

ÜBERSICHTSARBEIT

Myelodysplastische Syndrome: Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapie

Ulrich Germing, Guido Kobbe, Rainer Haas, Norbert Gattermann

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind maligne Stammzellerkrankungen, die meist im höheren Lebensalter anlässlich der Abklärung einer Anämie, seltener bei einer Bi- oder Panzytopenie diagnostiziert werden. Bei über 80-Jährigen liegt die Inzidenz bei > 50/100 000 Einwohner pro Jahr. Die Krankheitsverläufe sind sehr variabel. Etwa 25 % der Patienten entwickeln eine akute Leukämie. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei circa 30 Monaten.

Methoden: Es erfolgte eine selektive Recherche von Literatur und Leitlinien aus den Jahren 2000–2013 in der Datenbank PubMed mit dem Suchbegriff „myelodysplastic syndromes“.

Ergebnisse: Die Diagnostik der MDS erfolgt zytologisch unter Berücksichtigung der Ausprägung der Dysplasien und des Blastenanteils in Blut und Knochenmark und auf Basis der Zytogenetik nach den Vorschlägen der WHO-Klassifikation. Insbesondere zur Prognoseabschätzung ist eine Chromosomenanalyse erforderlich. Der revidierte Internationale Prognosescore (IPSS-R) erlaubt eine bessere Abschätzung des Krankheitsverlaufs durch Einteilung der Patienten in verschiedene Niedrig- und Hochrisikogruppen. Die medianen Überlebensraten liegen zwischen wenigen Monaten und vielen Jahren. Neben der Transfusions-therapie ist für Niedrigrisikopatienten die Eisenentleerungstherapie, für Niedrigrisikopatienten mit Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 5 Lenalidomid und für Hochrisikopatienten die Therapie mit 5-Azacytidin zugelassen. Hochrisikopatienten im Alter bis 70 Jahre ohne relevante Begleiterkrankungen sollte eine allogene Stammzelltransplantation mit kurativer Intention angeboten werden. Die Heilungsraten betragen 30–50 %. Mukositis, Blutungen, Infektionen und Graft-versus-Host-Erkrankungen zählen hier zu den häufigsten Komplikationen.

Schlussfolgerung: Die Therapie myelodysplastischer Syndrome erfolgt individuell risikoadaptiert nach exakter Diagnose und Prognoseabschätzung. Weitere Studien sind notwendig, um die stadienadaptierte Behandlung weiter zu verbessern.

► Zitierweise

Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N: Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(46): 783–90. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0783

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) zählen zu den häufigsten hämatologischen malignen Erkrankungen mit einer Inzidenz von circa 4/100 000 Einwohner pro Jahr und einer Prävalenz von etwa 7/100 000 (1). Die Inzidenz der MDS steigt mit höherem Lebensalter stark an und liegt bei über 80-Jährigen bei > 50/100 000/Jahr (e1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren, nur etwa 10 % der Patienten sind jünger als 50 Jahre (2). Leitsymptome sind Zeichen der hämatopoietischen Insuffizienz, vor allem Anämiesymptomatik, weniger häufig treten Infektanfälligkeit und Blutungszeichen auf.

Die MDS sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzellen. Sie sind durch Differenzierungs- und Reifungsstörungen sowie Veränderungen des Knochenmarkstromas gekennzeichnet (3, 4). Hiermit verbunden sind nicht nur verminderte Zellzahlen im Blut, sondern auch ein erhöhtes Risiko von circa 20–25 %, eine akute myeloische Leukämie (AML) zu entwickeln (4, e2). Der Krankheitsverlauf ist von Patient zu Patient sehr variabel und reicht von medianen Überlebenszeiten von wenigen Monaten bis hin zu vielen Jahren (e2). Eine möglichst genaue Abschätzung der Prognose ist besonders im Hinblick auf die Wahl der Therapie daher von großer Bedeutung. In den vergangenen Jahren wurden eine neue Klassifikation und neue Prognosescores entwickelt. Außerdem haben sich neue Substanzen als therapeutisch wirksam erwiesen und sind in die Therapie von MDS-Patienten eingeführt worden.

Die vorliegende Übersicht basiert auf einer selektiven Literaturrecherche und berücksichtigt die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (5), des European Leukemia Net (6) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (7).

Diagnostik

An der Diagnostik der MDS (*Kasten*) sind meist Hausärzte und hämatologische Fachärzte beteiligt. Oftmals wird nämlich vom Hausarzt bei einer Routineuntersuchung eine Anämie entdeckt oder aber die MDS werden im Rahmen von Blutbilduntersuchungen zur Abklärung einer Anämiesymptomatik festgestellt. Nach Ausschluss häufiger Gründe für eine Anämie wie Eisenmangel, Vitamin B₁₂- und Folsäuremangel oder Hämolyse empfiehlt sich eine weiterführende Diagnostik bei einem Hämatologen. Insbesondere das Vorliegen einer Bi- oder Panzytopenie (circa 30 %) kann ein Warn-

TABELLE 1

Differenzialdiagnosen der myelodysplastischen Syndrome und geeignete diagnostische Verfahren zur Abgrenzung von myelodysplastischen Syndromen

Differenzialdiagnose	Diagnostische Verfahren
aplastische Anämie, „pure red cell aplasia“ (PRCA)	Histologie, Zytologie, Parvovirus B19
toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR etc.)	Anamnese, Labor
reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, HIV, chronische Infekte, Tbc, Autoimmunerkrankungen etc.), Kupfermangel	Zytologie, Anamnese, Labor
Monozytose anderer Genese	Anamnese, Labor, Molekulargenetik
paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Immunphänotypisierung
Immuntrombozytopenie	Anamnese, Verlauf
megaloblastäre Anämien	Vitamin-B12-/Folsäurespiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese/Klinik (Splénomegalie)
akute Leukämien (speziell Erythroleukämie, FAB-M6)	Zytologie, Genetik und Molekulargenetik
myeloproliferative Erkrankungen (speziell aCML, PMF)	Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik
Haarzellenleukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung Molekulargenetik (braf, stat3), T-Zellrezeptor
kongenitale dyserythropoetische Anämien (selten)	Molekulargenetik (sec23b und cdan-1)

