

# MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROME

C. Aul<sup>1</sup>, W. Verbeek<sup>2</sup>, A. Giagounidis<sup>1</sup>, A. Ganser<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Med. Klinik II (Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie) des St. Johannes-Hospitals Duisburg Hamborn, An der Abtei 7-11, 47166 Duisburg

<sup>2</sup> Kliniken Maria Hilf GmbH, Viersener Str. 450, 41063 Mönchengladbach

<sup>3</sup> Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Med. Hochschule Hannover, Carl-Neuenberg-Str. 1, 30625 Hannover

## DEFINITION UND BASISINFORMATION

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind erworbene klonale Stammzellerkrankungen, die durch normale bis erhöhte Zelldichte des Knochenmarks, unterschiedlich ausgeprägte Reifungsstörungen der Hämatopoese, quantitative Veränderungen (im Regelfall Verminderungen) peripherer Blutzellen und erhöhtes Risiko akuter myeloischer Leukämien (AML) charakterisiert sind. Auszuschließen sind verschiedene benigne und maligne Störungen der Hämatopoese, die zu formal ähnlicher Knochenmarkmorphologie („Myelodysplasie“) führen können, aber auf anderen Pathomechanismen bzw. Ursachen beruhen. Medianes Erkrankungsalter > 60 Jahre, zunehmende Häufigkeit im jüngeren Lebensalter. Inzidenz in der Gesamtbevölkerung ca. 4/10<sup>5</sup>/Jahr, nach dem 70. Lebensjahr 20-50/10<sup>5</sup>/Jahr. Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig (Ausnahme: 5qminus-Syndrom M/F = 0,5/1).

## KLASSIFIKATION

### *Einteilung nach auslösenden Ursachen*

- de novo („primäres“) MDS: keine auslösenden Noxen bekannt, über 90% der Krankheitsfälle
- „sekundäres“ MDS: selten, fast immer mit Chromosomendefekten assoziiert, ungünstige Prognose
  - therapieinduzierte Formen: nach früherer Chemotherapie (besonders alkylierende Substanzen, Epipodophyllotoxinderivate, Anthrazykline und Cisplatin), Hochdosis-Chemotherapie/Stammzelltransplantation (MDS-Risiko nach 5-10 Jahren 3-20%), Strahlenbehandlung oder kombinierter Radiochemotherapie

- nach Einwirkung anderer leukämogener Noxen: organische Lösungsmittel (Benzol, halogenierte Kohlenwasserstoffe)

*Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten (WHO-Klassifikation)*

Die 1999 von einer Expertengruppe der World Health Organization vorgeschlagene WHO-Klassifikation (16) hat die früher gebräuchliche FAB-Klassifikation (4) abgelöst und unterscheidet anhand morphologischer und zytogenetischer Kriterien acht Untergruppen des MDS:

- refraktäre Anämie (RA): Einlinien-MDS mit ausschließlicher Beteiligung der Erythrozytopoese, Häufigkeit 5-10%, peripherer Blastenanteil < 1%, medullärer Blastenanteil < 5%, Ringsideroblasten < 15% der roten Vorstufen, mediane Überlebenszeit > 5 Jahre, kumulatives Leukämierisiko 7,5-26%
- refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS): Einlinien-MDS mit ausschließlicher Beteiligung und ringsideroblastischer Störung der Erythrozytopoese, Häufigkeit 10-12%, peripherer Blastenanteil < 1%, medullärer Blastenanteil < 5%, Ringsideroblasten > 15% der roten Vorstufen, mediane Überlebenszeit > 5 Jahre, kumulatives Leukämierisiko 1-2%
- refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie (RCMD): Mehrlinien-MDS mit morphologischer Beteiligung von mindestens 2 Zellreihen der Hämatopoese, Häufigkeit 25%, peripherer Blastenanteil < 1%, medullärer Blastenanteil < 5%, Ringsideroblasten < 15% der roten Vorstufen, mediane Überlebenszeit ca. 3 Jahre, kumulatives Leukämierisiko 10%
- refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie und Nachweis von Ringsideroblasten (RCMDRS): Mehrlinien-MDS mit morphologischer Beteiligung von mindestens 2 Zellreihen der Hämatopoese und ringsideroblastischer Störung der Erythrozytopoese, Häufigkeit 15%, peripherer Blastenanteil < 1%, medullärer Blastenanteil < 5%, Ringsideroblasten > 15% der roten Vorstufen, mediane Überlebenszeit ca. 3 Jahre, kumulatives Leukämierisiko 10-15%
- refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung 1 (RAEB-1): Häufigkeit ca. 20%, peripherer Blastenanteil < 5%, periphere Monozytenzahl < 1000/μl, medullärer Blastenanteil 5-9%, keine Auer-Stäbchen, mediane Überlebenszeit 1-2 Jahre, kumulatives Leukämierisiko 20-30%

- refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung 2 (RAEB-2): Häufigkeit 15-20%, peripherer Blastenanteil 5-19%, periphere Monozytenzahl  $< 1000/\mu\text{l}$ , medullärer Blastenanteil 10-19%, fakultativ Auer-Stäbchen, mediane Überlebenszeit ca. 1 Jahr, kumulatives Leukämierisiko 35-50%
- MDS mit isolierter 5qminus-Deletion (5qminus-Syndrom): Häufigkeit  $< 3\%$ , peripherer Blastenanteil  $< 5\%$ , medullärer Blastenanteil  $< 5\%$ , mononukleäre Megakaryozyten, zytogenetisch interstitielle Deletion des langen Arms von Chromosom 5 (5q), mediane Überlebenszeit ca. 10 Jahre, kumulatives Leukämierisiko  $< 10\%$
- unklassifiziertes MDS (MDS-U): erfüllt nicht die Kriterien der RA, RARS, RCMD, RCMDRS oder RAEB, Häufigkeit bis 20%, peripherer Blastenanteil  $< 1\%$ , medullärer Blastenanteil  $< 5\%$ , mediane Überlebenszeit und kumulatives Leukämierisiko noch nicht bekannt

Morphologische Sonderformen mit noch unsicherer nosologischer Stellung: hypoplastisches MDS, MDS mit Myelofibrose (Knochenmarkbiopsie zur Diagnosestellung erforderlich).

Die frühere RAEB/T-Gruppe wurde von der WHO-Gruppe als AML klassifiziert (medullärer Blastenanteil  $\geq 20\%$ ). Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) wurde in eine neue Gruppe hämatopoetischer Neoplasien mit überlappenden Merkmalen myelodysplastischer und myeloproliferativer Syndrome (myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen, MDS/MPD) eingeordnet. In Tabelle 1 sind die FAB-Klassifikation (4) und die WHO-Klassifikation (16) der myelodysplastischen Syndrome vergleichend gegenübergestellt.

## **DIAGNOSEVERDACHT**

Anämiesymptome, Infekt- und Blutungskomplikationen oder Mono-, Bi- oder Panzytopenie bei älteren Patienten. Bis zu 50% der Krankheitsfälle werden „zufällig“ anlässlich einer routinemäßig durchgeführten Blutbilduntersuchung diagnostiziert.

## **DIAGNOSEBEWEIS**

Typische Knochenmarkmorphologie (dysplastische Veränderungen der Hämatopoese, eventuell mit Blastenvermehrung) bei Ausschluss anderer, zu Panzytopenie führender Erkrankungen. Nachweis klonaler Aberrationen bei zytogenetischer Untersuchung des Knochenmarkaspirates.

