch Hämoglobinspiegel von höchstens 12 Gramm pro Deziliter an.

Filgrastim (Neupogen®) und Sargramostim (Leukine®). Bei Patienten mit einer niedrigen Anzahl weißer Blutkörperchen und mindestens einer durchgemachten Infektion kommt die Verabreichung von Wachstumsfaktoren für weiße Blutkörperchen als Option in Frage. Zwei Wachstumsfaktoren, der Granulozytenkolonie-stimulierende Faktor (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (granulocyte macrophage colony-stimulating factor GM-CSF) sind erhältlich. Beide Präparate werden ein bis sieben Mal in der Woche unter die Haut gespritzt. Bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 75%), die mit G-CSF (Filgrastim, Neupogen®) oder GM-CSF (Sargramostim, Leukine®) behandelt werden, steigt die Produktion weißer Blutkörperchen an, wodurch die Wahrscheinlichkeit zusätzlicher Infektionen abnimmt. Filgrastim und Sargramostim haben keine schweren Nebenwirkungen. Nur gelegentlich wird über Ausschläge und/oder Knochenschmerzen berichtet.

Oprelvekin (Neumega®). Oprelvekin, ein rekombinanter Blutplättchen-Wachstumsfaktor, wurde zur Behandlung von Patienten mit schwerer Thrombozytopenie zugelassen. Oprelvekin steigert die Blutplättchenproduktion durch Stimulation des Wachstums unreifer Blutplättchen im Knochenmark. Bei vielen MDS-Patienten hat Oprelvekin allerdings nur eine beschränkte Wirkung. In einer Phase-II-Studie mit 32 MDS-Patienten, die Oprelvekin in einer Dosierung von 10 Mikrogramm/Kilogramm/Tag erhielten, kam es bei 9 Patienten (28%) zu einem Anstieg der Blutplättchenzahl, die jedoch nur bei 5 Patienten von klinischer Bedeutung war. Die Blutplättchenzahl blieb durchschnittlich 9 Monate lang höher als vor der Behandlung. Oprelvekin hat Nebenwirkungen, von denen Ödeme, Unpässlichkeit und geringes Fieber am häufigsten auftreten. Diese Nebenwirkungen sind problematisch für MDS-Patienten mit symptomatischer Anämie.

Romiplostim (Nplate™). Romiplostim (Nplate™) wurde kürzlich von der FDA zur Behandlung der Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie zugelassen. Diese Krankheit ist durch einen erhöhten Abbau von Blutplättchen oder unzureichende Blutplättchenproduktion gekennzeichnet. Romiplostim ist ein rekombinantes Protein, das wöchentlich durch subkutane Injektion verabreicht wird. Es gehört der Arzneimittelklasse der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten an und wirkt durch Stimulation dieser Rezeptoren, die sich auf bestimmten Zellen, so genannten Megakaryozyten, im Knochenmark befinden, wodurch es zu einem Anstieg der Blutplättchenzahl kommt. In einer Studie mit MDS-Patienten mit niedrigem Risiko und Thrombozytopenie bewirkte Romiplostim einen langfristigen Anstieg der Blutplättchenzahl bei 18 Patienten (41%), der im Mittel 23 Wochen anhielt. In mehreren laufenden Phase-II-Studien mit MDS-Patienten wird der Nutzen von Romiplostim bei Thrombozytopenie untersucht.

Eltrombopag (Promacta®). Eltrombopag (Promacta®) wird derzeit in klinischen Studien untersucht und gehört ebenfalls der Arzneimittelklasse der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten an. Die Wirkung kommt durch Stimulation der Rezeptoren auf den Megakaryozyten zustande, wodurch es zu einem Anstieg der Blutplättchenzahl kommt. Das Präparat scheint die Blutplättchenzahl bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie deutlich zu erhöhen. Eltrombopag wird als Tablette einmal täglich eingenommen und derzeit in klinischen Phase-III-Studien zur Behandlung von Patienten mit chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura geprüft.

VON DER EMEA ZUGELASSENE BEHANDLUNG DER MDS

Vidaza™ (Azacytidin). Azacytidin war das erste Medikament, das speziell zur Behandlung des MDS von der EMEA zugelassen wurde. Azacytidin wurde zur Behandlung der MDS-Untergruppen High-Ris und INT-1-Risk zugelassen. Es wird mittels subkutaner Injektion (Spritze unter die Haut) oder intravenöser Injektion verabreicht. Die Dosierung bei subkutaner und intravenöser Injektion ist dieselbe. Eine orale Arzneimittelform erhielt Fast-Track-Status (beschleunigtes Zulassungsverfahren) von der FDA und wird in klinischen Studien geprüft.

