

Beiträge

Die Behandlung Myelodysplastischer Syndrome

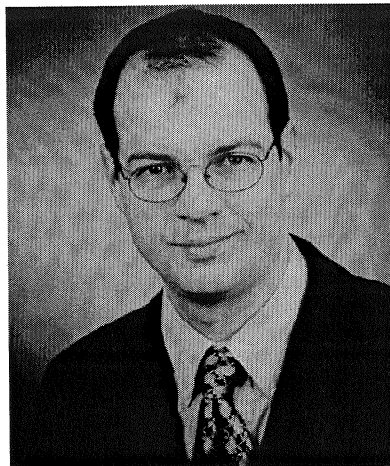
- ein Beitrag von PD Dr. Ulrich Mahlknecht, Innere Medizin V, Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221-568030, Fax: 06221-564920, email: ulrich.mahlknecht@med.uni-heidelberg.de

Unter dem Begriff **Myelodysplastische Syndrome** (abgekürzt **MDS**) fasst man eine Gruppe von Knochenmarkerkrankungen zusammen, bei denen die Blutbildung nicht von gesunden, sondern von genetisch veränderten Knochenmarkszellen ausgeht. Dies führt letztlich dazu, dass nicht mehr ausreichend rote Blutkörperchen gebildet werden (d.h. die Erythrozyten und der Hämoglobinwert, kurz: Hb, sind erniedrigt). Ferner werden teilweise auch zu wenige weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und zu wenige Blutplättchen (Thrombozyten) gebildet. In der Regel macht sich die Erkrankung zunächst durch eine Blutarmut (Anämie) bemerkbar. Falls auch die Blutplättchen verändert und erniedrigt sind, können Blutungen auftreten, und im Falle einer Verminderung der weißen Blutkörperchen kann es zu Fieber und Infektionen kommen. Sind sowohl die roten Blutkörperchen, die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen gleichzeitig vermindert, bezeichnet man dies als „Panzytopenie“. Im Knochenmark von MDS-Patienten finden sich zahlreiche defekte Blutzellen, die nicht mehr richtig funktionieren und teilweise auch vorzeitig absterben. Zur sicheren Diagnose des MDS sind daher neben der Untersuchung der Zellen aus dem Blut auch eine mikroskopische Analyse der Blutzellen im Knochenmark sowie eine Analyse der Chromosomen dieser Zellen erforderlich. Die Ursache für Myelodysplastische Syndrome ist letztlich unklar, die Erkrankung tritt aber häufig im höheren Lebensalter oder nach einer Strahlen- oder Chemotherapie auf. Der Krankheitsverlauf bei MDS ist typischerweise schleichend. Häufig nimmt der Hämoglobinwert als Messwert für die Anzahl der roten Blutkörperchen und damit für den Sauerstofftransport im Körper ab. Dies macht sich bei den Betroffenen dadurch bemerkbar, dass sie weniger belastbar und schnell „aus der Puste“ sind. Therapeutisch versucht man diesen Zustand entweder durch

Transfusion von Erythrozytenkonzentrat oder aber durch das Spritzen von Wachstumsfaktoren, welche die Bildung von Erythrozyten unterstützen sollen (Erythropoetin), zu verbessern. Häufig verschlechtert sich parallel auch die Zahl der Thrombozyten, die für die Blutstillung wichtig sind, und die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die für die Infektabwehr zuständig sind. Bei einer verminderten Thrombozytenzahl können gespendete Thrombozyten verabreicht werden, um damit die Blutungsgefahr zu minimieren. Bei sehr niedrigen Leukozytenwerten sind MDS-Patienten vermehrt infektanfällig. In dieser Situation kann die vorbeugende (prophylaktische) Einnahme von Antibiotika helfen, Infektionen abzuwehren. Die genannten Maßnahmen bezeichnet man als Supportivmaßnahmen, da sie den Patienten helfen, ein weitgehend normales Leben zu führen. Einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf haben diese Maßnahmen allerdings nicht.

