

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
3.1 Vorbeugung	5
3.2 Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
5 Diagnose	6
5.1 Diagnose-Kriterien	6
5.2 Diagnostik	6
5.3 Klassifikation	7
5.4 Prognostische Faktoren	10
5.5 Differenzialdiagnosen	11
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.2 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und INT-1; IPSS-R VERY LOW, LOW und INT)	12
6.2.1 Therapieindikation Niedrigrisiko	12
6.2.2 Supportive Therapie	13
6.2.3 Eisenchelatoren	13
6.2.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	14
6.2.5 Immunmodulatorische Substanzen	15
6.2.6 Immunsuppressive Therapie	15
6.3 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und HIGH; IPSS-R HIGH und VERY-HIGH)	16
6.3.1 Therapieindikation	16
6.3.2 Intensive Chemotherapie	16
6.3.3 Epigenetische Therapie	17
6.3.4 Nicht-intensive Chemotherapie	17
6.3.5 Allogene Stammzelltransplantation	18
7 Rehabilitation	18
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	18
9 Literatur	18
11 Therapieprotokolle	20

13 Zulassungsstatus	20
14 Links.....	20
15 Anschriften der Verfasser	20
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

ICD-10: D46.-

Stand: Juni 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Wolf-Karsten Hofmann, Uwe Platzbecker, Katharina Götze, Reinhard Stauder, Jakob Passweg, Ulrich Germing

1 Zusammenfassung

Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zyto-histo-morphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risiko-Scores wie der IPSS und der IPSS-R erlauben eine Abschätzung der Prognose der Patienten hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML). Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Patienten einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Patienten dar. Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf den Patienten individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Das kurative Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation stellt trotz vielfältiger Weiterentwicklungen und Erfolgen im Transplantationsbereich bei Patienten im Alter über 70 Jahre nur für eine Minderheit der Patienten eine praktische Therapieoption dar. Therapiegrundlage ist die supportive Therapie vor allem mit Gabe von Erythropoetin, Erythrozytenkonzentraten und ggf. notwendig werdender Eisenchelation. Für Patienten mit fortgeschrittenem MDS, welche für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, stellt Azacitidin eine wirksame und verträgliche Therapie dar, die ambulant durchführbar ist. Da es in der Therapie des MDS nur wenige etablierte Medikamente gibt, stehen vielen Patienten potentiell wirksame Substanzen nur im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind klonale Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind. Therapieassoziierte MDS (ca. 10 %) können nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie auftreten, in ca. 90 % der Fälle läßt sich eine Noxe nicht sicher nachweisen. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi- oder Panzytopenie. Das Knochenmark ist oft normo- oder hyperzellulär, in ca. 10 % der Fälle hypozellulär. Diagnostisch wegweisend sind Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen. Mindestens 10 % der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann.

2.2 Epidemiologie

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [1]. Im Alter über 70 steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der MDS stellt einen komplexen Vorgang dar, bei dem eine schrittweise Akkumulation von genomischen Schäden wie chromosomaler Aberrationen, DNA Punktmutationen und epigenetischer Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen als ursächlich angenommen wird. Es wird vermutet, dass dies im Verlauf zu einer Selektion von malignen Stammzellen führt, die das Knochenmark mit ihren Progenitorzellen zunehmend klonal besiedeln und die gesunde Hämatopoese dabei verdrängen. Im letzten Jahrzehnt wurden durch die Verfügbarkeit von molekularen Hochdurchsatzmethoden zahlreiche neue molekulare Läsionen identifiziert, die bei MDS rekurrent aber nicht exklusiv vorkommen. Hier handelt es sich neben zahlreichen chromosomalen Veränderungen hauptsächlich um Punktmutationen in Genen des Splicingapparats (z.B. SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1), Regulatoren epigenetischer Modifikationen (z.B. DNMT3A, TET2, ASXL1, IDH1/2, EZH2) und von Transkriptionsfaktoren (z.B. RUNX1, TP53, ETV6, NPM1, CEBPalpha, GATA2) [2]. In ca. 90% aller MDS Patienten lässt sich mindestens eine der bislang bekannten rekurrenten Mutationen nachweisen.

Neben einer Pathogenese, die auf dem Erwerb somatischer Mutationen im hämatopoetischen Kompartiment basiert, ist in den letzten Jahren auch zunehmend die Knochenmarkmikroumgebung (Nische) in den Fokus gerückt. Initiale experimentelle Arbeiten konnten zeigen, dass alleine genetische Schäden im Bereich des Knochenmarkstromas ausreichend sein können, einen MDS Phänotyp zu erzeugen. In Xenotransplantationsversuchen von primären MDS Zellen in immundefiziente Mausmodelle konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass hämatopoetische Zellen aus MDS Patienten auf die Unterstützung des Knochenmarkstromas zur Aufrechterhaltung der Erkrankung angewiesen sind. Hierbei übt die erkrankte MDS-Hämatopoese offenbar einen instruktiven Effekt auf die Knochenmarksnische aus, die wiederum günstige Wachstumsbedingungen für die MDS Zellen schafft [3].

Weitere pathogenetische Aspekte von MDS sind gestörte bzw. erhöhte Apoptoseeigung von ausreifenden Progenitorzellen und immunmodulatorische Prozesse. In Zusammenarbeit mit einer veränderten Mikroumgebung kann dies zu erhöhter Vulnerabilität der myeloischen Progenitorzellen für Apoptose führen. Apoptose kann auch durch intrinsische Faktoren, wie BCL2-ähnliche Proteine, nach Depolarisation der Mitochondrienmembran aufgrund von Eisenretention in Ringsideroblasten ausgelöst werden. Zum anderen können externe Stimuli, wie Stresssignale (Tumor Nekrose Faktor, Fas) oder myelosuppressive Zytokine (z.B. *Transforming growth factor beta*) den programmierten Zelltod auslösen. Hierbei scheinen intrinsische Signale die Rolle von klonalen chromosomalen Veränderungen, Genmutationen, oder epigenetischen Veränderungen wider zu spiegeln. Extrinsische Signale sind dabei mit Veränderungen des Immunsystems und des Mikromilieus der Zellen assoziiert. Dies manifestiert sich letztendlich in einer ineffektiven Hämatopoese im Knochenmark mit entsprechenden Zytopenien im peripheren Blut, trotz eines hyperzellulären Knochenmarks.

2.4 Risikofaktoren

Mehrere Einzelfaktoren, die allein oder in Kombination die Entwicklung eines MDS begünstigen sollen, sind bekannt und werden im Folgenden kurz beschrieben. Ätiologisch werden primäre Formen der MDS von den therapieassoziierten Formen unterschieden.