## WICHTIGSTE DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Aplastische Anämie, pure red cell anemia (PRCA), paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), medikamentös-toxischer Knochenmarkschaden, Vitamin B12-/Folsäuremangel, Alkoholismus, antikörpervermittelte Zytopenien (z. B. SLE, ITP), Erythrozytenfragmentationssyndrome (HUS/TTP), Hyperspleniesyndrom, AIDS, chronische myeloproliferative Syndrome (CMML, atypische CML, CML), akute Leukämien, Haarzellenleukämie und andere maligne Lymphome, Knochenmarkkarzinose

## DIAGNOSTIK

### *Erstdiagnostik*

- Anamnese (Alkoholismus, Fehlernährung, frühere Chemo- oder Radiotherapie, Kontakt mit organischen Lösungsmitteln?)
- körperliche Untersuchung (Anämiezeichen, Infekte, Blutungskomplikationen)
- Zellzählung, Differentialblutbild (mikroskopische Auswertung!), Retikulozyten
- LDH, Ferritin, Erythropoietin
- Globalwerte der Gerinnung, Blutgruppenbestimmung, evtl. HLA-Typisierung.
- Vitamin B12- und Folsäurespiegel (megaloblastäre Anämien?)
- Coombs-Test, ANF, HIV, PNH-Diagnostik (s. Kap. B Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien – PNH).
- Knochenmarkpunktion einschließlich Spezialfärbungen (Eisenfärbung zur Erkennung von Ringsideroblasten, Myeloperoxidasefärbung zur Zuordnung blastärer Zellen) und histologischer Untersuchungen (bei zellarmem Aspirat und Verdacht eines myelofibrotischen MDS obligat)
- Chromosomenanalyse zum Nachweis zytogenetischer Aberrationen und Prognosebeurteilung nach IPSS-Score
- Röntgen-Thorax (infektiöse Komplikationen?)
- Sonographie Abdomen (Splenomegalie?)

### *Bei spezieller Indikation*

- Immunphänotypisierung von Blut- und Knochenmarkzellen, FISH-Diagnostik und andere molekularbiologische Untersuchungen zur verfeinerten Prognosebeurteilung und zum Klonalitätsnachweis der Hämatopoese.

## **PROGNOSE**

Zur Prognosebeurteilung hat sich das International Prognostic Scoring System (IPSS) durchgesetzt, bei dem die MDS-Patienten unter Berücksichtigung von drei Risikomerkmalen (medullärer Blastenanteil, Anzahl peripherer Zytopenien und Karyotyp) auf 4 Prognosegruppen (niedriges Risiko, intermediäres Risiko 1, intermediäres Risiko 2, hohes Risiko) verteilt werden. Mit diesem Score sind Vorhersagen des natürlichen Krankheitsverlaufs (Überlebenszeit und Wahrscheinlichkeit des Leukämierisikos) möglich (Tab. 2) (14). Der IPSS wird zunehmend als Stratifikationsmerkmal für Risiko-adaptierte Behandlungsstrategien herangezogen. Für therapeutische Entscheidungen ist es üblich, die Prognosegruppen 1 und 2 (niedriges Risiko und intermediäres Risiko 1) bzw. 3 und 4 (intermediäres Risiko 2 und hohes Risiko) als „frühe“ bzw. „fortgeschrittene“ MDS-Erkrankungen zusammenzufassen.

## **VERLAUFSKONTROLLEN**

- körperliche Untersuchung, Blutbild und Differentialblutbild: Abstände abhängig von klinischen Symptomen des Patienten, WHO-Subtyp, IPSS-Risikoprofil und anderen prognostischen Faktoren
- Ferritin bei polytransfunden Patienten
- Knochenmarkpunktion: zum Diagnosebeweis in Frühstadien der Erkrankung, als Verlaufskontrolle bei abfallenden Blutzellwerten oder Blastennachweis im Differentialausstrich zur Erkennung einer Krankheitsprogression oder AML-Transformation des MDS
- Röntgen-Thorax bei klinischer Begründung

## **THERAPIE**

### *Allgemeine Behandlungsstrategie*

Mit Ausnahme der allogenen Blutstammzelltransplantation ist bis heute keine kurative Behandlung myelodysplastischer Syndrome gesichert. Bei den meisten Patienten beschränkt sich die Therapie daher auf palliative Maßnahmen, die vor allem auf eine Kompensation der Knochenmarkinsuffizienz abzielen (Blutzellsubstitution, evtl. ergänzt durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Infektbekämpfung). Bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittenem MDS und/oder ungünstigen Risikomerkmale ist bei Ausschluss von Kontraindikationen eine aggressive Polychemotherapie mit bei AML gebräuchlichen Induktionsprotokollen indiziert.