Mehrere klinische Studien zeigten, dass es bei Patienten, die Azacytidin (eine subkutane Injektion pro Tag) eine Woche lang alle 4 Wochen erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nicht damit behandelt wurden, zu länger anhaltenden hämatologischen Verbesserungen kam: Anstieg der Anzahl roter Blutkörperchen und Unabhängigkeit von Transfusionen, Anstieg des Hämoglobinwertes, der Anzahl weißer Blutkörperchen und Blutplättchen und/oder Abnahme des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark. In den klinischen Studien erhielten alle Patienten eine symptomatische Behandlung ungeachtet ob sie Azacytidin erhielten. In einigen Studien wurde der Übergang in eine AML bei Patienten, die Azacytidin erhielten, im Vergleich mit Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten, signifikant verzögert. Ergebnisse einer großen Phase-III-Studie mit 358 MDS-Patienten mit hohem Risiko (Intermediär-2 oder Hochrisiko nach IPSS) zeigten, dass eine Behandlung mit Azacytidin im Vergleich mit konventioneller Therapie (niedrig dosierte Chemotherapie mit unterstützender Behandlung oder Standard-Chemotherapie plus unterstützende Behandlung) das Gesamtüberleben signifikant verlängerte (24,4 Monate versus 15 Monate). In laufenden Studien werden

angenehmere Dosierungen (subkutane Verabreichung über 5 Tage) und kurze intravenöse Infusionen für Azacytidin geprüft. Vorläufige Ergebnisse der Studie, in der das Präparat 5 Tage lang subkutan verabreicht wurde, zeigten ein ähnliches Ansprechen mit hämatologischer Besserung und Unabhängigkeit von Transfusionen roter Blutkörperchen im Vergleich mit der von der FDA zugelassenen 7-Tage-Behandlung. Azacytidin gehört einer Arzneimittelklasse an, die als DNA-Methylierungshemmer bezeichnet wird. Azacytidin reduziert die Methylierung der DNA (d. h. die Bindung einer Methylgruppe an das DNA-Molekül). DNA-Methylierung spielt eine Rolle bei der Ausschaltung bestimmter Gene, die zur Entwicklung eines Krebses beitragen (sog. Tumorsuppressorgene). Azacytidin reduziert die DNA-Methylierung, schaltet damit die Tumorsuppressorgene beim MDS wieder ein und unterdrückt damit das MDS.

VON DER EMEA NOCH NICHT ZUGELASSENE BEHANDLUNGEN DES MDS

Revlimid® (Lenalidomid). Lenalidomid wurde in den Vereinigten Staaten für anämische MDS-Patienten in der Niedrig- und Intermediär-1-Risikogruppe zugelassen, insbesondere für transfusionsabhängige Patienten mit 5q-Syndrom. Revlimid wird oral eingenommen und ist als Kapseln erhältlich.

Die Ergebnisse einer bahnbrechenden Studie mit MDS-Patienten mit symptomatischer Anämie und Deletion von Chromosom 5q, die mit Lenalidomid behandelt wurden, zeigte, dass 67% der Patienten, die zu Beginn der Studie abhängig von Transfusionen roter Blutkörperchen waren, transfusionsunabhängig wurden. Bei weiteren 9% konnten die Transfusionen um mindestens 50% reduziert werden. Bei 45% der Patienten kam es außerdem kam zu einem vollständigen zytogenetischen Ansprechen (d. h. Chromosomenanomalien konnten nicht mehr nachgewiesen werden). In dieser Studie kam es innerhalb kurzer Zeit zu einem Ansprechen auf Lenalidomid. Die durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen betrug 5 Wochen und die Wirkung hielt an. Die meisten Patienten erhielten kontinuierlich 10 mg Lenalidomid pro Tag.