Bei den sekundären Erkrankungen treten die Veränderungen der Blutbildung bei Patienten nach vorangegangener Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie auf. Insbesondere die Behandlung mit Alkylantien in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie (z. B. bei Lymphomen) ist mit dem Risiko des Auftretens eines MDS als Zweitneoplasie verbunden. Die Latenzzeit für das Auftreten eines MDS beträgt in diesen Fällen durchschnittlich 2-6 Jahre.

Eine besondere Form des MDS ist die Erkrankung nach langjähriger Exposition der Betroffenen gegenüber benzolhaltigen Stoffen oder anderen organischen Lösungsmitteln. Als typische Berufsgruppen sind ehemalige Tankstellenbedienstete, Maler und Lackierer sowie Bedienstete von Flughäfen (Betankung von Flugzeugen mit Kerosin) betroffen. Voraussetzung für die Anerkennung als Berufskrankheit ist in diesen Fällen eine langandauernde (i. d. R. 10-20 Jahre) Exposition gegenüber den genannten Chemikalien.

Im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Leukämien nach Strahlenbelastung (Atombombenabwürfe in Japan 1945, Reaktorunfall in Tschernobyl 1986) wurden auch vermehrt myelodysplastische Erkrankungen, die im Verlauf schnell in eine akute Leukämie übergingen, beobachtet. Diese Erfahrungen lassen vermuten, daß eine hohe radioaktive Strahlenbelastung Veränderungen in der Hämatopoese bewirkt, die zur Entwicklung eines MDS führen können.

Erkrankungen, die ohne Hinweise auf die dargestellten Faktoren auftreten, werden als primäre MDS bezeichnet.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Durch die fehlenden eindeutigen Zusammenhänge zwischen bestimmten pathogenen Noxen und der Erkrankung des MDS sind keine wirksamen Vorbeugemaßnahmen empfohlen. Die Einhaltung arbeitsschutzrechtlicher Bestimmungen beim Umgang mit Chemikalien und radioaktiver Strahlung können als Teil einer Primär-Prophylaxe gesehen werden.

3.2 Früherkennung

Die Diskussion über den zeitlichen Verlauf des Auftretens von krankheitsbestimmenden molekularen Veränderungen (z. B. Mutationen in Genen, die signifikant mit dem Auftreten eines MDS korreliert sind und teilweise prognostische Bedeutung haben) wird im Moment intensiv ohne konkreten Einfluß auf mögliche Früherkennungsmerkmale geführt. Dabei sind Entitäten wie „Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential“ (CHIP), bei denen bei gesunden älteren Individuen MDS-typische molekulare Veränderungen beschrieben worden sind, möglicherweise der Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene [4]. Allerdings beträgt die jährliche MDS-Rate bei Personen mit CHIP nur 0,5-1%.

4 Klinisches Bild

Die häufigste Erstmanifestation eines MDS ist die Anämie (in ca. 70-80 %), die häufig bei einer Routineuntersuchung (Blutbildkontrolle vor geplanter Operation, Kontrolle beim Hausarzt) auffällt. Die Anämie führt bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität und des Performance Status und macht oft die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Bei einem Teil der Patienten zeigen sich die typischen Symptome der Anämie wie Dyspnoe, insbesondere bei Belastung, allgemeine körperliche Schwäche, Herzrasen und Kopfschmerzen. Symptome einer Herz- oder cerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung können verstärkt werden. Wenn sich die Anämie rasch entwickelt, kann es zu Sehstörungen bzw. Verwirrungszuständen kommen. Zu den klinischen Befunden gehören die Blässe der Schleimhäute (Hämoglobin (Hb) meist unter 10 g/dl) und des Nagelbettes (Hb meist

unter 8 g/dl). Nicht selten werden unspezifische Beschwerden wie Appetitlosigkeit und gastrointestinale Beschwerden (Fatigue) geschildert, das Ausmaß dieser Beschwerden korreliert allerdings oft nicht mit dem Hb-Wert.

Etwa jeder dritte Patient berichtet bei Erstdiagnose eines MDS von wiederkehrenden Infektionen, besonders des Bronchialsystems oder der Haut, bedingt durch die Neutropenie bzw. die Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten.

Trotz eines Anteils von etwa 50 % der Patienten, die bei Erstdiagnose eine Thrombozytopenie aufweisen, sind initiale Blutungskomplikationen selten. Man beobachtet dann Petechien, Zahnfleischbluten oder Hämatome nach Bagateltraumen. Bei 10 % der MDS-Patienten manifestiert sich die Erkrankung mit einer schweren Blutung, zum Beispiel des Gastrointestinaltraktes, im Bereich der ableitenden Harnwege, in der Retina oder im Zentralnervensystem.

Selten ist das MDS mit Hautsymptomen verbunden, dann insbesondere mit einer akuten neutrophilen Dermatitis (Sweet-Syndrom). Bei CMML werden gelegentlich Hautinfiltrationen durch myelomonozytäre Zellen gesehen. Auto-immunologische Manifestationen wie eine Arthritis, Osteochondritis oder eine Vaskulitis (Sweet-Syndrom) finden sich in einem kleineren Teil der MDS-Patienten, häufiger bei CMML-Patienten und deuten auf mögliche Autoimmunphänomene hin.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Zur MDS-Diagnostik gehören nach Ausschluß zahlreicher Differentialdiagnosen (siehe Kapitel 5.5, siehe [Tabelle 8](#)) die Anfertigung eines Blutbildes, Differentialblutbildes und eine Knochenmarkuntersuchung (siehe Kapitel 5.2, siehe [Tabelle 1](#)).

5.2 Diagnostik

Die erforderliche Diagnostik ist in [Tabelle 1](#) dargestellt. Im Mittelpunkt steht die Zytomorphologie des Blutes und des Knochenmarkes einschließlich Eisenfärbung, idealerweise auch Peroxidase-, PAS- und Esterasefärbung, um Dysplasiezeichen zu identifizieren und den Anteil monozytärer Zellen und den Anteil der Ringsideroblasten zu ermitteln. Zytomorphologisch sollte zudem eine möglichst exakte Bestimmung des peripheren und medullären Blastenanteils erfolgen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des IPSS-R [5] ist eine exakte Angabe des medullären Blastenanteils unter prognostischen Gesichtspunkten nötig (0-2 % vs. 3-4 % vs. 5-10 % vs. 11-19 %). Obligat ist außerdem die Festlegung, ob die Dysplasiezeichen nur eine Zellreihe betreffen oder 2 oder 3 Zellreihen beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieser Parameter kann dann eine Klassifizierung in eine der WHO-Typen vorgenommen werden (siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 4](#)) [6, 7]. Neben der Zytologie ist auch die Histologie von Bedeutung, weil sie den Organisationsgrad der Hämatopoese im Sinne der Knochenmarksarchitektur und die Fibrose beurteilen lässt.