In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium wird das MDS nach der sog. FAB-Klassifikation eingeteilt in:

- RA (refraktäre Anämie): dies ist ein frühes Stadium des MDS. Die Menge an Blasten (sehr unreife weiße Blutzellen) liegt im Normbereich.
- RARS (refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten): wie RA, es finden sich jedoch Ringsideroblasten (bestimmte Vorläuferzellen der Erythrozyten mit ringförmig um den Kern angeordneten Ferritinhaltigen Körnchen)
- RAEB: RA mit Blastenvermehrung
- RAEB-T: RAEB in Transformation (Vorstufe zur Akuten Myeloischen Leukämie, kurz AML)
- CMML: Die Chronische Myelomonocytaire Leukämie (CMML) entspricht der RAEB, hierbei treten allerdings zusätzlich Monozyten auf



PD Dr. Ulrich Mahlknecht

Letztlich geheilt werden können Patienten von einem MDS nur durch eine allogene Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremdspender. Dieses Therapieverfahren ist allerdings aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen im Rahmen der Transplantation lediglich jüngeren Patienten zumutbar. In der letzten Zeit stehen jedoch auch für ältere MDS-Patienten neuartige Therapieverfahren zur Verfügung, die in vielen Fällen zur deutlichen Verbesserung des Befindens führen und mit einer deutlichen Verminderung der Transfusionsbedürftigkeit einhergehen. In einigen Fällen können sie sogar zum völligen Verschwinden der MDS-Krankheitszeichen führen.

Leider geht in etwa 30% aller Fälle nach einer gewissen Zeit das MDS plötzlich in eine Akute Myeloische Leukämie über, die bei vielen Patienten wegen ihres geschwächten Zustandes schwer behandelbar ist. Daher ist die frühzeitige Einleitung einer angemessenen Behandlung für MDS-Patienten in Abhängigkeit von ihrem Krankheitsstadium außerordentlich wichtig, um so den Übergang in eine akute Leukämie möglichst abzuwenden bzw. möglichst lange hinauszuzögern. Prinzipiell stützen sich heute therapeutische Entscheidungen bei den MDS u.a. auf eine standardisierte Risikoeinschätzung der Erkrankung. Hierzu benutzt man sogenannte Scoring-Systeme, z.B. das „International Prognostic Scoring System (IPSS)“. Dabei gelten die Risikogruppen „low“ und „intermediate-1“ als Niedrig-Risiko-MDS, während es sich bei den Risikogruppen „intermediate-2“ und „high“ um Hochrisikopatienten handelt.

Behandlung des Niedrig-Risiko-MDS

Die Behandlung der Niedrig-Risiko-MDS beruht auf supportiven Maßnahmen (siehe oben) im Sinne von Bluttransfusionen (Gabe von Erythrozyten- bzw. Thrombozytenkonzentrat) sowie von Antibiotikagaben bei Infekten. Ggf. können Faktoren, die das Wachstum der sog. neutrophilen Granulozyten anregen, verabreicht werden, sofern diese speziellen weißen Blutkörperchen erniedrigt sind und Fieber auftritt. Wenn regelmäßig Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, ist auch eine konsequente Eisenentleerungstherapie wichtig. Ferner können in dieser Risikogruppe (Patienten mit RA, RARS oder RAEB mit transfusionspflichtiger Anämie oder Thrombozytopenie) die Substanzen Antithymozytenglobulin und Cyclosporin A verabreicht werden, was bei bis zu 33% der Patienten dazu geführt hat, dass sie