KM, Knochenmark; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika; Tbc, Tuberkulose; aCML, atypische chronische myeloische Leukämie; PMF, primäre Myelofibrose; LGL, „large granular lymphoma“

zeichen sein und auf eine Knochenmarkerkrankung hinweisen. Bei Vorliegen normaler Blutzellwerte und bei unauffälligem Differenzialblutbild ist ein MDS äußerst unwahrscheinlich. Sind in der Vergangenheit wegen einer anderen malignen oder benignen Erkrankung eine Chemotherapie, vor allem mit alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Carmustin, Dacarbazin und andere) und/oder Strahlentherapie oder eine Radiojodtherapie durchgeführt worden, ist das Risiko für das Auftreten eines MDS höher. Bei etwa 10 % der Patienten mit MDS liegt nämlich ein therapieassoziiertes MDS vor (8, 9). Auch die Berufsanamnese und gegebenenfalls eine Meldung an die Berufsgenossenschaften (10) erscheint vor dem Hintergrund einer möglichen langjährigen Benzol-Exposition wichtig, da sich hierdurch das Risiko für ein MDS erhöht. Nach Ausschluss hämatologischer und nichthämatologischer Differenzialdiagnosen (Tabelle 1) ist eine gründliche zytomorphologische Untersuchung von Blut und Knochenmark nötig, die idealerweise von einem erfahrenen Hämatologen beziehungsweise Pathologen durchgeführt werden sollte. Nicht selten gelingt es jedoch auch erfahrenen Diagnostikern nicht, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Daher ist eine erneute Knochenmarkuntersuchung bei Persistieren der Zytopenie manchmal nötig.

Bei vielen Patienten finden sich im Differenzialblutbild Dysplasiezeichen der Granulozyten. In der Zytologie des Knochenmarks fallen meist mehrere Dysplasiezeichen auf, die mehr als 10 % des kernhaltigen Zellgutes einer oder mehrerer Zellreihen ausmachen (e3). Keines der Dysplasiezeichen ist pathognomonisch für MDS, da auch die myeloproliferativen Syndrome und AML sowie andere hämatologische und nichthämatologische Erkrankungen Dysplasien aufweisen können. eTabelle 1 zeigt die aktuelle WHO-Klassifikation der MDS und der myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien (11, 12). Wesentliche Unterscheidungskriterien sind:

- Ausprägungsgrad der Dysplasiezeichen (nur eine Zelllinie betroffen oder mehrere),
- Grad der Blastenvermehrung ($\geq 5\%$, 5–9 % beziehungsweise $\geq 10\text{--}19\%$) und
- Nachweis einer Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (del(5q)).

Sinn der Klassifikation ist es, MDS-Typen mit unterschiedlicher Prognose zu definieren. Man unterscheidet die refraktäre Zytopenie mit Einliniendysplasien (RCUD) und die ringsideroblastische Anämie (RARS) als Entitäten, bei denen die Dysplasiezeichen auf die Erythropoiese beschränkt sind, von den refraktären Zytopenien mit multilineären Dysplasien (RCMD), bei denen 2 oder meist alle 3 Zellreihen dysplastisch sind. Diese Patienten haben mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit (mÜLZ) von circa 3 Jahren eine schlechtere Prognose und ein höheres Leukämierisiko als RCUD und RARS (mÜLZ circa 6 Jahre). Liegt in der Zytogenetik eine isolierte del(5q) ohne Blastenvermehrung vor, wird die Diagnose eines MDS mit del(5q) gestellt. Diese Entität hat eine gute Prognose, sofern es nicht zu einem Leukämieübergang kommt (13). Bei Patienten mit refraktärer Anämie mit Blastenvermehrung (RAEB I oder II) wird im Knochenmark eine maligne Zellpopulation mit einem Blastenanteil von 5–9 % beziehungsweise 10–19 % nachgewiesen. Bei diesen Patienten ist das Risiko der Entwicklung einer AML deutlich höher und die mÜLZ liegt bei circa 1–2 Jahren (e2). Die chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML I und II) gehören zusammen mit der ringsideroblastischen Anämie mit Thrombozytose (RARS-T) zu den myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien (12–14) und weisen Charakteristika von myeloproliferativen Syndromen auf, die sich bei CMML in einer Vermehrung der Monozyten und Splénomegalie (e1) und bei RARS-T durch Thrombozytose und dem häufigen Nachweis von sf3b1 und jak2-Mutationen äußern (e4, e5). Bei $> 20\%$ Blasten im Knochenmark oder Blut liegt eine akute Leukämie vor.

Diagnostisch nötig ist die Histomorphologie einer Knochenstanze zur Abklärung einer Knochenmarkfibrosierung, da diese mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (15).

Unabhängigbar ist eine Chromosomenanalyse von 20–25 Metaphasen (e6) der Knochenmarkzellen vor allem im Hinblick auf die Prognoseabschätzung (16–18). Etwa 50–60 % der Patienten weisen zytogeneti-

sche Aberrationen auf (16). Die deutsch-österreichische MDS-Arbeitsgruppe konnte in Zusammenarbeit mit anderen internationalen Gruppen die überragende prognostische Bedeutung chromosomaler Befunde herausarbeiten und eine Neugruppierung unterschiedlicher Karyotypen vornehmen (Tabelle 2) (17). In den wenigen Fällen von punctio sicca, bei der kein Knochenmark aspiriert werden kann, kann die zytogenetische Untersuchung aus Blutzellen erfolgen. Eine Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) kann ebenfalls an Blutzellen durchgeführt werden, besonders erfolgreich an CD34+ selektierten Zellen. Diese Methode kann auch im Krankheitsverlauf zum Therapiemonitoring eingesetzt werden (e7). Zudem gibt es die Möglichkeit, eine in isotonischer Kochsalzlösung eingelegte Knochenstanze und Blut zur zytogenetischen Analyse einzuschicken.