Tabelle 1: Diagnostik

Peripheres Blut	Knochenmark
Blutbild	Zytologie mit Eisen- und Esterasefärbung
Retikulozyten	Zytogenetik, ggf. mit FISH (Chromosomen 5, 7, 8) (siehe Tabelle 3)
Differentialblutbild	Histologie
LDH	Immunphänotypisierung

Peripheres Blut	Knochenmark
Ferritin	Mutationen: SF3B1, JAK-2, Calreticulin, TET-2, CBL, KITD816
Erythropoetin	
Folsäure	
Vitamin B12	
Ggf. HLA-Typisierung	

Einen zunehmenden Stellenwert erlangt die Immunphänotypisierung als Hilfsmittel zum Abschätzen des Blastenanteils und zur Darstellung von Dysplasiezeichen. Allerdings darf die Validität dieser Methode in der Routine nicht überschätzt werden.

Eine Vielzahl von molekularen Markern (eine aktuelle und klinisch relevante Auswahl an Markern ist in [Tabelle 5](#) dargestellt) erlauben inzwischen, die Diagnose eines MDS (versus PMF, z. B. JAK2, CALR, MPL) zu unterstützen bzw. die Prognose (in Ergänzung zu den etablierten klinischen und zytogenetischen Parametern) zu bestimmen. Insbesondere bei Patienten mit normalem Karyotyp können zusätzliche molekulare Analysen (häufigste ungünstigste Veränderungen sind ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2) hilfreich sein, wenn daraus zum einen der klonale Charakter der Erkrankung gezeigt werden kann und wenn zum anderen eine therapeutische Konsequenz daraus resultiert [6]. Die Bestimmung von LDH, Ferritin und endogenem Erythropoetinspiegel komplettiert die Basisdiagnostik.

5.3 Klassifikation

Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt: Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20 %. Der aktuell gültige Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Patienten mit bis zu 30 % Blasten. Erforderlich aus diagnostischen, aber auch prognostischen und therapeutischen Erwägungen ist eine Chromosomenanalyse.

In der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2016 sind neben neuen Termini (RCUD = MDS-SLD, MDS mit single lineage dysplasia, RCMD = MDS-MLD, MDS mit multilineage dysplasia, RAEB = MDS-EB, MDS mit excess blasts) drei wesentliche Änderungen vollzogen worden: 1) Die Gruppe der multilineär dysplastischen MDS ohne Blastenvermehrung aber Ringsideroblasten und/oder SF3B1 Mutation ist wieder als eigenständige Entität definiert worden (ehemals RCMD-RS). 2) Die Gruppe der MDS del(5q) ist erweitert worden um jene Patienten, die neben der del(5q) auch eine einzelne weitere chromosomale Aberration haben. Nur Patienten mit einer Zusatzanomalie von Chromosom 7 werden weiterhin nicht in der Gruppe der MDS del(5q) geführt. 3) Die Gruppe der CMML wird nun entsprechend dem peripheren und medullären Blastenanteil in 3 Gruppen unterteilt (siehe [Tabelle 4](#)). Zudem sind Definitionen der Zytopenien exakter beschrieben (siehe [Tabelle 2](#)).

Tabelle 2: WHO-Klassifikation (2016) myelodysplastischer Syndrome

Kategorie	Dysplastische Reihen	Zytopenien	Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen)	Blasten im Knochenmark (BM) und peripherem Blut (PB)	Karyotyp (konventionelle Bänderung)
MDS mit Einlinien-dysplasie	1	1 or 2	<15 % / <5 % ¹	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	Alle, außer del(5q) +/- 1 andere non-chr 7 Aberration

Kategorie	Dysplastische Reihen	Zytopenien	Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen)	Blasten im Knochenmark (BM) und peripherem Blut (PB)	Karyotyp (konventionelle Bänderung)
MDS mit Mehrliniendysplasie	2 or 3	1-3	<15 % / <5 % ¹	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	Alle, außer del(5q) +/- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS mit Ringsideroblasten					
MDS mit Ringsideroblasten und Einliniendysplasie	1	1 or 2	≥15 % / ≥5 % ¹	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	Alle, außer del(5q) +/- 1 andere non-chr 7 Aberration 5q
MDS mit Ringsideroblasten und Mehrliniendysplasie	2 or 3	1-3	≥15 % / ≥5 % ¹	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	Alle, außer del(5q) +/- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS mit del(5q)	1-3	1-3	Irrelevant	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	del(5q) isoliert oder mit 1 anderen non chr 7 Aberration
MDS mit Blastenexzess					
MDS mit Blastenexzess (1)	0-3	1-3	Irrelevant	BM 5-9 % oder PB 2-4 %, keine Auer Stäbchen	irrelevant
MDS mit Blastenexzess (2)	0-3	1-3	Irrelevant	BM 10-19 % oder PB 5-19 % or Auer rods	Irrelevant
MDS, unklassifizierbar					
mit 1 % peripheren Blasten	1-3	1-3	Irrelevant	BM <5 %, PB=1 %, keine Auer Stäbchen	Irrelevant
Mit Einliniendysplasie und Panzytopenie	1	3	Irrelevant	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	Alle, außer del(5q) +/- 1 andere Nicht-Chr. 7 Aberration
Auf der Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen	0	1-3	<15 % ³	BM <5 %, PB <1 %, keine Auer Stäbchen	MDS-definierende Abnormalität

Legende:

¹ falls SF3B1 mutiert;

² 1 % periphere Blasten müssen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten beurteilt werden;

³ Fälle mit ≥15 % Ringsideroblasten haben definitionsgemäß eine signifikante Dyserythropoese und sind daher MDS mit Ringsideroblasten und Einliniendysplasie

Tabelle 3: Typische chromosomale Aberrationen und ihre Häufigkeit bei MDS

Abnormalität	MDS	t-MDS
Unbalanziert		
+8*	10%	
-7 or del(7q)	10 %	50%
del(5q)/5q loss	10%	40%
del(20q)*	5-8 %	

Abnormalität	MDS	t-MDS
-Y*	5 %	
i(17q) or t(17p)	3-5 %	25-30 %
-13 or del(13q)	3 %	
del(11q)	3%	
del(12p) or t(12p)	3%	
del(9q)	1-2 %	
idic(X)(q13)	1-2 %	
Balanziert		
t(11;16)(q23.3;p13.3)	3%	
t(3;21)(q26.2;q22.1)	2%	
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

Legende:

* +8, del(20q), oder-Y als isolierte Anomalie bei Fehlen von morphologischen MDS-Kriterien wird nicht als definitives Diagnosekriterium für MDS betrachtet. Bei persistierender Zytopenie unklarer Ursache sind die anderen Anomalien (siehe Tabelle 3) als diagnostisch für MDS zu betrachten, auch wenn die morphologischen MDS-Kriterien nicht eindeutig sind.