Bei den meisten, an dieser Studie teilnehmenden Patienten lag auch eine Neutropenie und Thrombozytopenie vor. Einige Patienten hatten Nebenwirkungen, wie Ausschläge, Juckreiz, Müdigkeit, Durchfall und Übelkeit. Da es sich bei Revlimid um ein Thalidomid-Analogen (eine dem Thalidomid chemisch verwandte Substanz) handelt, besteht ein geringes Risiko angeborener Missbildungen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Aus diesem Grund wurde vom Revlimid-Hersteller, der Celgene Corp., ein Programm für einen beschränkten Vertrieb (RevAssistSM) in die Wege geleitet. Ausschließlich Patienten, die alle in diesem Programm gestellten Bedingungen erfüllen und in dieses Programm aufgenommen werden, können dieses Arzneimittel erhalten.

In einer Studie mit MDS-Patienten ohne Chromosom 5q- reduzierte Lenalidomid den Bedarf an Transfusionen roter Blutkörperchen bei 43% der Patienten, und 26% der Patienten wurden transfusionsunabhängig. Die Mehrzahl der Patienten benötigte vor der Behandlung zahlreiche Transfusionen (mindestens 2 Einheiten roter Blutkörperchen pro Monat). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Lenalidomid möglicherweise eine alternative Behandlungsstrategie bei Patienten mit MDS bietet, die nicht auf eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren für rote Blutkörperchen ansprechen. Dies ist eine Hypothese, die in derzeit laufenden Studien geprüft wird.

Die Wirkung von Revlimid ist auf eine Stimulation des Immunsystems zurückzuführen. Daher wird dieses Arzneimittel als immunmodulierende Substanz eingestuft. Zusätzliche Wirkungen von Lenalidomid wie eine Hemmung der Gefäßneubildung und eine Stimulation des Zelltodes spielen bei der Wirkung möglicherweise ebenfalls eine Rolle.

Dacogen® (Decitabin). Decitabin ist in den Vereinigten Staaten für MDS-Patienten aller MDS-Untergruppen, die der Intermediär-1-, Intermediär-2- und Hoch-Risikogruppe nach IPSS angehören, zugelassen. Es wird mittels kontinuierlicher, intravenöser Infusion verabreicht. Positive Ergebnisse einer größeren klinischen Phase-III-Studie, die Decitabin mit unterstützender Behandlung bei insgesamt 170 MDS-Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko verglich, zeigten, dass die allgemeine Ansprechrate bei Patienten, die Decitabin erhielten signifikant höher war, wobei die Wirkung ca. 10 Monate lang anhielt. 17% der Patienten in der Decitabin-Gruppe sprachen auf die Behandlung an, während die Ansprechrate in der unterstützend behandelten Gruppe 0% betrug. Patienten, die auf Decitabin ansprachen, wurden oder blieben transfusionsunabhängig. Außerdem war die Zeit bis zum Übergang in eine AML und die Überlebenszeit bei Patienten mit vollständiger oder partieller Response länger als bei lediglich unterstützend behandelten Patienten. Derzeit werden für den Patienten angenehmere Verabreichungsarten bei MDS-Patienten mit Intermediär-1-, Intermediär-2- und Hochrisiko nach IPSS geprüft. Die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit 95 Patienten, in der drei verschiedene Decitabin-Dosierungsschemen untersucht wurden, zeigten, dass bei Patienten, die 5 Tage lang in vierwöchigen Abständen 20 Milligramm pro Quadratmeter intravenös über eine Stunde erhielten, signifikant mehr vollständige Responses (39%) auftraten, als bei Patienten, bei denen zwei andere Dosierungsschemen angewandt wurden (21% und 24%). Eine weitere Studie mit 99 Patienten fand dieses wirksamste Dosierungsschema nicht nur klinisch wirksam, sondern auch sicher.

Decitabin (auch 5-Deoxyazacytidin genannt) hemmt wie Azacytidin die DNA-Methylierung und wirkt wie Azacytidin. Das bedeutet, dass Decitabin die DNA-Methylierung reduziert und die normale Wirkung von Tumorsuppressorgenen wieder herstellt.

BLUTSTAMMZELL- UND KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION

Eine Blutstammzell- bzw. Knochenmarkstransplantation besteht heute aus der Transfusion von Vorläufer-Blutzellen (Stammzellen) aus dem Knochenmark oder dem zirkulierenden Blut eines Spenders oder Nabelschnurblut. Eine Blutstammzell- oder Knochenmarkstransplantation ist dasselbe wie eine Transplantation hämatopoetischer oder peripherer Stammzellen. (Periphere Stammzellen sind Stammzellen im zirkulierenden oder peripheren Blut).