Bei der Therapieentscheidung müssen neben Krankheitsmerkmalen (WHO-Subtyp, IPSS-Risikoprofil) die individuellen Patientenbesonderheiten (Lebensalter, Allgemeinzustand, Vorliegen nicht-hämatologischer Begleitkrankheiten, Abschätzung möglicher Therapie-nebenwirkungen) berücksichtigt werden. Jüngere Patienten (< 50 Jahre) sollten zur Therapieplanung und -optimierung grundsätzlich in einem hämatologischen Zentrum vorgestellt werden.

### *Supportive Therapie*

- Erythrozytensubstitution nach klinischer Symptomatik, grundsätzlich zurückhaltender Einsatz wegen Gefahr der sekundären Hämosiderose und Antikörperinduktion (Empfehlungsgrad C) (15)
- Thrombozytensubstitution: Gabe nur bei ausgeprägter Thrombozytopenie (< 10.000/ $\mu$ l) und klinischen Blutungszeichen (Gefahr der Alloimmunisierung!), nach Möglichkeit HLA-angepasste Einzelspenderkonzentrate verwenden
- infektiöse Komplikationen: Versuch der Infektlokalisation und Erregersicherung; bei schweren, ätiologisch ungeklärten Infektionen „blinde“ Initialtherapie mit einer bakteriziden Antibiotika-Kombination; prophylaktischer Einsatz von Antibiotika nicht indiziert (s. Kap. B Supportive Therapie).
- Vermeidung nichtsteroidaler Antirheumatika oder anderer, die Blutungsneigung verstärkender Medikamente bei thrombozytopenischen Patienten

### *Eisenchelatoren*

Indiziert bei polytransfusionspflichtigen Patienten mit günstiger Langzeitprognose (Niedrigrisikopatienten, RA, RARS, RCMD, RCMDRS, 5qminus-Syndrom) zur Prophylaxe einer sekundären Hämosiderose. Bei der Entscheidung zur Eisenchelattherapie müssen Alter, Begleiterkrankungen und Kooperationsfähigkeit des Patienten berücksichtigt werden. Zeitpunkt: Nach Erreichen einer Transfusionsmenge von 25-50 Erythrozytenkonzentraten (Serumferritin-Spiegel > 1000 ng/ml). Substanzen: Deferoxamin (Dosis: 25-50 mg/kg s.c. verabreicht über 8-12 Stunden an mindestens 5 Tagen der Woche) (Empfehlungsgrad B) (20,28). Neuerdings stehen zur Eisenelimination auch orale Eisenchelatoren (Deferipron, Deferasirox) zur Verfügung, wodurch die Therapiedurchführung wesentlich erleichtert wird.

### *Hämatopoetische Wachstumsfaktoren*

Ca. 10-15% der Niedrigrisiko-MDS-Patienten zeigen einen signifikanten Hämoglobinanstieg oder eine EK-Transfusionsunabhängigkeit nach hochdosierter Erythropoietin-Therapie (> 450 U/kg/Woche s.c.). Prädiktive Faktoren für einen Behandlungserfolg sind geringer Transfusionsbedarf und niedrige endogene Serumerythropoietin-Spiegel (< 500 U/l). Unter Verwendung des lang wirksamen Darbepoietin in Dosen von 150-300 µg/Woche s.c. werden bei Niedrigrisiko- und Intermediärrisiko 1-Patienten Ansprechraten zwischen 40 und 70% beobachtet (24).

Erythropoietin ( $\geq 30.000$  U/Woche s.c.) in Kombination mit G-CSF (3 x 1-2 µg/kg/Woche s.c.) führt in ca. 50% der Patienten mit refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten zu einem signifikanten Anstieg des Hb-Wertes oder zur EK-Transfusionsabhängigkeit (17). Die Überlegenheit gegenüber supportiver Therapie ist jedoch nicht gesichert (Empfehlungsgrad B) (18). Nachteilig sind hohe Therapiekosten (6).