Tabelle 4: WHO-Klassifikation (2016) myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien (ohne Juvenile Myelomonozytäre Leukämie - JMML)

Typ	Blut	Knochenmark
Chronische Myelomonozytäre Leukämie I (CMML 0)	<ul style="list-style-type: none"> <2 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/μl, Monozyten >10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen 	<ul style="list-style-type: none"> <5 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFRA oder B, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische Myelomonozytäre Leukämie I (CMML I)	<ul style="list-style-type: none"> 2-4 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/μl, Monozyten >10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen 	<ul style="list-style-type: none"> 5-9 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFRA oder B, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische Myelomonozytäre Leukämie II (CMML II)	<ul style="list-style-type: none"> 5-19 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten >1000/μl Auerstäbchen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> 10-19 % Blasten, Dysplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich kein BCR-ABL, PDGFRA oder B, FGFR1, PCM1-JAK2
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	<ul style="list-style-type: none"> ≤1 % Blasten Zytopenie(n), Thrombozyten >450.000/μl, 	<ul style="list-style-type: none"> <5 % Blasten, >15 % Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, Dyplasien in >10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK-2 und/oder SF3B1 Mutationen
Atypische Chronisch Myeloische Leukämie (aCML)	<ul style="list-style-type: none"> Leukozytose durch Vermehrung von Neutrophilen, Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten, die zusammen mindestens 10% der Leukozyten ausmachen, Dysgranulopoese, Basophile < 2%, keine oder geringe Vermehrung der Monozyten (< 10% der Leukozyten) 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperzelluläres Knochenmark mit granulozytärer Proliferation mit granulozytärer Dysplasie mit oder ohne Dyserythropoese, -megakaryopoese, < 20% Blasten im pB und KM, PDGFRA-, PDGFRB-, FGFR1-Rearrangements und PCM1-JAK2 nicht nachweisbar,

Typ	Blut	Knochenmark
		<ul style="list-style-type: none"> WHO-Kriterien für BCR-ABL+ CML, PMF, PV oder ET nicht erfüllt
MDS/MPN, nicht näher klassifizierbar (MDS/MPN-U)		

Tabelle 5: Molekulargenetik

Funktion	Mutation	Prognose	Frequenz
Splicing	SF3B1	gut	15-30 %
	SRSF2	schlecht	5-10 %
	U2AF1	schlecht	5-10 %
	ZRSR2	-	5 %
Methylierung	DNMT3A	schlecht	5-10 %
	TET2	-	15-25 %
Methylierung/ Histon-Modifikation	IDH1/ IDH2	-	4-5 %
Histon-Modifikation	ASXL1	schlecht	10-20 %
	EZH2	schlecht	3-7 %
Transkriptionsfaktor	RUNX1	schlecht	5-10 %
	TP53	schlecht	5-10 %
	BCOR	schlecht	5-6 %
	ETV6	schlecht	3 %
Signaltransduktion	NRAS/KRAS	schlecht	5-10 %

5.4 Prognostische Faktoren

Zur Abschätzung der Prognose können neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter herangezogen werden. Die wichtigsten zusätzlichen Prognoseparameter sind der medulläre Blastenanteil und zytogenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und LDH. Es stehen zwei wichtige validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können (IPSS, IPSS-R) (siehe [Tabelle 6](#) und [Tabelle 7](#)) [5, 7, 8, 9]; hierzu ist die Verfügbarkeit der zytogenetischen Analyse von hämatopoetischen Progenitorzellen (Knochenmark) des Patienten erforderlich. Mithilfe dieser Prognosescores werden die Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, wodurch die Therapieplanung unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten wesentlich beeinflusst wird. Die aktuelle Version des Internationalen Prognose Scoring Systems (IPSS-R) [5] berücksichtigt wie der ursprüngliche IPSS als entscheidende Parameter den Einfluß der Zytopenien, der chromosomalen Veränderungen sowie den Gehalt an Knochenmarkblasten. Im Vergleich zum IPSS erweitert der IPSS-R die Anzahl der zytogenetischen Kategorien [10], modifiziert die Gewichtung des Anteils der Knochenmarkblasten und geht detaillierter auf die Ausprägung der Zytopenien ein.

Patienten, die der Risikogruppe „intermediate-2 oder high“ nach IPSS zugeordnet werden, haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1-2 Jahren. Patienten der „intermediate-1 oder low“-Risikogruppen haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-5 Jahren.

Tabelle 6: Definition des IPSS (International Prognostic Scoring System)

Score-Punkte					
	0	0,5	1	1,5	2
Med. Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	21-29
Karyotyp*	günstig	interm.	schlecht	-	-
Zahl der Zytopenien**	0/1	2/3	-	-	-
Risiko-Score			Punkte		
Low-risk			0		
Intermediate-I risk			0,5-1		
Intermediate-II risk			1,5-2		
High-risk			≥2,5		

Legende:

* *günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q). schlecht: komplex (≥ 3 Anomalien) oder Aberrationen auf Chromosom 7. intermediär: andere.*

** *Hämoglobin <10 g/dl, Neutrophile <1,8 /nl, Thrombozyten <100 /nl.*

Tabelle 7: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

Score-Punkte							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombos (/nl)	≥100	-	50-<100	<50	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-
Risiko-Score				Punkte			
Very Low risk:				≤1,5			
Low risk:				2-3			
Intermediate risk				3,5-4,5			
High risk				5-6			
Very High-risk				>6			

Legende:

A: *Sehr gut (-Y, del(11q))*

B: *Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7)*

C: *Intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone)*

D: *Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen))*

E: *Sehr schlecht (komplex >3 Aberrationen)*

5.5 Differenzialdiagnosen

Tabelle 8: Differenzialdiagnosen der MDS

Differentialdiagnose	Diagnostisches Verfahren
Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell-Aplasia (PRCA)	Histologie, Zytologie
Toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR, etc.)	Anamnese

Differentialdiagnose	Diagnostisches Verfahren
Reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, HIV, chronische Infekte, Tbc, Autoimmunerkrankungen, etc.)	Zytologie, Anamnese, Labor
Monozytose anderer Genese	Anamnese, Labor
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Immunphänotypisierung
Immunthrombozytopenie	Zytologie, Anamnese, Verlauf
Megaloblastäre Anämien	Vitamin B ₁₂ -/Folsäurespiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese/Klinik/Splenomegalie
Akute Leukämien (speziell Erythroleukämie, FAB-M6)	Zytologie
Myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, OMF)	Histologie, Zytogenetik, Molekularbiologie
Haarzellenleukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung, ggf. Molekulargenetik
Kongenitale dyserythropoietische Anämien (selten)	Molekularbiologie