Abschätzung der Prognose

Der Krankheitsverlauf und damit die Prognose werden im Wesentlichen von krankheitsspezifischen Charakteristika wie Knochenmarkblasten, chromosomalen Aberrationen und Ausmaß der hämatopoietischen Insuffizienz bestimmt, aber auch von patientenspezifischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Transfusionsbedarf (19, e8–e12). Prognose-scores kombinieren Prognoseparameter mit dem Ziel, Niedrigrisikopatienten, bei denen ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt erscheint, und Hochrisikopatienten, denen soweit möglich eine intensivere Therapie einschließlich einer Blutstammzelltransplantation angeboten werden sollte, zu identifizieren.

Das internationale Prognostic Scoring-System (IPSS) wird im klinischen Alltag und im Rahmen von Studien angewendet (20). Eine multinationale Arbeitsgruppe verfeinerte kürzlich den IPSS basierend auf retrospektiven Daten von über 7 000 Patienten (IPSS-R) (21). Wesentliche Neuerungen sind:

- Neugruppierung von chromosomalen Aberrationen in fünf statt drei Risikokategorien (17),
- Neudefinition von Risikogruppen in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil (< 2, 3–4, 5–9, 10–19 %) (e13)
- Berücksichtigung des Grads der Zytopenien.

Dieser Prognose-score definiert fünf Risikogruppen (Tabelle 2), die sich hinsichtlich des medianen Überlebens und des Risikos einer AML-Entwicklung signifikant voneinander unterscheiden. Patienten der sehr hohen Risikogruppe haben eine mÜLZ von nur 0,8 Jahren, während die der Patienten der sehr niedrigen Risikogruppe bei 8,8 Jahren liegt und sich somit kaum von der Lebenserwartung der altersentsprechenden gesunden Bevölkerung unterscheidet (21). Der Score kann nach Eingabe der benötigten Parameter auch computer-gestützt berechnet werden (www.mds-foundation.org). Eine prospektive Validierung steht aus.

Weitere, schon früher etablierte Prognoseparameter wie Knochenmarkfibrose (15), Lactatdehydrogenase (LDH) (e14–e15), β2-Mikroglobulin (e16) und Transfusionsbedarf (19) konnten bestätigt werden.

KASTEN

Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome*

● peripheres Blut

- **Blutbild obligat**
 - Leukozytenzahl oft < 4 000/μL
 - Thrombozytenzahl oft < 100 000/μL
 - Hämoglobin oft < 12 g/dL
 - Retikulozytenzahl oft vermindert
- **Differenzialblutbild, manuell, obligat** (Dysplasien?, Blastenanteil?)
- **LDH U/L** (über der Norm mit schlechterer Prognose assoziiert)
- **Ferritin**
 - bei Werten über > 1 000 μg/L ggf. Eisenentleerungstherapie
- **Erythropoietinspiegel**
 - bei Werten < 500 U/L ggf. Therapie mit einem Erythropoietin (off label)
- **HLA-Typisierung bei jüngeren Patienten**
 - ggf. allogene Transplantation

● Knochenmark

- **Zytologie** mit Eisenfärbung, POX und Esterasefärbung, (Dysplasien?, Blastenanteil?), obligat
- **Zytogenetik**, ggf. mit FISH (chromosomale Aberrationen?), obligat
- **Histologie** mit einer Knochenstanze, (Zellularität?, Fibrose?), obligat
- **ggf. Immunphänotypisierung**, empfohlen („recommended“ [6])

● peripheres Blut oder Knochenmark

- **Mutationsanalysen** (zur Anwendung vorgeschlagen („suggested“ [6])
 - bcr-abl, pdgfr-α/β, (ggf. zur Abgrenzung CMML/CML/aCML)
 - tet2, runx1, asx11, sf3b1, srsf2, tp53, u2af1, dnmt3a, zrsr2, ezh2, kras (ggf. Sicherung der Diagnose, Prognose?)

* nach (5–7); FISH, Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung; LDH, Lactatdehydrogenase; HLA, „human leukocyte antigen“, POX, Peroxidase; CML, chronische myeloische Leukämie; aCML, atypische chronische myeloische Leukämie

Für Patienten mit CMML ist ebenfalls ein neuer Score entwickelt worden, der einen medullären Blastenanteil von > 10 %, Leukozytenzahlen von > 13 000/μL, Transfusionsbedarf und einen ungünstigen Karyotyp als Risikoparameter zur Definition von vier Risikogruppen verwendet (22) (eTabelle 2) und validiert ist. Der MDS Comorbidity Score verwendet nur patientenassoziierte Risikofaktoren, nämlich kardiale, hepatische, renale und pulmonale Begleiterkrankungen sowie den Nachweis eines soliden Tumors (23) (eTabelle 3) und ist ebenfalls validiert. Molekulare Aberrationen finden sich bei circa 71 % der Patienten mit MDS und 93 % der Patienten mit CMML, die sich zu diagnostischen und prognostischen Zwecken im Falle des Fehlens zytogenetischer Aberrationen und ausreichender zytologischer Kriterien einsetzen lassen (24–26, e17–e25). Für fünf Aberrationen (tp53, insbesondere bei MDS del(5q), etv6, runx1, asx11, ezh2)

TABELLE 2

Definition des „revised International Prognostic Scoring System“ (IPSS-R) (21)

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik	sehr günstig	–	günstig	–	intermediär	ungünstig	sehr ungünstig
KM-Blasten	< 2 %	–	3–4 %	–	5–9 %	> 10 %	–
Hämoglobin g/dL	> 10	–	8– < 10	< 8	–	–	–
Thrombozyten/μL	> 100	50– < 100	< 50	–	–	–	–
Granulozyten/μL	> 800	< 800	–	–	–	–	–