### *Immunmodulatorische Therapie*

Eine immunmodulatorische Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) und/oder Ciclosporin A kann nach neueren Studien bei Patienten mit frühem MDS und ausgeprägter Anämie oder Thrombozytopenie in ca. 30% der Fälle zur Transfusionsfreiheit und zum Thrombozytenanstieg führen. Zur Zeit noch kein genereller Einsatz außerhalb klinischer Studien. Einsatz u. U. außerhalb von Studien bei Patienten mit hypoplastischem MDS mit schwerer Panzytopenie (für ATG: Empfehlungsgrad B; 21,26,34; für Ciclosporin A: Empfehlungsgrad

C; 19). Prädiktive Parameter für eine erfolgreiche ATG-Therapie sind jüngeres Patientenalter, kürzere Krankheitsdauer, Thrombozytenwerte  $< 20.000/\mu\text{l}$ , morphologischer Subtyp einer refraktären Anämie und Expression des HLA-Klasse II-Allels HLA-DR15. Eine Ansprechrate  $> 40\%$  wurde bei HLA-DR15-positiven Patienten gefunden, bei denen die Summe aus Alter (Jahre) und Dauer der Transfusionspflichtigkeit für Erythrozytenkonzentrate (Monate)  $< 71$  beträgt (30,31).

#### *Thalidomid und Lenalidomid*

Thalidomid und Lenalidomid sind oral einsetzbare immunmodulatorische Substanzen, die sowohl die Produktion inflammatorischer Zytokine als auch die Gefäßneubildung (Angiogenese) unterdrücken. Im Vergleich zu Thalidomid besitzt Lenalidomid keine neurotoxischen und im Tierversuch auch keine teratogenen Nebenwirkungen und zeigt hohe Wirksamkeit bei Patienten mit 5qminus-Syndrom. In Phase II-Studien betragen die Ansprechraten bei Patienten mit 5qminus-Syndrom 75%, fast immer mit Verlust der Transfusionsabhängigkeit, bei zwei Dritteln der respondierenden Patienten auch mit Normalisierung des Karyotyps (23,27). Diese vielversprechenden Daten haben in den USA bereits zur Zulassung von Lenalidomid bei Patienten mit 5qminus-Syndrom geführt. Nach vorläufigen Daten ist Lenalidomid auch bei anderen MDS-Subgruppen wirksam, allerdings liegen die Response-Raten deutlich niedriger als im 5qminus-Kollektiv (Transfusionsfreiheit bei ca. 25% der Patienten).

#### *Palliative Chemotherapie*

Niedrigdosistherapie mit Cytosinarabinsid ( $20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$  s.c.) führt nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu kompletten Remissionen (15-20%) und ist bei unkritischem Einsatz mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden (Letalität 10-25%). Prädiktive Parameter für den Therapieerfolg sind nicht bekannt. Bei fast 90% der Patienten kommt es unter Behandlung zu einer Verstärkung der Panzytopenie, die den Einsatz intensiver supportiver Maßnahmen erforderlich macht. In der bislang einzigen randomisierten Studie konnte kein Überlebensvorteil gegenüber alleiniger supportiver Therapie gesichert werden (25).

Die demethylierenden Substanzen 5-Azacytidin und 5-Aza-2'-Deoxycytidin (Decitabin) sind Pyrimidinabkömmlinge, die in nicht-zytotoxischen Konzentrationen zu einer Hemmung der DNA-Methyltransferase führen und in vitro eine Differenzierungsinduktion myeloischer Zellen bewirken. Diese Zytostatika wurden bei MDS-Patienten eingesetzt, um die Inaktivie-

rung von Tumorsuppressorgenen, die zu einem Proliferationsvorteil des aberranten Klons führt, rückgängig zu machen (epigenetische Therapie). 5-Azacytidin und 5-Aza-2'-Deoxycytidin zeigten in jeweils einer Phase III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS (Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko nach IPSS), die nicht für eine intensive Chemotherapie in Betracht kamen, im Vergleich zu supportiver Therapie eine Verlängerung der Zeit bis zur Transformation in eine AML oder Tod (29,33,35). Die Substanzen werden z. Zt. in zwei weiteren Phase III-Studien in Europa geprüft. Beide Substanzen sind bislang nicht in Europa zugelassen.