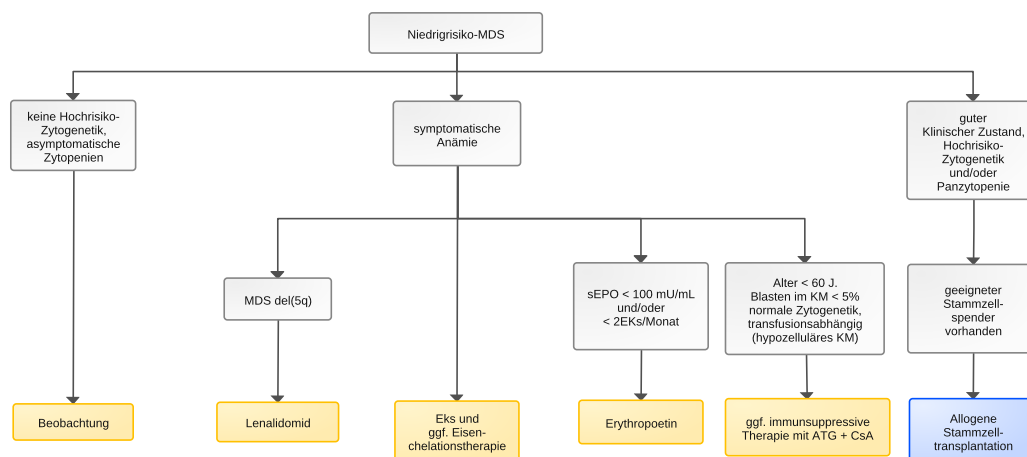
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Algorithmen für die Therapie von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom siehe [Abbildung 1](#) und [Abbildung 3](#). Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden.

6.2 Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und INT-1; IPSS-R VERY LOW, LOW und INT)

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)



6.2.1 Therapieindikation Niedrigrisiko

In Abhängigkeit vom Alter und von Begleiterkrankungen ist bei vielen MDS-Patienten aufgrund der geringgradigen Zytopenie zunächst eine „watch and wait“-Strategie ausreichend. Bei einem wesentlichen Teil der Patienten stellt jedoch die Anämie die häufigste Indikation zum Therapiebeginn dar. Eine Anämie führt vor allem bei älteren Patienten zu Fatigue, zu erhöhter Sturzgefährdung mit Frakturgefahr, zu verminderter Kognition und Lebensqualität sowie zu einem verkürzten Überleben.

Wenn ein MDS-Patient therapiebedürftig ist, bildet die Basis einer jeglichen Behandlung eine gute supportive Therapie, die sowohl Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika sowie die suffiziente Behandlung von Begleiterkrankungen einschließt.

Die Indikation für eine krankheitsspezifische Therapie wird in Abhängigkeit von Erkrankungsstadium, Alter und klinischem Zustand des Patienten getroffen. Für die meisten Patienten steht die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen. In den Empfehlungen des europäischen Kompetenznetzwerkes für Leukämien sind die Therapiestrategien bei Patienten mit MDS in Abhängigkeit von der Risikoeinordnung zusammengefasst [11].

Die einzige kurative Therapieoption stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. In der Regel ist diese Therapieform den Patienten mit Hochrisiko-MDS vorbehalten, allerdings sollte die Indikation zur allogenen Transplantation auch bei jüngeren Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko und schwerer Zytopenie, vor allem Thrombozytopenie mit Versagen auf Erstlinientherapie und/oder zytogenetischen bzw. molekularen Markern mit Hinweis auf eine schlechte Prognose (z. B. TP53, ASXL1) gestellt werden.

6.2.2 Supportive Therapie

Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (nicht in Abhängigkeit vom Hb-Wert; Ausnahme: Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollten mit dem Hb-Wert über 10 g/dl gehalten werden).

Klinisch signifikante Blutungen sind vor allem ab einem Schwellenwert von < 10 /nl Thrombozyten zu erwarten. Die Substitution von Thrombozytenkonzentraten sollte jedoch, wenn möglich, nicht prophylaktisch erfolgen (Ausnahme: Fieber, schwere Infektion) sondern nur im Falle von klinischen Blutungszeichen (Gefahr der Allo-Immunsierung). Dabei muß in jedem Fall die Therapieentscheidung individuell an die Gegebenheiten des Patienten und der versorgenden Einrichtung (Praxis, Spezialambulanz mit Notfallversorgung etc.) angepasst werden. Eine Therapie mit Tranexamsäure kann im Falle von schweren Thrombozytopenien die Blutungssymptome lindern.

Die Anwendung von Antibiotika im Falle von Infektionen (auch Bagatell-Infektionen) sollte großzügig erfolgen, insbesondere bei neutropenen Patienten. Eine regelmäßige Antibiotika-Prophylaxe ist nicht empfohlen (bisher keine eindeutigen Daten für einen Nutzen hinsichtlich der Anzahl und Schwere von Infektionen bei Patienten mit MDS). Allerdings sollte der allgemeinen Empfehlung der Impfung gegen Pneumokokken (STIKO-Empfehlung ab dem 65. Lebensjahr) und für die Gripeschutzimpfung entsprochen werden.

Die adäquate Behandlung von Begleiterkrankungen (Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen etc.) ist wichtiger Bestandteil der Gesamttherapie.

6.2.3 Eisenchelatoren

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen Serumferritinspiegel von >1000 ng/ml haben, eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erwogen werden (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad D) [12, 13, 14]. Besonderen Stellenwert hat die Eisenchelation vor einer allogenen Stammzelltransplantation und wird dort bis zum Beginn der Konditionierung empfohlen [15]. Prospektive randomisierte Studien hinsichtlich der Effektivität und dem Einfluß auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit MDS werden zur

Zeit durchgeführt. Die Ergebnisse sind allerdings wegen der langen Nachbeobachtungszeit erst in einigen Jahren zu erwarten. Zur Zeit wird ein positiver Effekt der Eisenchelation auf die Hämatopoese (Verbesserung der Erythropoese, aber auch Thrombopoese) durch die Verminderung des negativen Einflusses der freien Sauerstoffradikale auf proliferierende hämatopoetische Zellen sowohl in-vitro als auch im Zusammenhang mit klinischen Studien geprüft.