nicht mehr transfusionspflichtig waren. In der Literatur wird darüber hinaus berichtet, dass es bei 44% der Patienten zu einer Verbesserung der Granulozytenwerte und bei 56% der Patienten zu einem klinisch relevanten Thrombozytenanstieg gekommen ist. Thalidomid (das ehemalige Contergan) ist eine Substanz, die die Neubildung von Gefäßen unterdrückt und auf den klinischen Verlauf des MDS einen sehr günstigen Einfluss hat. Dabei scheinen Patienten, mit einem frühen Stadium des MDS besser anzusprechen (40%) als bei fortgeschrittenem MDS. Allerdings muss die Behandlung bei bis zu 30% der Patienten wegen starker Nebenwirkungen eingestellt werden (Müdigkeit, Verstopfung, Nervenschädigungen). Inzwischen gibt es jedoch Thalidomid-ähnliche Substanzen (Revlimid[®], Wirkstoff: Lenalidomid), welche bei einer bestimmten Frühform des MDS (sog. „5-q-minus-Syndrom“) eingesetzt werden können und ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (Nervenschädigungen und Müdigkeit kommen kaum vor). Mit Lenalidomid konnte in einer internationalen Studie bei knapp 70% der behandelten Patienten eine anhaltende Transfusionsfreiheit erreicht werden. In 44% der Fälle war die Krankheit nicht mehr nachweisbar. (Lenalidomid ist in Deutschland bzw. EU-weit noch nicht zugelassen, die Zulassung ist aber beantragt).

Behandlung von Hochrisiko-MDS

5-Azacytidin (Vidaza[®]) und 5-Aza-2'-Deoxycytidin (Decitabine[®]) sind Substanzen, welche direkt an der Erbsubstanz angreifen (sog. „demethylierende Substanzen“). Sie wirken nicht - wie bei einer herkömmlichen Chemotherapie - sowohl auf gutartige als auch auf bösartige Zellen schädigend, sondern haben die Ursprungszellen des MDS zum Ziel und führen dazu, dass aus diesen normale, funktionstüchtige Blutzellen heranreifen. MDS-Zellen werden sozusagen „umprogrammiert“ und aus „bösartigen“ Zellen werden quasi wieder „gutartige“ gemacht. Vidaza[®] wurde in den USA, in der Schweiz und in Frankreich zur Behandlung des MDS zugelassen, nachdem eine klinische Studie einen klaren Überlebensvorteil der behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten zeigen konnte. Der Anteil an teilweisen und kompletten Krankheitsrückbildungen in der Behandlungsgruppe betrug 23%. Mit Vidaza[®] wurde dabei die Zeit bis zum Eintritt einer akuten Leukämie deutlich verlängert. Mit Decitabine[®] wurden in kleineren klini-

schen Studien bei Patienten mit hohem Risiko für einen ungünstigen Verlauf Ansprechraten von bis zu 50% erreicht. (Weder Vidaza[®] noch Decitabine[®] sind zurzeit in Deutschland bzw. EU-weit zugelassen, für Decitabine[®] läuft aber derzeit das Zulassungsverfahren.)

Beim Übergang des MDS in eine AML werden intensive Polychemotherapien mit Protokollen, wie sie bei der AML angewendet werden, bis ins hohe Alter eingesetzt. Dabei werden die Intensität der Therapie und die Zusammenstellung der verwendeten Substanzen an den Allgemeinzustand und an die Organfunktionen des Patienten angepasst. In neueren Studien wurden vollständige Rückbildungsraten zwischen 30 und 70% berichtet. Günstige Langzeitverläufe sind vor allem für RAEB/T-Patienten mit normalem Chromosomensatz in den MDS-Zellen bekannt. Die allogene Blutstammzelltransplantation ist Therapie der Wahl für Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, ein Hochrisiko-MDS haben und für die ein passender Spender zur Verfügung steht. Dabei zählt das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation zu den größten Risikofaktoren. Eine deutliche Verbesserung insbesondere auch für ältere Patienten mit einer AML nach vorausgegangenem MDS versprechen neue dosisreduzierte Protokolle zur Vorbehandlung vor der eigentlichen Stammzellübertragung (sog. „Konditionierung“). Dadurch wird eine Transplantation auch in höherem Lebensalter möglich, und die Nebenwirkungen durch die Chemotherapie sind geringer.

Abgesehen von den beschriebenen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit MDS bzw. AML nach MDS führen wir in Heidelberg ein durch die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. gefördertes Forschungsprojekt durch, mit dem die Entstehungsmechanismen der Myelodysplastischen Syndrome näher erforscht werden.