Zytogenetische Risikogruppen

sehr günstig	del(11q), -Y
günstig	normal, del(20q), del(5q), einzeln und doppelt, del(12p)
intermediär	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, jede andere einzelne und doppelte Anomalie, unabhängige Klone
ungünstig	–7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 Anomalien inklusive –7/del(7q), komplex mit 3 Anomalien
sehr ungünstig	komplex mit > 3 Anomalien

Prognostische Risikogruppen

	Punktzahl	mÜLZ	AML 25 %*
sehr günstig	< 1,5	8,8	nicht erreicht
günstig	> 1,5–3	5,3	10,8
intermediär	> 3–4,5	3,0	3,2
ungünstig	> 4,5–6	1,6	1,4
sehr ungünstig	> 6	0,8	0,73

KM, Knochenmark; mÜLZ, mediane Überlebenszeit in Monaten; AML, akute myeloische Leukämie
 * Zeit bis sich bei 25 % der Patienten eine Leukämie entwickelt hat in Monaten

konnte ein unabhängiger, ungünstiger prognostischer Einfluss festgestellt werden. Der Nachweis einer sf3b1-Mutation ist assoziiert mit einer ringsideroblastischen Anämie und der srsf2-Mutation mit CMML. Neuere Untersuchungstechniken wie Proteomics oder Gene Array Analysen sind von hohem wissenschaftlichem Interesse, aber noch nicht Teil der Routinediagnostik (e17–e25).

Nach exakter Diagnosestellung und Abschätzung der Prognose muss unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und des Patientenwunsches eine geeignete Therapie angeboten werden, sofern der Patient nicht nur eine milde, nicht behandlungsbedürftige Zytopenie aufweist. Eine erneute Knochenmarkdiagnostik sollte im Verlauf bei Verschlechterung der Zellwerte erfolgen.

Therapie

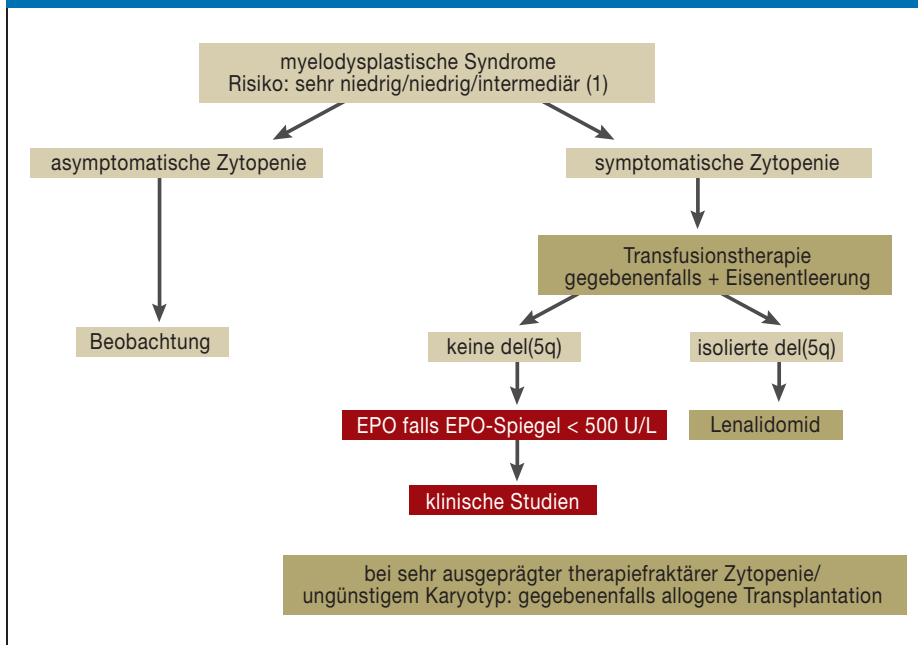
Empfehlungen zur Therapie basieren in erster Linie auf Leitlinien von internationalen Arbeitsgruppen und nur zu einem kleinen Teil auf Ergebnissen von Phase-III-Studien. Die Evidenzlage ist daher oft nicht hoch. Grundsätzlich steht der Erhalt beziehungsweise die Wiederherstellung der Lebensqualität für Niedrigrisikopatienten im Vordergrund, wohingegen bei Hochrisikopatienten auch die Verlängerung der zu erwartenden Lebenszeit ein wichtiges

Therapieziel ist (7). Es sollte nicht erst mit einer Therapie begonnen werden, wenn sich eine Leukämie entwickelt hat, sondern sobald der Patient Beschwerden hat, die seine Lebensqualität beeinträchtigen, oder ein Hochrisikoprofil vorliegt. Hauptstütze jeder Therapie sind Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und bei Blutungen und/oder einstelligen Thrombozytenzahlen von Thrombozytenkonzentraten. Der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten sollte nicht in erster Linie am Hämoglobinwert festgemacht werden, sondern unter Berücksichtigung des individuellen Bedarfs gesteuert werden (7). Typisch sind Transfusionen bei Hämoglobinwerten unter 8–9 g/dL. Zu den supportiven Therapiemaßnahmen gehören auch Impfungen gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), der frühzeitige Einsatz von Antibiotika im Fall von Fieber und bei ausgeprägter Thrombozytopenie und Blutungsneigung Tranexamsäure (5–7).

Niedrigrisikopatienten

Chronisch transfusionsbedürftige Patienten entwickeln eine Eisenüberladung, die zu Organschäden führen kann. Daher sollte bei Niedrigrisikopatienten, die mindestens 25 Erythrozytenkonzentrate erhalten haben und deren Serumferritin bei über 1 000 ng/mL liegt, eine Behandlung mit einem Chelatbildner erwogen werden. Ein Über-

GRAFIK 1



Therapiealgorithmus bei myelodysplastischem Syndrom für Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko (1) (adaptiert nach [5–7]). Dunkelolive hinterlegt: zugelassene Therapie; rot: empfohlen, aber nicht zugelassen; EPO, Erythropoietin

Lebensvorteil durch die Eisenchelation wurde in retrospektiven Analysen festgestellt, aber noch nicht durch eine prospektive randomisierte Studie bewiesen. Eine Eisenchelationstherapie führt bei etwa 15–20 % der Patienten zur Verbesserung der Blutzellzahlen (27). Da eine Eisenüberladung mit einer erhöhten Komplikationsrate bei allogener Stammzelltransplantation verbunden ist, sollten Patienten vor einer Transplantation gegebenenfalls auch mit einem zugelassenen Chelator – Deferoxamin oder bei Kontraindikationen Desferasirox – behandelt werden (28, e26, e27) (Evidenzklasse IIa).