Einer Blutstammzell- oder Knochenmarkstransplantation geht eine relativ kurz dauernde Chemotherapie voran (entweder hochdosierte oder intensive Chemotherapie oder Chemotherapie mit reduzierter Intensität). Eine intensive Chemotherapie wird als myoablative Chemotherapie bezeichnet, was bedeutet, dass die Knochenmarkszellen des Patienten zerstört werden. Diese MDS-Zellen müssen vor der Transfusion neuer, gesunder Spenderzellen zerstört (ausgerottet) werden. Chemotherapie reduzierter Intensität (nicht-myoblative Chemotherapie) wird weiter unten besprochen. Um eine Abstoßung der Spenderzellen zu vermeiden, erhalten die Empfänger der Transplantation kurzzeitig eine immunsuppressive Behandlung vor und manchmal auch nach der Behandlung.

Obwohl eine Blutstammzellen- bzw. Knochenmarktransplantation die Möglichkeit einer Heilung bietet, wird sie wegen des meist höheren Alters der Patienten und Fehlen eines geeigneten Spenders nur bei einem kleinen Teil erwachsener Patienten durchgeführt. Bei dieser Behandlung bestehen auch erhebliche Risiken. Derzeit sind Blutstammzellen- und Knochenmarktransplantationen bei MDS-Patienten im Wesentlichen auf allogene Transplantationen beschränkt, bei denen Blutstammzellen eines Knochenmarkspenders in den Empfänger transfundiert wird. Idealerweise wird Knochenmark von einem verwandten Spender mit derselben Blutart und denselben Blutantigenen (histokompatibler Spender) verwendet. Blutantigene von potenziellen Spendern und Empfängern werden auf HLA-Kompatibilität untersucht (HLA=humanes Leukozytenantigen).

Blutstammzellen- oder Knochenmarktransplantationen werden bei Patienten, die der Niedrig- oder Intermediär-1-Risikogruppe nach IPSS angehören, empfohlen, sofern eine schwere Zytopenie mit Folgeerscheinungen vorliegt, die Patienten jünger als 60 Jahre und in gutem Allgemeinzustand sind und nicht auf andere MDS-Behandlungen angesprochen haben. Manchmal kommen auch Patienten, die der Intermediär-2- oder Hochrisikogruppe angehören, für Transplantationen in Frage, insbesondere, wenn sie Kandidaten für eine Induktionstherapie sind (siehe weiter unten).

Eine weniger intensive Chemotherapie vor der Transplantation bietet mehr MDS-Patienten die Chance einer Heilung. Chemotherapieschemen reduzierter Intensität mit Blutstammzellen- oder Knochenmarktransplantationen (manchmal als „Minitransplantate“ bezeichnet) werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Diese Kombinationen haben weniger Nebenwirkungen und kommen daher auch als eine Option für ältere Patienten in Frage. Es ist jedoch möglich, dass nicht alle myelodysplastischen Zellen mit dieser weniger intensiven Chemotherapie abgetötet werden und daher das Risiko eines Rückfalls größer ist. Vorteile dieser Behandlung sind eine geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen, d. h. eine bessere Verträglichkeit bei älteren Patienten. Derzeit wird die Chemotherapie reduzierter Intensität mit Transplantationen allogener hämatopoetischer Stammzellen in klinischen Studien geprüft.

Zahlreiche Immunsuppressiva werden in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen auf ihre Fähigkeit untersucht, eine Transplantatabstoßung zu verhindern, ohne dabei das Risiko einer Infektion zu erhöhen. Bis jetzt wurden bei hunderten von MDS-Patienten Blutstammzellen- und Knochenmarktransplantationen durchgeführt. Beinahe alle dieser Patienten waren unter 40 Jahre. Patienten, die die Komplikationen überleben, haben eine gute Chance, geheilt zu werden. Weitere Informationen über Knochenmarktransplantationen erhalten Sie von der Myelodysplastic Syndrome Foundation.

GIBT ES ANDERE THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN?

BEHANDLUNG MIT VITAMINEN

Die Behandlung mit Vitaminen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten im Rahmen der MDS-Forschung intensiv untersucht. Bei der Untersuchung myelodysplastischer Zellen (In-vitro-Studien) zeigte sich, dass sich diese Zellen oft normalisieren, wenn sie Vitaminen wie D₃ oder A (Retinsäure) ausgesetzt werden. Klinische Studien waren jedoch insgesamt gesehen enttäuschend. Derzeit beschäftigt sich ein großer Forschungsbereich mit Kombinationen aus Vitaminen und niedrig dosierter Chemotherapie und/oder Wachstumsfaktoren wie EPO und GM-CSF. Erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach derzeit laufenden Studien, da Sie möglicherweise davon profitieren könnten.

