

# Deutsche Studiengruppe für Myelodysplastische Syndrome (GMDSSG)

Carlo Aul<sup>1</sup>, Aristoteles Giagounidis<sup>1</sup>, Ulrich Germing<sup>2</sup>, Detlef Haase<sup>3</sup> und Arnold Ganser<sup>4</sup>

<sup>1</sup>St. Johannes-Hospital, Medizinische Klinik II, Duisburg

<sup>2</sup>Klinikum der Heinrich Heine Universität, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Düsseldorf

<sup>3</sup>Klinikum der Georg-August-Universität, Zentrum der Inneren Medizin, Göttingen,

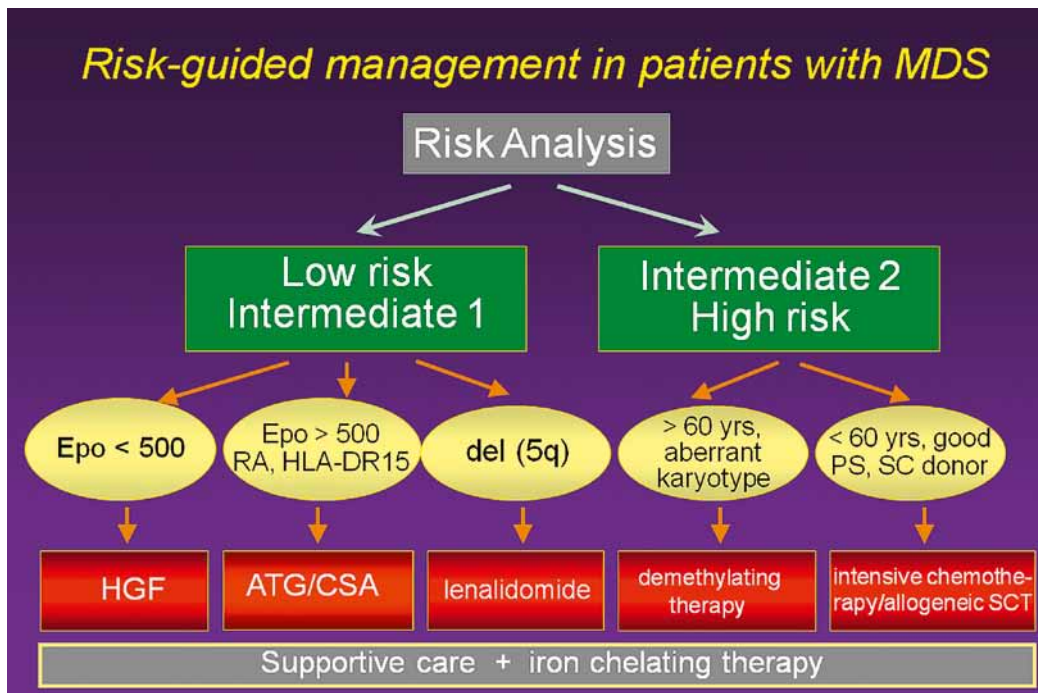
<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Abt. Hämatologie und Onkologie, Hannover

Seit Gründung des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ vor 10 Jahren haben sich in der Klassifikation, Diagnostik, Prognosebeurteilung und Behandlung myelodysplastischer Syndrome wesentliche Änderungen ergeben, die in nicht unerheblichem Anteil auf den Erfahrungen und Empfehlungen der Deutschen MDS-Studiengruppe (GMDSSG) und Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Prognosegruppe beruhen. Beispiele hierfür sind die Publikation epidemiologischer Kennzahlen, die Definition verbindlicher Kriterien und Prozeduren für die Diagnose und Differentialdiagnose myelodysplastischer Syndrome, die verbesserte Risikostratifikation und Prognoseabschätzung neu diagnostizierter MDS-Patienten mittels einfacher Parameter und Scoring-Systeme, die verbesserte Standardisierung und Katalogisierung zytogenetischer Befunde sowie ins-

besondere die Weiterentwicklung der therapeutischen Ansätze, die in den letzten 10 Jahren einen tiefgreifenden Wandel erfahren haben.