Zwei Drittel der Niedrigrisikopatienten mit einem endogenen Erythropoietinspiegel von < 500 U/L und nur mildem Transfusionsbedarf werden mit einem hochdosierten Erythropoietin transfusionsfrei (29, 30). Die Erythropoietine sind jedoch noch nicht zur Behandlung von Patienten mit MDS zugelassen (Evidenzklasse Ib).

Etwa zwei Drittel der Patienten mit Deletion (5q) ohne Blastenvermehrung über 9 % werden durch Therapie mit Lenalidomid transfusionsfrei (31). Lenalidomid ist zur Therapie transfusionsabhängiger Patienten mit isolierter del(5q) für die Niedrig- und Intermediär-1-Risikogruppe nach IPSS zugelassen (Evidenzklasse IIa). tp53-Mutationen bei Patienten mit MDS und del(5q) sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (e28).

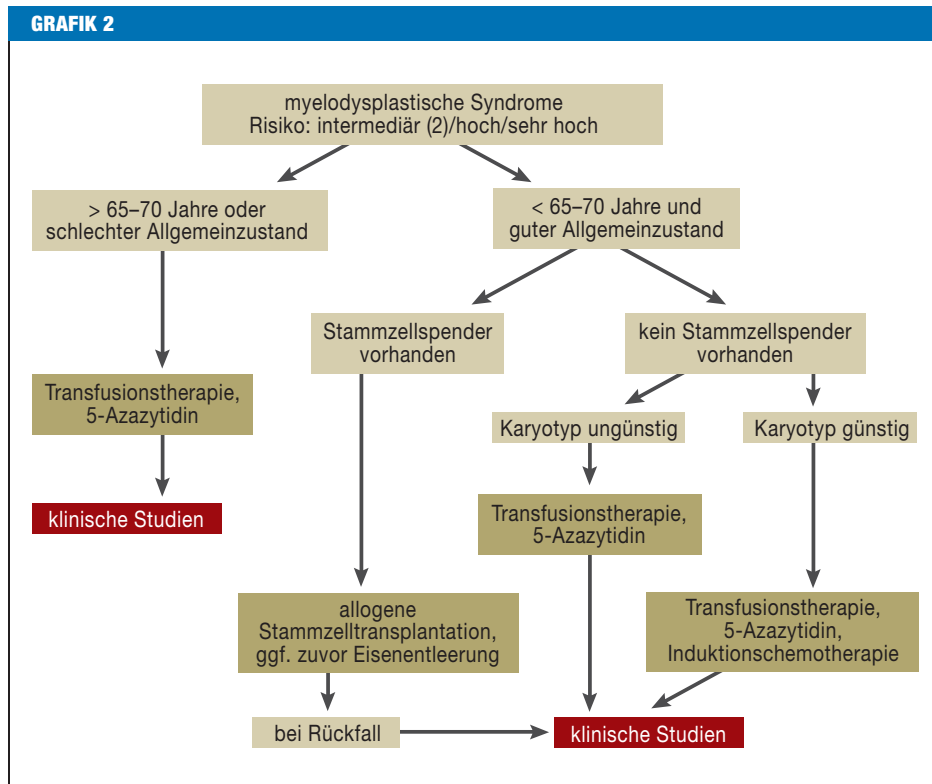
Hochrisikopatienten

Prinzipiell ist die allogene Blutstammzelltransplantation die einzige Therapiemaßnahme, die für geeignete Patienten ein kuratives Potenzial bietet (e29). Geeignet ist die Therapie für Patienten im Alter bis 70 Jahre ohne relevante Begleiterkrankungen. In Ausnahmefällen wurden auch Patienten jenseits des 70. Lebensjahres erfolgreich transplantiert (32). Der Transplantationszeit-

punkt wird ganz maßgeblich von der Pathologie der Erkrankung bestimmt. Bei Patienten mit niedrigem und intermediärem Krankheitsrisiko sollte die Transplantation erst im Progress durchgeführt werden (33). Hochrisikopatienten profitierten von einer frühzeitigen Transplantation (34). In Einzelfällen können ausgeprägte Zytopenien Indikation für eine Transplantation sein (34). Transplantate von HLA-angepassten Fremdspendern sind heute denen von HLA-identischen Geschwisterspendern gleichwertig. Aktuelle Daten zeigen sogar, dass für ältere Patienten jüngere Fremdspender bessere Ergebnisse liefern als „alte“ Geschwisterspender (35). Ist die Indikation einmal gestellt und ein Spender identifiziert, sollten Hochrisikopatienten ohne Verzögerung transplantiert werden (36).

Die Intensität der Chemotherapie, die direkt vor der Transplantation appliziert wird (sogenannte Konditionierung) sollte individuell an Alter und Komorbiditäten angepasst werden. Bei älteren Patienten wird die Dosis reduziert, junge Patienten erhalten eine Hochdosistherapie, da sowohl zytotoxische, als auch immunologische Mechanismen für den Transplantationserfolg entscheidend sind (37). Besonders wichtig ist die Nachsorge nach der Transplantation, um Komplikationen und ein beginnendes Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Hauptkomplikationen sind einerseits die direkten Folgen der Konditionierung wie Mukositis, Blutungen und Infektionen während der Zytopenie, andererseits aber auch akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen, die entweder direkt organschädigend sein können, oder aber durch die zu ihrer Therapie notwendige Immunsuppression schwere bakterielle und virale Infektionen begünstigen. Insgesamt liegt heute die Rate an therapiebedingten

Therapiealgorithmus bei myelodysplastischem Syndrom für Patienten mit intermediärem (2), hohem und sehr hohem Risiko, adaptiert nach (5–7). Dunkelolive hinterlegt: zugelassene Therapie; rot: empfohlen, aber nicht zugelassen.