### *Aggressive Polychemotherapie*

Hauptzielgruppe für eine intensivierete Behandlung mit AML-Induktionsprotokollen sind Patienten < 70 Jahre mit fortgeschrittenem MDS (Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko nach IPSS) und gutem Allgemeinzustand. Nach neueren Studien können in diesem selektionierten Krankengut ähnlich hohe Raten kompletter Remissionen (50-75%) wie bei Patienten mit de novo-AML erzielt werden (Frühletalität 0-50%), allerdings ist die Remissionsdauer meist kurz (< 12 Monate) (Empfehlungsgrad A) (3,5,11,12,13,22). In Einzelfällen sind auch ohne konsolidierende Stammzelltransplantation lang anhaltende Vollremissionen möglich. Mit AML-Übergang verschlechtern sich die Behandlungsaussichten. Weitere ungünstige Responseparameter sind sekundäres MDS, männliches Geschlecht, hohe Serum-LDH-Spiegel, Fehlen von Auer-Stäbchen und Nachweis chromosomaler Aberrationen.

### *Stammzelltransplantation*

Allogene Knochenmark- oder periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) stellt bislang die einzige gesicherte kurative Therapiemaßnahme der MDS dar. Eine myeloablative Konditionierung ist indiziert bei Patienten < 60 Jahre mit fortgeschrittenem MDS (Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko nach IPSS), die sich in gutem Allgemeinzustand befinden und über einen HLA-kompatiblen Stammzellspender verfügen. Eine retrospektive Analyse der EBMT zeigte eine Überlegenheit der peripheren Stammzelltransplantation im Vergleich zur Knochenmarktransplantation (Empfehlungsgrad B) (1,2,7,9). Die Entscheidung zur Stammzelltransplantation sollte rasch nach Diagnosesicherung getroffen werden, da infolge Polytransfusion oder interkurrierender opportunistischer Infekte die transplantationsassoziierte Mortalität stark ansteigen kann. Patienten mit Niedrigrisiko und Intermediärrisiko

1 nach IPSS profitieren wahrscheinlich erst nach Progression in ein höheres Risikostadium von einer Stammzelltransplantation. Heilungschance etwa 40% (abhängig von Patientenalter, WHO-Subtyp und IPSS-Risikoprofil vor Transplantation). Bei Patienten mit medullärem Blastenanteil  $\geq 10\%$  vorheriger Versuch einer Remissionsinduktion durch aggressive Polychemotherapie, um die Rezidivrate nach Stammzelltransplantation zu senken (Empfehlungsgrad C) (2). Bei älteren Patienten (60-70 Jahre) mit Risikofaktoren, die über einen HLA-kompatiblen Familienspender verfügen, kommt eine Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (RIC) in Betracht, die nach vorläufigen Daten zu einer deutlichen Senkung der Frühsterblichkeit führen kann (8).

Fremdspendertransplantation: Therapieoption mit noch zu prüfendem Stellenwert für Patienten  $< 50$  Jahre ohne HLA-identischen Familienspender (Empfehlungsgrad C) (2).

Der Nutzen der autologen peripheren Stammzelltransplantation (nach erfolgreicher remissionsinduzierender Polychemotherapie) lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht abschließend beurteilen.

### *Experimentelle Therapieformen*

Genauere Kenntnisse der pathophysiologischen und molekulargenetischen Grundlagen myelodysplastischer Syndrome haben zur Entwicklung zahlreicher neuer Therapieformen geführt, deren Stellenwert zur Zeit noch nicht verlässlich beurteilt werden kann. Hierzu gehört die Behandlung mit Histondesacetylase-Hemmern (Valproinsäure, Vorinostat), Amifostin, Pentoxifyllin, Farnesyltransferase-Inhibitoren (Tipifarnib, Lonafanib), VEGF-Inhibitoren, zytotoxischen Antikörpern (Gemtuzumab-Ozogamicin), Arsentrioxid und anderen Substanzen.