Die Deutsche MDS-Studiengruppe entstand 2001 aus dem Zusammenschluss der Westdeutschen MDS-Studiengruppe, der SHG-MDS-Studiengruppe und verschiedener anderer MDS-Aktivitäten in Deutschland. Anlässlich der Evaluation des Kompetenznetzes 2002 durch das Scientific Advisory Board wurde eine Bündelung der verschiedenen klinischen und wissenschaftlichen Aktivitäten innerhalb der MDS-Plattform angeregt, die übergeordnete logistische Aufgaben wahrnimmt und dadurch die Durchführung von diagnostischen und therapeutischen Studien erleichtert. Zu den Schwerpunkten der MDS-Plattform in den zurückliegenden Jahren zählten der Aufbau eines zentralen morpho-

logischen und zytogenetischen MDS-Registers, die Entwicklung eines „Minimal Data Set“ zur Dokumentation neuer MDS-Patienten sowie Konzeption, Zusammenführung und Adaptation von Studienprotokollen. Die MDS-Plattform leistet logistische Unterstützung bei der Durchführung von Beantragungsverfahren bei Ethikkommissionen und anderen Behörden, berät bei der Durchführung von Audits/Inspektionen, fungiert als Ansprechpartner für die pharmazeutische Industrie und organisiert Studientreffen und wissenschaftliche Symposien wie z.B. das Deutsche MDS-Forum, das zuletzt im September 2008 in Duisburg stattfand. Durch Bündelung einheitlich definierter und nach gleichen Standards diagnostizierter Patienten in homogenen und zahlenmäßig relevanten MDS-Subgruppen wurden wissenschaftliche Untersuchungen ermöglicht, die wesentlichen Aufschluss zur Beurteilung des na-



türlichen Krankheitsverlaufs, zur Praktikabilität morphologischer Klassifikationen, zur Entwicklung neuer Scoring-Systeme und zur Abschätzung der Wirksamkeit neuer Behandlungsansätze lieferten.

Neu diagnostizierte MDS-Erkrankungen werden im Deutschen MDS-Register gesammelt, das zur Zeit 3.604 Patienten umfasst und damit zu den weltweit größten MDS-Dateien zählt. Das MDS-Register hat erste Schätzdaten zur Inzidenz und Prävalenz von MDS-Erkrankungen publiziert, nach denen für das Jahr 2010 in Deutschland mit bis zu 15.000 Neuerkrankungen gerechnet werden muss. Epidemiologische Untersuchungen der GMDSSG haben gezeigt, dass MDS mit einer Inzidenz von 3-13/100.000/Jahr nicht nur zu den häufigsten hämatopoetischen Neoplasien zählen, sondern aus noch unbekanntem Gründen innerhalb der Gruppe der lymphohämatopoetischen Neoplasien die höchsten Zuwachsraten aufweisen.

Die GMDSSG hat 2007 an der Revision der WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome und myelodysplastisch-myeloproliferativer Neoplasien mitgewirkt. Für die neuen Vorschläge waren die Erfahrungen des Deutschen MDS-Registers ausschlaggebend, nach denen aus prognostischen Gründen die bisherigen Subgruppen RCMD und RCMDRS zu einer einheitlichen Krankheitsgruppe zusammengefasst, unilineäre MDS-Erkrankungen ohne Blastenvermehrung in RCUD (refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie) umbenannt und spezifische, wesentliche praktikablere Kriterien für die problematische Subgruppe der MDS-U definiert

wurden. Innerhalb der Gruppe der myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien wurden 4 Entitäten unterschieden. Übergangsformen zwischen essentieller Thrombozythämie und ring-sideroblastischer Anämie wurden in einer neuen Kategorie (RARS-T) zusammengefasst, die wie auch einzelne Patienten mit del(5q) die JAK2-V617F-Mutation aufweisen können.

Die WHO-Expertengruppe führt in ihrer Einleitung zur neuen MDS-Klassifikation auch den von der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Prognosegruppe (DACH) eingeführten Begriff des ICUS (idiopathische Zytopenie unklarer Signifikanz) auf, mit dem erstmals verbindliche diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung von Knochenmarkerkrankungen definiert wurden, die wahrscheinlich der Entwicklung eines MDS vorausgehen.

Die GMDSSG und DACH haben in mehreren konsekutiven Studien die Bedeutung von Prognoseparametern und Scoring-Systemen untersucht und zusammen mit italienischen Kollegen ein neues Scoring-System entwickelt, das an die WHO-Klassifikation angelehnt ist und eine Aufteilung der Patienten in 5 Risikogruppen mit signifikant unterschiedlichen Überlebensraten und Raten des AML-Übergangs ermöglicht (WHO-basiertes Scoring-System, WPSS). Die GMDSSG und DACH haben in einer gemeinsamen Studie an insgesamt 1.080 Patienten gezeigt, dass der klinischen und morphologischen Variabilität des myelodysplastischen Syndroms auf zytogenetischer Ebene eine enorme Vielfalt chromosomaler Veränderungen entspricht, von denen fast zwei Drittel der Aberrationen bei jeweils weniger als 2% der Patienten auftreten.

Unterschiedliche zytogenetische Anomalien können eine gemeinsame molekulare Basis haben. Dadurch reduziert sich die Heterogenität und damit auch die Anzahl möglicher „Targets“ für eine gezielte medikamentöse Therapie.