Todesfällen bei 15–30 %. Etwa 30–50 % der Patienten können durch eine allogene Transplantation geheilt werden, bei 30–50 % kommt es zu einem Rückfall der MDS-Erkrankung (38).

Da die hämatopoietischen Zellen bei MDS-Patienten auch epigenetische Veränderungen in Form einer pathologischen DNA-Hypermethylierung aufweisen, kommt eine Behandlung mit der demethylierenden Substanz 5-Azazytidin in Frage. Nachdem eine internationale Phase-III-Studie die Überlegenheit dieses Medikaments gegenüber anderen Therapieformen (alleinige Supportivbehandlung, niedrigdosiertes AraC, intensive Chemotherapie) gezeigt hat und die mediane Überlebenszeit um 10 Monate verlängerte (39), wurde die Substanz zur Behandlung von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zugelassen (Evidenzklasse Ib). Die Gesamtansprechrate beträgt circa 50 %, die Therapie ist jedoch nie kurativ (39). Hauptnebenwirkung ist die Verschlechterung der Blutzellzahlen zu Beginn der Behandlung, was nicht zum Therapieabbruch führen sollte (40). Der Erfolg einer Therapie sollte erst nach sechs Therapiezyklen beurteilt werden (40). Eine Induktionschemotherapie kann bei Hochrisikopatienten mit günstigem Karyotyp eingesetzt werden (5–7, e30).

Patienten mit CMML, bei denen es zu einer Leukozytose (> 20 000/µL) kommt, können auch mit oralem Hydroxyurea oder niedrig dosiertem Cytosinarabinosid behandelt werden (Evidenzklasse IIa). Die *Grafiken 1 und 2* zeigen den jeweils aktuellen Therapiealgorithmus für die verschiedenen Risikogruppen.

Die dauerhafte Betreuung der Patienten bedarf der sektorenübergreifenden, klugen Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Hämatologen und gegebenenfalls eines beteiligten Zentrums. Die regelmäßigen, zum Beispiel monatlichen Blutbildkontrollen und die Einschätzung des Allgemeinzustands können hausärztlich erfolgen. Erforderliche Transfusionen oder medikamentöse Therapien werden fachärztlich-hämatologisch durchgeführt, und insbesondere in Ermangelung zugelassener Substanzen oder nach Verlust des Ansprechens können MDS-Zentren ihre Expertise und die Möglichkeit klinischer Studien einbringen.

Vor diesem Hintergrund bemüht sich die Deutsche MDS-Studiengruppe seit langem, meist multizentrische Studien durchzuführen, um möglichst vielen Patienten eine Therapie anbieten zu können. Es handelt sich hierbei um „investigator initiated trials“ und Studien der pharmazeutischen Industrie. Im MDS-Register mit Sitz in Düsseldorf werden diagnostische, klinische, prognostische und therapeutische Daten erfasst, die in vielen beteiligten Zentren erhoben werden, um gemeinsame wissenschaftliche Projekte zu ermöglichen. Ein Krebshilfeverbundprojekt (Sprecher: W. K. Hofmann, Mannheim) beinhaltet ein zentrales Biobanking in Düsseldorf und wissenschaftliche Teilprojekte in Mannheim, Göttingen, Hannover, Regensburg und Freiburg (www.mds-verbund.de). Eine aktuelle Übersicht über die klinischen Studien und die Ansprechpartner in den verschiedenen Zentren sowie die Publikationen der Deutschen-Österreichisch-Schweizer MDS-Gruppe ist unter www.mds-register.de einzusehen.

KERNAUSSAGEN

- Myelodysplastische Syndrome sind häufige maligne Stammzellerkrankungen vornehmlich des älteren Menschen; sie haben sehr unterschiedliche klinische Verläufe und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer akuten Leukämie.
- Die Diagnostik beinhaltet obligat Blut- und Knochenmarkmorphologie und Zytogenetik.
- Die Abschätzung der Prognose kann mit dem revidierten internationalen Prognoscore erfolgen, der fünf Risikogruppen mit unterschiedlicher zu erwartender Überlebenszeit und unterschiedlichem Leukämierisiko definiert.
- Die Therapie wird dem Risikoprofil und den Begleiterkrankungen angepasst und reicht von Transfusions-therapie über Eisentleerungstherapie, die Gabe von Lenalidomid und 5-Azacytidin bis zur allogenen Transplantation.
- Hochrisikopatienten unter 70 Jahren sollte eine kurative allogene Stammzelltransplantation angeboten werden; die Heilungsrate beträgt 30–50 %.

Interessenkonflikt

Prof. Germing bekam finanzielle Unterstützung bei der Abfassung eines Manuskript sowie Reisekostenerstattung von der Firma Celgene. Er erhielt Vortragshonore von den Firmen Novartis, Celgene und Janssen-Cilag. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von den Firmen Celgene, Novartis, Amgen und Janssen-Cilag.

Prof. Kobbe bekam Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von den Firmen Medac, Celgene und Novartis. Für Vorträge wurden ihm Honorare zuteil von den Firmen Celgene und Novartis. Er erhielt Studienunterstützung (Drittmittel) von den Firmen Celgene und Novartis.

Prof. Gattermann erhielt Honorare für Beraterfähigkeit (Advisory Boards) von den Firmen Novartis und Celgene. Er bekam finanzielle Unterstützung für die Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer MDS-Studien, die von den Firmen Novartis oder Celgene gesponsert wurden. Zudem wurden für ihn Kongressgebühren erstattet von der Firma Novartis. Reisekostenerstattung und Vortragshonore bekam er von den Firmen Novartis und Celgene. Ferner erhielt er Studienunterstützung (Drittmittel) von den Firmen Novartis und Celgene.