6.2.4 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

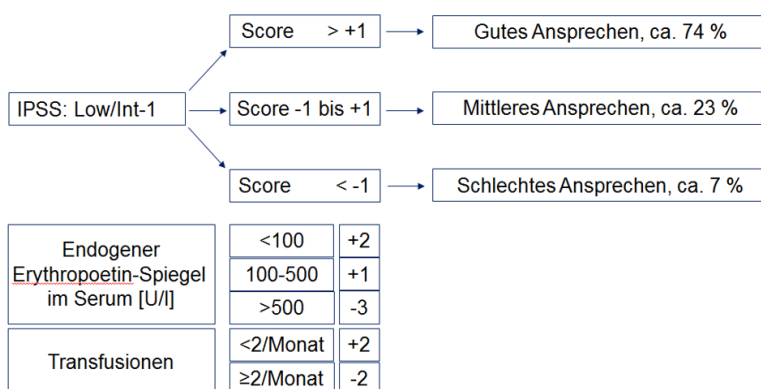
Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40 000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 60 000 IE/Woche, einmal pro Woche); Verzögerungserthropoetin: 300 µg wöchentlich bzw. 500 µg zweiwöchentlich subkutan) muss in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [16] erfolgen (Abbildung 2)*. Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 µg G-CSF s. c. 2-3 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von Erythropoetin zu modulieren, nicht, um die Leukozyten anzuheben – s. o.) kann die Wirkung von Erythropoetin, insbesondere bei Patienten mit RARS, die sonst häufig refraktär auf eine alleinige Erythropoetin-Behandlung sind, verbessern.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

- Erythropoetinspiegel <100 (500) IE/ml
- geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen)
- IPSS LOW/INT-1 MDS

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Patienten erreicht werden (siehe Abbildung 2, Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A) [16, 17]. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden.

Abbildung 2: Modifizierter Score der Nordic MDS-Group



Legende:

*ERYPO FS ist in Deutschland das einzige zugelassene Erythropoetin.

Der Score der Nordic MDS-Group berücksichtigt die Transfusionsfrequenz mit weniger als 2 Erythrozytenkonzentraten pro Monat (Score-Wert +2) und 2 oder mehr Erythrozytenkonzentraten pro Monat (Score-Wert -2) sowie die Höhe des endogenen Erythropoetin-Spiegels. Je nach Höhe des endogenen Erythropoetin-Spiegels wird ein Score-Wert von -3 bis +2 vergeben. Die Addition des Score-Wertes für die Transfusionsfrequenz und des Score-Wertes für den endogenen Erythropoetin-Spiegel ergibt den Wert, der mit der Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (Erythropoetin ± Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) korreliert [16].

Für den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) existieren bis heute keine Daten aus vollpublizierten prospektiv randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz beim MDS (von Ausnahmen abgesehen – siehe unten) rechtfertigen. Die Behandlung mit G-CSF kann lediglich zu einem transienten Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten führen. Als Ausnahme ist nur die interventionelle G-CSF-Gabe bei wiederholten komplizierten Infektionen bei schwerer Neutropenie akzeptiert (Evidenzstärke III, Empfehlungsgrad C).

Die Verfügbarkeit von thrombopoetischen Wachstumsfaktoren (Romiplostim, Eltrombopag) bietet die Möglichkeit, die schwere Thrombozytopenie bei Niedrigrisiko MDS-Patienten erfolgreich zu behandeln. Erste Ergebnisse aus Phase II-III Studien deuten darauf hin, dass bei 30-50 % der Patienten mit Thrombozytenwerten unter 50.000 / μ l eine signifikante Verbesserung der Thrombopoese verbunden mit einer geringeren Inzidenz von Blutungsereignissen erzielt werden kann (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad B) [18, 19].

6.2.5 Immunmodulatorische Substanzen

Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60 % der MDS-Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 und einer transfusionspflichtigen Anämie bei IPSS-Risiko „LOW“ bzw. „INT-1“ zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie bei einem Teil der Patienten zu einer zytogenetischen Remission (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A). Patienten mit nur einer Zusatzaberration (außer von Chromosom 7) sprechen ähnlich gut an.

Die minimale wirksame Dosis ist bis jetzt nicht definiert, basierend auf einer randomisierten Studie [20] führt eine Dosierung von 10 mg/Tag zu einer höheren Rate an zytogenetischen Remissionen und sollte - mit entsprechender Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl - zum Einsatz kommen. Sollte nach 4 Monaten keine Verbesserung der Transfusionspflichtigkeit eingetreten sein, sollte die Therapie beendet werden. Vor Beginn der Therapie sollte eine Bestimmung der TP53 Mutation durchgeführt werden. Patienten mit einer Mutation sollten regelmäßig im Rahmen von Knochenmarkpunktionen auf eine klonale Evolution überwacht werden. Die Effektivität von Lenalidomid bei Patienten mit MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5 ist gering. Die Behandlung dieser Patienten mit der Substanz sollte aufgrund dessen streng abgewogen werden (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B) [21].

6.2.6 Immunsuppressive Therapie

Die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (ähnlich zur Therapie der schweren aplastischen Anämie) beruht auf den positiven Erfahrungen bei einer Subgruppe von Patienten, die wie folgt charakterisiert sind:

- hypozelluläres Knochenmark
- MDS mit niedrigem Krankheitsrisiko (IPSS LOW und INT-1)
- geringe Transfusionsbedürftigkeit

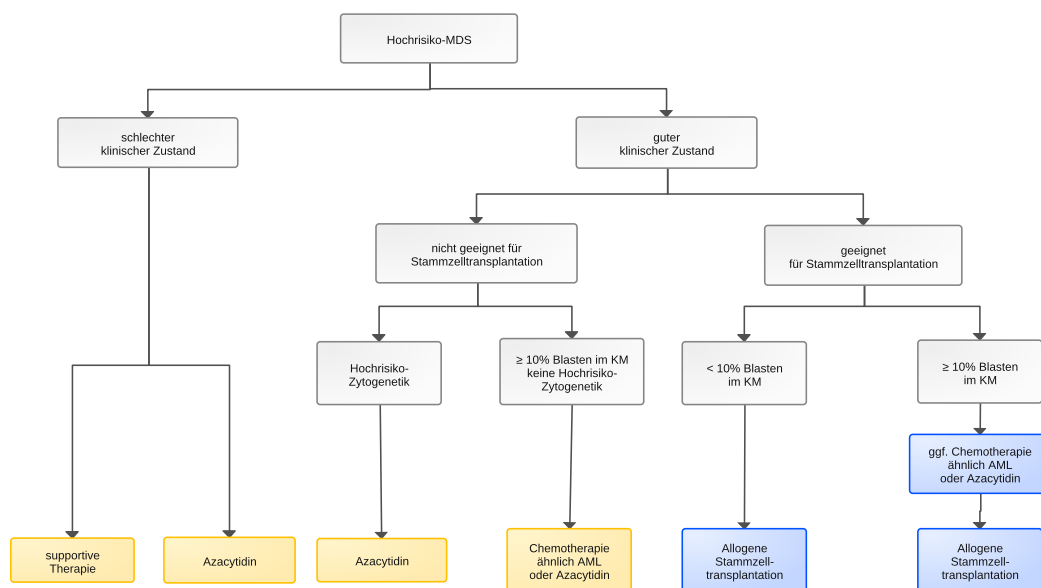
Etwa 30 % der Patienten, die mit Antithymozytenglobulin behandelt wurden, erreichen Transfusionsfreiheit., Gute prädiktive Parameter für ein Ansprechen konnten bisher nicht identifiziert werden. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung beim MDS ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum durchgeführt werden [22].