EXPERIMENTELLE BEHANDLUNGEN

Eine zunehmende Anzahl experimenteller Substanzen (Prüfpräparate) werden derzeit auf eine potenzielle Anwendungsmöglichkeit zur Behandlung eines MDS untersucht. Es gibt viele experimentelle Behandlungen mit neuen Angriffspunkten, wie z. B. Farnesyltransferase-, Glutathion-S-Transferase-, Tyrosinkinase- und Histondeacetylase-Hemmer. Einige der Behandlungen sind nicht wirklich neu, sondern werden genauer untersucht, da sie vielversprechend sind. Ein Beispiel dafür ist der Immunmodulator Antithymozytenglobulin (Thymoglobulin®, Atgam®), der bei ausgewählten Patienten mit bestimmten Eigenschaften wirksam ist, und zwar bei kurz dauernder Transfusionsabhängigkeit, HLADR15-Phenotyp und einem Alter unter 60 Jahren. Diese Präparate gehören einer vielfältigen Gruppe von Arzneimitteln und Verbindungen an mit verschiedenen aber auch manchmal sich überlappenden Wirkungsmechanismen.

Behandlungsmethoden für MDS werden laufend entwickelt. Zusätzlich zu therapeutischen Methoden mit einem Präparat einer bestimmten Arzneimittelklasse werden verschiedene Arzneimittelkombinationen verschiedener Klassen geprüft. Ein Beispiel für eine Arzneimittelkombination, die derzeit in klinischen Studien geprüft wird, ist Azacytidin und der Histondeacetylase-Hemmer MS-275. Durch die Anwendung von Arzneimittelkombinationen mit Wirkungen an mehr als einem Angriffspunkt erhofft man sich eine wirksamere Behandlung, als mit einzeln verabreichten Mitteln. Experimentelle Präparate, die von der FDA noch nicht zur Behandlung der MDS zugelassen wurden, stehen Patienten u.U. in klinischen Studien zur Verfügung. Einige dieser Präparate, die bei MDS mit niedrigem und hohem Risiko versprechend sind, finden Sie in der folgenden Tabelle.

[Weitere Informationen über diese Präparate und klinische Studien können Ihnen von der MDS-Foundation, Inc. zur Verfügung gestellt werden.]

Experimentelle Behandlungen für MDS nach Arzneimittelklasse*

Angiogenesehemmer

Trisenox® (Arsentrioxid)
Thalomid® (Thalidomid)
Avastin™ (Bevacizumab)

Apoptoseregulation

p38 α MAPK (SCIO-469)
Bcl-2 family BH3-binding Groove Inhibitor (obatoclax, GX15-070)

Cytokinhemmer

Enbrel™ (Etanercept)
Remicade™ (Infliximab)

Deoxyadenosinanaloga

Troxatyl® (Troxacitabin)
Clolar® (Clofarabin)

Farnesyltransferase-Hemmer

Zarnestra® (Tipifarnib)
Sarasar® (Lonafarnib)

Glutathion-S-Transferase-Hemmer

Telintra™ (TLK199)

Histondeacetylase-Hemmer

MS275
Valproinsäure
MGO103 (MGCD0103)
SAHA (Vorinostat, Suberoylanilid-Hydroxamsäure)

Immunomodulatoren

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Atgam® (Anti-Thymozytenglobulin)

Topoisomerase-1-Hemmer

Hycamtin™ (Topotecan)
Orathecin™ (Rubitecan)

Tyrosinkinase-Hemmer

PTK787/ZK222584 (Vatalanib)

* Einige dieser Arzneimittel haben mehrere Wirkmechanismen und gehören daher mehr als einer Arzneimittelklasse an.

ZUSAMMENFASSUNG

Heutzutage hat sich die Behandlung von MDS so weit entwickelt, dass es nicht mehr nur unterstützend behandelt wird. In den letzten 4 Jahren wurden drei Behandlungen von der FDA zugelassen. Wesentliche Fortschritte wurden im Verständnis der Mechanismen, die zur Entwicklung eines MDS führen, gemacht. Außerdem wurden Fortschritte in der Identifizierung von Merkmalen bei Patienten, die am wahrscheinlichsten auf eine bestimmte Behandlung ansprechen, gemacht. Trotz dieser Fortschritte gibt es bis jetzt keine Heilungsmöglichkeit. Zahlreiche experimentelle Behandlungen werden in über 400 weltweit laufenden Studien untersucht.