Prof. Haas erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 15. 1. 2013, revidierte Fassung angenommen: 23. 7. 2013

LITERATUR

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011; 35: 1591–6.
2. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al.: Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006; 34: 5358–65.
3. Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, et al.: Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. *Leukemia* 2013; doi: 10.1038/leu.2013.193 (epub ahead of print).
4. Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al.: Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(36): A-2272–8.
5. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 2. 2014. 21. 5. 2013.
6. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. *Blood* 2013; (in press).
7. Hofmann WK, Platzbecker U, Stauder R, Passweg J, Germing U: Leitlinie Myelodysplastische Syndrome, Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2013. www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mds. Last accessed on 14 October 2013.
8. Bhatia R, Deeg HJ. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18: 77–82.
9. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, et al.: Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica* 2012; 97: 206–12.
10. Beelte S, Haas R, Germing U, Jansing PJ: Practice of recognizing benzene-caused occupational diseases in 2006. *Med Klin* 2008; 103: 553–60.
11. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al.: Myelodysplastic syndromes/ neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press 2008.
12. Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al.: Chronic Myelomonocytic leukemias. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press 2008.
13. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al.: Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): A multicenter study. *Leukemia* 2012; 26: 1286–92.
14. Broseus J, Florensa L, Zipperer E, et al.: Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2012; 97: 1036–41.
15. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, et al.: Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008; 22: 313–22.
16. Haase D, Germing U, Schanz J, et al.: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385–95.
17. Schanz J, Tüchler H, Sole 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 820–9.
18. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al.: Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia* 2013; doi: 10.1038/leu.2013.187 (epub ahead of print).
19. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al.: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503–10.
20. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–88.
21. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–65.
22. Such E, Germing U, Malcovati L, et al.: Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 3005–15.
23. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al.: Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96: 441–9.
24. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al.: Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3376–82.
25. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364: 2496–50.


26. Graubert T, Walter MJ: Genetics of myelodysplastic syndromes: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 543–9.
27. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al.: Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012; 97: 1364–71.
28. Gattermann N: Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 24–9.
29. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al.: Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009; 114: 2393–400.
30. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al.: 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* 2003; 12: 1037–46.
31. List A, Dewald G, Bennett J, et al.: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456–65.
32. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al.: Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. final results of a prospective randomized european intergroup trial. *Haematologica* 2010; 95: 1754–61.
33. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al.: Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1878–87.
34. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al.: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579–85.
35. Kroger N, Zabelina T, de Wreede, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia* 2013; 27: 604–9.
36. Saure C, Schroeder T, Zohren F, et al.: Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 466–72.
37. Luger SM, Ringden O, Zhang MJ, et al.: Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 203–11.
38. Mufti GJ, Potter V: Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 49–55.
39. 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* 2009; 10: 223–32.
40. Götzke K, Platzbecker U, Giagounidis A, et al.: Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010; 89: 841–50.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Ulrich Germing
 Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
 Heinrich-Heine-Universität
 Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
 germing@med.uni-duesseldorf.de

Zitierweise

Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N: Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(46): 783–90. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0783

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4613

eTabellen:
www.aerzteblatt.de/13m0783

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Hinweise für Autoren von Diskussionsbeiträgen im Deutschen Ärzteblatt

- Reichen Sie uns bitte Ihren Diskussionsbeitrag bis spätestens vier Wochen nach Erscheinen des Primärartikels ein.
- Argumentieren Sie wissenschaftlich, sachlich und konstruktiv. Briefe mit persönlichen Angriffen können wir nicht abdrucken.
- Schreiben Sie klar und deutlich, fokussieren Sie sich inhaltlich. Vermeiden Sie es, Nebenaspekte zu berühren.
- Sichern Sie die wichtigsten Behauptungen durch Referenzen ab. Bitte geben Sie aber – abgesehen von dem Artikel, auf den Sie sich beziehen – insgesamt nicht mehr als drei Referenzen an.
- Beschränken Sie Ihren Diskussionsbeitrag auf eine Textlänge von 250 Wörtern (ohne Referenzen und Autorenadresse).
- Verzichten Sie auf Tabellen, Grafiken und Abbildungen. Aus Platzgründen können wir solche grafischen Elemente in Diskussionsbeiträgen nicht abdrucken.
- Füllen Sie eine Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt aus.
- Bearbeiten Sie die deutschen und englischen Satzzeichen nach Erhalt ohne Verzögerung.
- Geben Sie eine Adresse an. Anonyme Diskussionsbeiträge können wir nicht publizieren.
- Senden Sie Ihren Diskussionsbeitrag zu Artikeln der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion an: medwiss@aerzteblatt.de oder Deutsches Ärzteblatt, Ottostraße 12, 50859 Köln.

Myelodysplastische Syndrome: Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapie

Ulrich Germing, Guido Kobbe, Rainer Haas, Norbert Gattermann

eLITERATUR

- e1. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG: Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87: 743–5.
- e2. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM: Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87: 691–9.
- e3. Germing U, Strupp C, Giagounidis A, et al.: Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2013; 36: 727–34.
- e4. Broséus J, Alpermann T, Wulfert M, et al.: Age, JAK2V617F and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia* 2013; doi: 10.1038/leu.2013.120 (epub ahead of print).
- e5. Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al.: Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478: 64–9.
- e6. Steidl C, Steffens R, Gassmann W, et al.: Adequate cytogenetic examination in myelodysplastic syndromes: analysis of 529 patients. *Leuk Res* 2005; 29: 987–93.
- e7. Braulke F, Schanz J, Jung K, et al.: FISH analysis of circulating CD34+ cells as a new tool for genetic monitoring in MDS: verification of the method and application to 27 MDS patients. *Leuk Res* 2010; 34: 1296–301.
- e8. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al.: Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010; 21: 114–9.
- e9. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al.: The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009; 94: 729–32.
- e10. Valent P, Hofmann WK, Büsche G, et al.: Meeting report: Vienna 2008 Workshop of the German-Austrian working group for studying prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2009; 88: 607–11.
- e11. Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, et al.: Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2010; 21: 120–5.
- e12. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al.: Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 31: 727–36.
- e13. Germing U, Kündgen A: Prognostic scoring systems in MDS. *Leuk Res* 2012; 36: 1463–9.
- e14. 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* 2005; 19: 2223–31.
- e15. Aul C, Gattermann N, Heyll A, et al.: Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 1992; 6: 52–9.
- e16. Neumann F, Gattermann N, Barthelme HU, et al.: Levels of beta 2 microglobulin have a prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome with regard to survival and the risk of transformation into acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: 232–6.
- e17. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al.: SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2012; 120: 3080–8.
- e18. Thol F, Friesen I, Damm F, et al.: Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2499–506.
- e19. Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al.: Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 119: 3578–84.
- e20. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al.: SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012; 119: 569–72.
- e21. Aivado M, Spentzos D, Germing U, et al.: Serum proteome profiling detects myelodysplastic syndromes and identifies CXC chemokine ligands 4 and 7 as markers for advanced disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1307–12.
- e22. Hofmann WK, de Vos S, Komor M, et al.: Characterization of gene expression of CD34+ cells from normal and myelodysplastic bone marrow. *Blood* 2002; 100: 3553–60.
- e23. Nowak D, Nolte F, Mossner M, et al.: Genome-wide DNA-mapping of CD34+ cells from patients with myelodysplastic syndrome using 500K SNP arrays identifies significant regions of deletion and uniparental disomy. *Exp Hematol* 2009; 37: 215–24.
- e24. Frobel J, Cadeddu RP, Hartwig S, et al.: Platelet proteome analysis reveals integrin-dependent aggregation defects in patients with myelodysplastic syndromes. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 1272–8.
- e25. Schildgen V, Wulfert M, Gattermann N: Impaired mitochondrial gene transcription in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Exp Hematol* 2011; 39: 666–75.
- e26. 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* 2010; 34: 1143–50.
- e27. Valent P, Krieger O, Stauder R, et al.: Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)—diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 143–9.
- e28. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al.: TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1971–9.
- e29. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60–70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1415–21.
- e30. Knipp S, Hildebrandt B, Kündgen A, et al.: Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007; 110: 345–52.

Myelodysplastische Syndrome: Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapie

Ulrich Germing , Guido Kobbe, Rainer Haas, Norbert Gattermann

eTABELLE 1

WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome und myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasien (11, 12)

MDS-Subtyp	Blut	Knochenmark
refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD) refraktäre Anämie (RA) refraktäre Neutropenie (RN) refraktäre Thrombopenie (RT)	< 1 % Blasten Uni- oder Bizytopenie	< 5 % Blasten Dysplasien in ≥ 10 % der Zellen nur einer Reihe
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	Anämie, keine Blasten	< 5 % Blasten, ≥ 15 % Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, ausschließlich Dyserythropoese
refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) mit oder ohne Ringsideroblasten	< 1 % Blasten Zytopenie(n) < 1000/μL Monozyten	< 5 % Blasten, Dysplasiezeichen ≥ 10 % der Zellen von 2–3 Zellreihen
MDS mit isolierter del(5q)	< 1 % Blasten Anämie, Thrombozyten oft vermehrt	meist typische mononukleäre Megakaryozyten, < 5 % Blasten, isolierte del(5q)-Anomalie
refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung I (RAEB I)	Zytopenie(n), < 5 % Blasten, < 1 000/μL Monozyten	uni- oder multilineäre Dysplasien, Blasten 5–9 %, keine Auerstäbchen
refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung II (RAEB II)	Zytopenie(n), < 20 % Blasten, < 1 000/μL Monozyten Auerstäbchen möglich	uni- oder multilineäre Dysplasien, Blasten 10–19 %, Auerstäbchen möglich
unklassifizierte MDS (MDS-U) RCUD mit Panzytopenie RCMD/RCUD mit 1 % Blasten im Blut MDS-typische chromosomale Aberration ohne klare Dysplasiezeichen	< 1 % Blasten, < 1 000/μL Monozyten	< 5 % Blasten
myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasien		
chronische myelomonozytäre Leukämie I (CMML I)	< 5 % Blasten Uni- oder Bizeytopenie > 1 000/μL Monozyten/μL keine Auerstäbchen	< 10 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Reihen, keine Auerstäbchen
chronische myelomonozytäre Leukämie II (CMML II)	< 20 % Blasten Uni- oder Bizeytopenie > 1 000/μL Monozyten/μL Auerstäbchen möglich	< 20 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Reihen, Auerstäbchen möglich
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	Zytopenie(n), Thrombozyten > 450 000/μL < 1 % Blasten	< 5 % Blasten, > 15 % Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, Dyplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft sf3b1- und jak-2-Mutationen

eTABELLE 2**Definition des „chronic myelomonocytic leukemia score“ (CPSS) (22)**

Parameter	Punkte	2	1	0
WHO-Typ			CMML II	CMML I
Leukozytenzahl			> 13 000/ μ L	< 13 000/ μ L
Transfusionsbedarf			regelmäßig	keine
Karyotyp		ungünstig	intermediär	niedrig
Karyotypgruppen				
ungünstig	+8, aberrantes Chromosom 7, > 2 Anomalien			
intermediär	alle anderen Aberrationen			
Risikogruppen				
niedrig	0			
intermediär I	1			
intermediär II	2–3			
hoch	4–5			

WHO, Weltgesundheitsorganisation; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie

eTABELLE 3**Definition des MDS Comorbidity Score (MDS-CI Score) (23)**

Begleiterkrankung	Punkte
Herzerkrankung	2
mittelschwere bis schwere Lebererkrankung	1
schwere Lungenerkrankung	1
Nierenerkrankung	1
solider Tumor	1
Risikogruppen	
Niedrigrisiko	0
intermediäres Risiko	1–2
Hochrisiko	> 2

MDS, myelodysplastische Syndrome