## LITERATUR

1. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Chauncey T, Clift RA, Deeg HJ, Doney K, Flowers M, Hansen JA, Martin PJ, Matthews DC, Nash RA, Sanders JE, Shulman H, Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R: Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14 (1996), 220-226
2. Appelbaum FR, Anderson J: Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcome analysis according to IPSS score. *Leukemia* 12 (1998), 25-29
3. Aul C, Runde V, Germing U, Burk M, Heyll A, Hildebrandt B, Willers R: Remission rates, survival and prognostic factors in 94 patients with advanced MDS treated with intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 70 (1995), Suppl 2, 138a
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAH, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51 (1982), 189-199
5. Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, Bonfichi M, Lazzarino M, Canevari A, Castelli G, Brusamolino E, Pagnucco G, Castognola C: Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia evolving from MDS. *Br J Haematol* 102 (1998), 678-683
6. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, Damaj G, Giraudier S, Guercu A, Laurent G, Dombret J, Chomienne C, Ribrag V, Stamatoullas A, Marie JP, Vekhoff A, Maloisel F, Navarro R, Dreyfus F, Fenaux P, for the Groupe Francais des Myelodysplasies: Health, economic, quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 104 (2004), 321-327
7. Deeg JH, Shulman HM, Andersen JE, Bryant EM, Gooley TA, Slattery JT, Anasetti C, Fefer A, Storb R, Appelbaum FR: Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndromes in patients 55-66 years of age. *Blood* 95 (2000), 1188-1194
8. De Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS, Gajewski J, Couriel D, Cortes J, Donato M, Neumann J, Champlin R, Giralt S: Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104 (2004), 865-872
9. De Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruutu T, Ljungman P, Gratwohl A, Runde V, Niederwieser D, Van Biezen A, Devergie A, Cornelissen J, Jouet JP, Arnold R, Apperley J: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 110 (2000), 620-630

10. De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, Labopin M, Runde V, Or R, Meloni G, Brunet-Mauri S, Carella A, Apperly J, Gratwohl A, Laporte JP, for the Chronic and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 90 (1997), 3853-3859
11. Fenaux P, Morel P, Rose C, Lai JL, Jouet JP, Bauters F: Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br. J Haematol* 77 (1991), 497-501
12. Ferrara F, Leoni F, Pinto A, Mirto S, Mora E, Zagonel V, Mele G, Ciolli S, Magrin S, Montillo M: Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 86 (1999), 2006-2013
13. Ganser A, Heil G, Seipelt G, Hofmann WK, Fischer JT, Langer W, Brockhaus N, Kolbe K, Ittel TH, Brack N, Fuhr HG, Knuth A, Höffken K, Bergmann L, Hoelzer D: Intensive chemotherapy with idarubicin, ara-C, etoposide and m-AMSA followed by immunotherapy with interleukin-2 for the myelodysplastic syndromes and high risk acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol* 79 (2000), 30-35
14. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89 (1997), 2079-2088
15. Gupta P, Le Roy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA: Long term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Cost analysis and complications. *Leuk Res* 23 (1999), 953-959
16. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17 (1999), 3835-3849
17. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl MD, Dybedal I, Grimfors G, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Nilsson-Ehle H, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Öberg G, Österberg A, Ost A: Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 92 (1998), 68-75
18. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Öberg G, Porwit-MacDonald A, Randlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Wisloff F, for the Scandinavian MDS Group: A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br. J Haematol* 120 (2203), 1037-1046
19. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, Siskova M, Hochova I: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 100 (1998), 304-309

20. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, Boesen AM, Ellegard J: The effect of iron chelation on haematopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 94 (1996), 288-299
21. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, Bowen DT, Marsh JCW: A pilot study of antihymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with „low-risk“ myelodysplasia. *Br J Haematol* 120 (2003), 679-684
22. Knauf WU, Berdel WE, Ho AD, Kreuser ED, Thiel E: Combination of mitoxantrone and etoposide in the treatment of the myelodysplastic syndromes transformed into acute myeloid leukemia. *Leuk Lymph* 12 (1994), 421-425
23. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R for the Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355 (2006), 1456-1465
24. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, Park S, Vaultier S, Hamza F, Beyne-Rauzy MO, Cheze S, Giraudier S, Agape P, Legros L, Voillat L, Dreyfus F, Fenaux P, for the Groupe Francais des Myelodysplasies (GFM): High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia in lower risk myelodysplastic syndrome: results of a phase II study. *Br J Haematol* 133 (2006), 513-519
25. Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ, Kyungmann K: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndrome: a phase III intergroup study. *Ann Hematol* 65 (1992), 162-168
26. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, Liu J, Nakamura R, Young NS, Barrett AJ: Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 137 (2002), 156-163
27. Nimer SD: Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. *J Clin Oncol* 24 (2006), 2576-2582
28. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Andersen WF, Bunn HF, Rosenthal A, Nathan DG: Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med* 297 (1977), 418-423
29. Saba H, Rosenfeld C, Issa JP, Di Persio J, Raza A, Klinek V, Slack J, De Castro C, Mettinger K, Kantarjian H: First report of the phase III North American trial of decitabine in advanced myelodysplastic syndromes. *Blood* 104 (2204), 67a
30. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, Simonis T, Molldrem T, Young NS, Barrett AJ: HLA DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome *Blood* 100 (2002), 1570-1574

31. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ: A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in myelodysplastic syndrome. *Blood* 102 (2003), 3025-3027
32. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, De Witte T, Horowitz MM: Bone marrow transplantation for HLA identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 100 (2002), 1997-2004
33. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JM: Randomized controlled trial of azacytidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 20 (2002), 2429-2440
34. Stadler M, Germing U, Kliche JO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, Ganser A: A prospective, randomized phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in low risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 18 (2004), 460-465
35. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, Ferrant A: Low-dose 5-aza-2' deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent for the treatment of high risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 18 (2000), 956-962

Tabelle 1 Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

FAB-Subtyp (Bennett, 1982)	WHO Subtyp (Harris, 1999)	% Blasten Knochen- mark	% Blasten peripheres Blut	Monozyten > 1000/ $\mu$ l peripheres Blut	> 15% Ring- sideroblasten
RA	RA*	< 5	<1	-	-
RARS	RARS*	< 5	<1	-	+
	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie**		<1	-	+/-
	5q- Syndrom		<1	-	+/-
RAEB	RAEB	5-20	<5	-	+/-
	MDS unklassifizier-bar	<5-20	<5	-	+/-
CMML	--	0-20	< 5	+	+/-
RAEB-T	--	21-30	< 5	+/-	+/-

\* Dysplasien nur in der erythroiden Differenzierungslinie

\*\* Dysplasien in mindestens zwei Differenzierungslinien

RA = refraktäre Anämie

RS = Ringsideroblasten

RAEB = refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung

CMML = chronisch myelomonozytäre Leukämie

Die CMML fällt in der WHO Klassifikation in die separate Gruppe der myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen.

RAEB-T wird in der WHO Klassifikation zur akuten myeloischen Leukämie gerechnet.

Tabelle 2 Internationales prognostisches Scoring System (IPSS)

Score Wert					
	0	0,5	1	1,5	2
KM-Blasten (%)	< 5	5-10		11-20	21-30
Karyotyp	gut	intermediär	schlecht		
Anzahl der Zytopenien*	0/1	2/3			

#### Zuordnung des Scores zu Risikogruppen:

Niedrigrisiko: 0  
 Intermediär-1 0,5-1  
 Intermediär-2 1,5-2  
 Hochrisiko  $\geq 2$

#### Definition einer Zytopenie:

Hb < 10 g/dl  
 Neutrophile < 1800/ $\mu$ l  
 Thrombozyten < 100000/ $\mu$ l

#### Zytogenetische Gruppen:

Gut: normaler Karyotyp  
 -Y; del 5q; del 20q  
 Schlecht: komplexer Karyotyp  
 (<= 3 Anomalien)  
 Chromosom 7 Anomalien  
 Intermediär: alle anderen Anomalien