Bei der Auswahl einer Behandlung muss für alle therapeutischen Möglichkeiten der Nutzen gegen die jeweiligen Risiken auf individueller Basis abgewogen werden. Nebenwirkungen einiger Behandlungen werden vielleicht von manchen Patienten nicht toleriert oder haben eine negative Wirkung auf die Lebensqualität des Patienten. Die schließlich gewählte Behandlungsstrategie sollte vor allem dem Wunsch des Patienten entsprechen und die Lebensqualität berücksichtigen. Die Belastungen des MDS-Patienten durch die Krankheit umfasst die Notwendigkeit häufiger Blutuntersuchungen, Transfusionen roter Blutkörperchen und Blutplättchen, Arztbesuche und Behandlungen sowie extreme Müdigkeit, die zu einer Depression führen kann.

Inzwischen sind die ungeheuren Auswirkungen anerkannt, die ein MDS auf Menschen hat, die mit dieser Krankheit leben. Es gibt nicht nur gewaltige körperliche und medizinische Probleme — Alter, gleichzeitig bestehende Krankheiten, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Infektionen, Blutungen und Komplikationen der Behandlung — sondern auch emotionale, psychologische, ökonomische und soziale Belastungen. Die Erkenntnis der enormen Belastung durch die Krankheit auf Seiten der medizinischen Betreuer ermöglicht nicht nur eine bessere Kommunikation mit den Patienten, sondern auch eine bessere Versorgung von Patienten, die mit MDS leben.

ZUSÄTZLICHE INFORMATIONSQUELLEN

Um zusätzliche Informationen, Empfehlungen für Überweisungen und Zweitmeinungen (second opinions) von unseren Centers of Excellence zu erhalten, wenden Sie sich bitte an The Myelodysplastic Syndromes Foundation:

Kontaktinformationen der MDS Foundation Patient Liaison in den Vereinigten Staaten:

MDS Foundation, Inc.

PO Box 353

36 Front Street

Crosswicks, NJ 08515, USA

Tel: 800-MDS-0839 (nur innerhalb der Vereinigten Staaten)

+1-609-298-1035 (außerhalb der Vereinigten Staaten)

Fax: +1-609-298-0590

Website: www.mds-foundation.org

Kontaktinformationen der MDS Foundation Patient Liaison in Europa:

MDS Foundation, Inc. – European Office

The Rayne Institute

Denmark Hill Campus

123 Coldharbour Lane

London SE5 9NU UK

Tel: +44 20 7733 7558

Fax: +44 (0) 7733 7558

ANDERE INFORMATIONSQUELLEN:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.

The MDS Foundation, Inc. 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help? The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do? The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.*

New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*

New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

MDS EXZELLENZZENTREN

Austria

University Hospital of Innsbruck
Innsbruck, Austria
Reinhard Stauder, MD

University of Vienna
Vienna, Austria
Peter Valent, MD

Germany

Georg-August-Universität Göttingen
Göttingen, Germany
Detlef Haase, MD, PhD

Hannover Medical School
Medizinische Hochschule Hannover
Hannover, Germany
Arnold Ganser, MD

Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf University Hospital
Düsseldorf, Germany
Ulrich Germing, MD

Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt Main, Germany
Johannes Atta, MD

MLL Münchner Leukämielabor
Munich, Germany

Saarland University Medical Center
Homburg/Saar, Germany
Ulrich Mahlknecht, MD PhD

Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Berlin, Germany

St. Johannes Hospital
Heinrich-Heine Universität
Duisburg, Germany
Carlo Aul, MD, PhD

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Freiburg, Germany
Michael Lübbert, MD, PhD

Universität Hamburg
Hamburg, Germany
Nicolaus Kröger, MD, PhD

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Dresden, Germany
Uwe Platzbecker, MD

University Children's Hospital
Freiburg, Germany
Charlotte Niemeyer, MD

University of Cologne
Cologne, Germany
Karl-Anton Kreuzer, MD

University Hospital Mannheim
Mannheim, Germany
Olaf Hopfer, MD
Wolf-Karsten Hofmann, MD, PhD



Unterstützt durch Fortbildungszuschüsse von Eisai, Celgene und Novartis.