6.3 Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und HIGH; IPSS-R HIGH und VERY-HIGH)

Bei allen Patienten mit Hochrisiko-MDS sollte zunächst die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Patienten, die nicht für dieses Verfahren in Frage kommen, können eine Behandlung mit Azacitidin erhalten. Bei Progress und bei ausbleibendem Ansprechen nach 4-6 Zyklen sollten Patienten, wenn möglich, in laufende klinische Studien eingeschlossen werden.

Weitere Informationen sind über das Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“, das Düsseldorfer MDS-Register, das europäische MDS Studienbüro (EMSCO) sowie über die Koordinationszentrale des Deutschen MDS-Verbundprojektes zugänglich.

Abbildung 3: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Hochrisiko)



6.3.1 Therapieindikation

Da die Lebenserwartung der Hochrisikopatienten im Vergleich mit der altersentsprechenden Bevölkerung deutlich eingeschränkt ist, besteht prinzipiell die Indikation zu einer Therapie, die auf eine Verlängerung der Lebenszeit abzielt. Neben der supportiven Therapie sollte, abhängig vom Krankheitsrisiko und von den Begleiterkrankungen, ab Diagnosestellung eine Behandlungsoption für jeden einzelnen Patienten in Betracht gezogen werden.

6.3.2 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie, analog der Behandlung einer AML, ist keine etablierte Therapieoption für Hochrisiko-MDS-Patienten. Ob eine intensive Chemotherapie im Einzelfall sinnvoll ist (z. B. zur Remissionsinduktion vor geplanter allogener Stammzelltransplantation), kann nur individuell unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoverhältnisses entschieden werden. Sicher ist, dass Patienten mit ungünstigem Karotyp nicht von einer Induktionschemotherapie profitieren, sofern ihr nicht unmittelbar eine allogene Stammzelltransplantation folgt.

6.3.3 Epigenetische Therapie

Azacitidin ist ein Pyrimidin-Analogon, das anstelle von Cytosin in die DNA eingebaut wird. Diese Substanz hat eine direkte zytotoxische Wirkung auf proliferierende Zellen. Zusätzlich verhindert sie die Methylierung von CPG-Abschnitten (sog. CPG-Inseln) in der DNA, indem sie das Enzym DNA-Methyltransferase (DNMT) irreversibel bindet und damit hemmt.

Azacitidin ist in mehreren Phase II und randomisierten Phase III Studien geprüft worden. Eine Behandlung mit Azacitidin bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Supportivtherapie aufweisen [23, 24]. Dieser Vorteil drückt sich in beiden Studien in einem absoluten Unterschied im Gesamtüberleben von 6-9 Monaten aus, und war in der zweiten randomisierten Studie (AZA-001 Studie) mit der weitest-größeren Fallzahl auch statistisch signifikant. Die Behandlung mit Azacitidin war in dieser Studie gegenüber einer Standardtherapie mit alleiniger Supportivbehandlung oder mit niedrig dosiertem Cytarabin (low-dose Ara-C) oder intensiver anthrazyklin-basierter Chemotherapie in Bezug auf medianes Überleben, Transfusionsfreiheit und Verbesserung der peripheren Blutwerte überlegen.

Patienten mit MDS IPSS INT-2/HIGH und CMML mit $< 13.000 /\mu\text{l}$ Leukozyten (dysplastische Variante) können mit Azacitidin behandelt werden, wenn sie nicht für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen (Evidenzstärke Ib, Empfehlungsgrad A). Das Standardschema AZA-7 wird in der Dosierung von 75 mg/m^2 an 7 Tagen subkutan oder i.v. verabreicht. Die Zyklen werden in 28-tägigen Abständen wiederholt. Da der Effekt der epigenetischen Modulation erst langsam eintritt, sollten mindestens 4-6 Zyklen Azacitidin verabreicht werden, bevor eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen wird. Etwa die Hälfte der Patienten erreicht ein Ansprechen im Sinne einer Verbesserung der peripheren Blutwerte oder einer Remission im Knochenmark. Bei Ansprechen (mindestens Verbesserung der peripheren Blutwerte) sollte die Therapie bis zum Verlust des Ansprechens fortgeführt werden. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die ansprechen, auch von der Fortführung der Therapie profitieren.

Im Verlauf der Therapie kommt es oft zu einem Verlust des Ansprechens. Denkbar ist dann der Einsatz von Decitabin, einer weiteren demethylierenden Substanz, welche zwar in der Initialtherapie bei Patienten mit Hochrisiko-MDS in einer prospektiv randomisierten Studie keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielen konnte, allerdings bei Patienten, die auf die Behandlung mit Azacitidin nicht (mehr) ansprechen, Remissionen erreichen kann [25]. Patienten mit Resistenzentwicklung gegen Azacitidin sollten vorzugsweise in klinische Studien eingeschlossen werden. Die Kombination mit etablierten BCL2-Inhibitoren ist eine weitere Möglichkeit, Patienten nach Versagen einer demethylierenden Substanz erfolgreich zu behandeln und eine erneute hämatologische Remission zu induzieren. Auch dafür ist der Einschluß in klinische Studien notwendig [26].

6.3.4 Nicht-intensive Chemotherapie

Nicht-intensive Chemotherapie, wie niedrig dosiertes Cytarabin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Tag 1-14) oder niedrig dosiertes Melphalan (2 mg/d) wurde in der Vergangenheit in Ermangelung besserer Alternativen bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS eingesetzt bzw. in kleinen, zumeist Phase II Studien, geprüft. Mit der Verfügbarkeit demethylierender Substanzen rückt in Zukunft die Bedeutung nicht intensiver Chemotherapie zur primären Therapie des Hochrisiko-MDS in den Hintergrund. Dennoch kann eine solche Behandlung nach Ausschöpfung anderer Optionen, wie der epigenetischen Therapie, durchaus im Einzelfall eine sinnvolle Alternative darstellen (Evidenzstärke IIa, Empfehlungsgrad B), insbesondere, wenn eine Zytoreduktion aufgrund hoher Leukozytenzahlen im Blut erforderlich ist.