Aufgrund ihrer prognostischen Heterogenität und anderer klinischer Faktoren stellen MDS-Patienten eine therapeutische Herausforderung dar. Verfeinerte Einblicke in die pathophysiologischen Grundlagen der MDS haben in den letzten Jahren zur Entwicklung neuer erfolgversprechender Therapieoptionen geführt. Die GMDSSG hat in den letzten Jahren entweder federführend oder durch Einbringen von Studienpatienten an insgesamt 13 Studien teilgenommen, von denen der überwiegende Teil abgeschlossen werden konnte. In diesen Studien wurden über 1.400 Patienten behandelt. Zu den wesentlichen Erkenntnissen zählte, dass in den Frühstadien eines MDS die Knochenmarkinsuffizienz auf einer wahrscheinlich immunologisch bedingten, verstärkten Apoptosehämatopoetischer Zellen beruht. In Phase I-III-Studien konnte die Effektivität verschiedener immunmodulatorischer Substanzen bei MDS-Patienten nachgewiesen werden.

Die GMDSSG und SAKK haben in der bislang einzigen Phase III-Studie den Stellenwert einer kombinierten Therapie mit Antithymozyten-globulin und Cyclosporin A im Vergleich zu einem Supportivarm untersucht. Die Ansprechrate im Vera-Arm betrug 31%. Bei einem frühen Vergleich zwei Jahre nach Randomisation waren Überleben und progressionsfreies Überleben in beiden Behandlungsgruppen noch nicht signifikant unterschied-

lich. Hohe Wirksamkeit speziell bei MDS Patienten mit del(5q) besitzt das Thalidomid-Derivat CC5013 oder Lenalidomid, das an verschiedenen pathophysiologischen Schlüsselstellen der MDS-Entwicklung eingreift. Die GMDSSG war maßgeblich an der Durchführung der internationalen MDS-003-Studie beteiligt, mit der die Wirkung von Lenalidomid bei Patienten mit del(5q) untersucht wurde. In dieser Studie erreichten 67% der Patienten eine komplette Transfusionsfreiheit. 44% aller MDS-Patienten erreichten eine komplette zytogenetische Remission, weitere 29% zeigten eine partielle Remission mit Reduktion des Anteils abnormer Metaphasen um mindestens 50%. Es scheint, dass Lenalidomid bei Tieren ähnlich teratogen wirkt wie Thalidomid, so dass beim klinischen Einsatz dieser Substanz umfassende Vorsichtsmaßnahmen bei beiden Geschlechtern erforderlich sind. Zur Zeit wird in Europa eine multizentrische Studie bei MDS-Patienten mit isolierter del(5q)-Anomalie durchgeführt, mit der die Effektivität verschiedener Lenalidomid-Dosen gegen Placebo geprüft wird. Mit dieser Studie soll auch geklärt werden, ob Lenalidomid die leukämische Progressionsrate des MDS erhöht. Ebenfalls mit Beteiligung der GMDSSG wurden in den letzten Jahren mehrere Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit epigenetischer Therapieansätze geprüft wurde. Zur epigenetischen Therapie können verschiedene Substanzen eingesetzt werden. Am besten untersucht sind die Pyrimidinabkömmlinge Decitabin und 5-Azacitidin, die ihre Wirksamkeit unabhängig von Karyotypanomalien zeigen und vor allem bei Patienten mit nicht-hämatologischen Begleiterkrankungen eine

interessante Alternative zur klassischen Chemotherapie darstellen. In dem „Azacitidin Confirmatory Trial“, in das 358 MDS-Patienten mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach IPSS eingeschlossen wurden, betrug das mediane Überleben der mit Azacitidin behandelten Patienten 24 Monate, das der Vergleichsgruppe nur 15 Monate. Auch die 2-Jahres-Überlebensraten waren zwischen den Gruppen mit 52% versus 26% signifikant unterschiedlich. Diese Daten haben dazu geführt, dass die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Januar 2009 5-Azacitidin für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MDS, akuter myeloischer Leukämie mit 20-30% Blasten im Knochenmark und Mehrliniendysplasie sowie CMML zugelassen hat. Von zunehmendem Interesse sind auch Kombinationen von Azapyrimidinen mit HDAC-Inhibitoren, mit denen die Wirksamkeit der epigenetischen Therapie verstärkt werden kann. Als Ergebnis der in den letzten Jahren von der GMDSSG und anderen Studiengruppen durchgeführten Multicenter-Trials kann heute zumindest einem Teil der MDS-Patienten ein wirksames Therapieverfahren angeboten werden. Für die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens ist der in Abbildung 1 wiedergegebene Therapiealgorithmus hilfreich. Die GMDSSG und DACH möchten sich bei allen Kollegen, Mitarbeitern und Interessenten für die vertrauensvolle Zusammenarbeit, nachhaltige Unterstützung und fruchtbare Diskussion in den zurückliegenden 10 Jahren des Kompetenznetzes Leukämien bedanken.