6.3.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt das bisher einzige potentiell kurative Verfahren in der Behandlung der MDS dar. Mit der Verbesserung supportiver Maßnahmen bzw. einer Reduktion der Intensität der Konditionierung ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die Indikation auch auf Patienten im Alter von über 70 Jahren zu erweitern. Trotzdem bleibt dieses Verfahren immer ein individuelles Vorgehen, insbesondere bei Patienten >65 Jahre. Jeder geeignete MDS-Patient sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Evidenzstärke IV, Empfehlungsgrad D) [27].

7 Rehabilitation

Eine spezielle Rehabilitationsmaßnahme ist in der Regel jüngeren Patienten mit MDS, welche eine intensive oder kurative Therapie (allogene Stammzelltransplantation) erhalten haben, vorbehalten. Bei den meisten anderen Patienten ist von einer chronischen Erkrankung mit therapeutischem Schwerpunkt auf den beschriebenen supportiven Maßnahmen auszugehen, siehe Kapitel 6.2.2

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Neben der regelmäßigen Blutbildkontrolle ist die zusätzliche Knochenmark-Untersuchung bei Verdacht auf Progression (signifikante Veränderungen der Hämatopoese) bzw. vor geplanter kurativer Therapie empfohlen. Die regelmäßige (jährliche) Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung (in der Regel nur mit Knochenmarkaspiration) wird aktuell mit dem Vorteil der frühen Erkennung z. B. einer klonalen Evolution aber auch mit dem Nachteil der (geringen) Belastung für den Patienten kontrovers diskutiert. Im Rahmen von klinischen Studien und an MDS-Zentren ist die regelmäßige Verlaufskontrolle des Knochenmarkbefundes erforderlich.

9 Literatur

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35:1591-1596, 2011. DOI: [10.1016/j.leukres.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006)
2. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al.: Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28:241-247, 2014. DOI: [10.1038/leu.2013.336](https://doi.org/10.1038/leu.2013.336)
3. Medyouf H, Mossner M, Jann JC et al.: Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *CellStemCell* 14: 824-837, 2014. DOI: [10.1016/j.stem.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.014)
4. Stauder R, Valent P, Theurl I: Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 131:505-514, 2018. DOI: [10.1182/blood-2017-07-746446](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446)
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465, 2012. DOI: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489)
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: WHO The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
7. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 364:2496-2506, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1013343](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013343)

8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89:2079-2088, 1997. [PMID:9058730](#)
9. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M et al.: Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 19:2223-2231, 2005. [DOI:10.1038/sj.leu.2403963](#)
10. Schanz J, Tüchler H, Solé F et al.: New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30:820-829, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.35.6394](#)
11. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122:2943-2964, 2013. [DOI:10.1182/blood-2013-03-492884](#)
12. Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A et al.: Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 92:191-198, 2013. [DOI:10.1007/s00277-012-1594-z](#)
13. Gattermann N, Finelli C, Porta MD et al.: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 34:1143-1150, 2010. [DOI:10.1016/j.leukres.2010.03.009](#)
14. List AF, Baer MR, Steensma DP et al.: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30:2134-2139, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2010.34.1222](#)
15. Wermke M, Eckoldt J, Götze KS et al.: Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Haematol* 5:e201-e210, 2018. [DOI:10.1016/S2352-3026\(18\)30036-X](#)
16. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. [DOI:10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x](#)
17. Platzbecker u, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes). *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. [DOI:10.1038/leu.2017.192](#)
18. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P et al.: Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 120:1838-1846, 2014. [DOI:10.1002/cncr.28663](#)
19. Olivia EN, Alati C, Santini V et al.: Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 4:e127-e136, 2017. [DOI:10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](#)
20. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et al.: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 118:3765-3776, 2011. [DOI:10.1182/blood-2011-01-330126](#)
21. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al.: Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 111:86-93, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-01-068833](#)

22. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M et al.: Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 29:303-309, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.2686
23. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 20:2429-2440, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.04.117
24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 10:223-232, 2009. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70003-8
25. Lübbert M, Suciú S, Baila L et al: Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 29:1987-1996, 2011. DOI:10.1200/jco.2010.30.9245
26. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C et al.: Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* 93:401-407, 2018. DOI:10.1002/ajh.25000
27. Wetzko K, Platzbecker U. Transplants in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 28:1011-1022, 2014. DOI:10.1016/j.hoc.2014.08.012

11 Therapieprotokolle

- [Myelodysplastisches Syndrom – medikamentöse Therapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Myelodysplastisches Syndrom – Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

www.mdsdiagnosis.com

www.mds-register.de

www.emsco.eu

<http://was-ist-mds.de/> (für Patienten)

<https://itunes.apple.com/de/app/mds-center/id1277615573?mt=8> (MDS-APP)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf-Karsten Hofmann

Universität Heidelberg

III. Medizinische Klinik

Universitätsmedizin Mannheim

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

w.k.hofmann@umm.de

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Leipzig
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Hämatologie und Zelltherapie
 Liebigstr. 22, Haus 7
 04103 Leipzig
Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Katharina Götze

III. Medizinische Klinik
 Klinikum rechts der Isar
 Technische Universität München
 Ismaningerstr. 22
 81675 München
katharina.goetze@tum.de

Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Universitätsklinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)
 Medizinische Universität
 Anichstr. 35
 A-6020 Innsbruck
Reinhard.Stauder@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Universitätsspital Basel
 Hämatologie
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
jakob.passweg@usb.ch

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf
 Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
germing@med.uni-duesseldorf.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

bei dieser Leitlinie nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, basierend auf den Empfehlungen des Guidelines International Network (Version vom 9. Oktober 2015, <http://annals.org/aim/fullarticle/2450219/guidelines-international-network-principles-disclosure-interests-management-conflicts-guidelines>) und der AWMF (Version vom 10. November 2017, http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/leitlinien/awmf-publikationen/20171110_awmf_empfehlungen_zu_interessenkonflikten_v2.2_f)

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI ¹
Hofmann	Universität Heidelberg (Land Baden-Württemberg)	-	-	-	Novartis Celgene Amgen Bristol-Meyer-Squibb	Novartis Celgene		

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/Fonds	Patent / Urheberrecht/Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI ¹
Platzbecker	Universitätsklinikum Dresden	Novartis	-	-	Novartis Celgene	Celgene Janssen Amgen	-	-
Götze	Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Celgene Jazz Astellas	-	Novartis Celgene Janssen-	-		Reiskosten- erstattungen. Cel- gene Takeda	-
Stauder	Medizin. Universität Innsbruck	Celgene Teva Novartis	-	-	Celgene Teva Novartis	Celgene Teva Novartis		
Passweg	Universitätsspital Basel	-	-	-	-	-	-	-
Germing	Universitätsklinikum Düsseldorf	-	-	-	Celgene Jansen Novartis	-	-	-

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt

- : kein Interessenkonflikt