

Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten

Der Begriff Myelodysplastische Syndrome (MDS) umfasst eine Gruppe klonaler myeloischer Erkrankungen, die durch ähnliche hämatopoetische Insuffizienzen, Dysplasie(n) und periphere Zytopenie(n) gekennzeichnet sind.^{1, 2} Ursächlich für MDS sind erworbene genetische Veränderungen der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark. MDS geht mit einem variablen Risiko für die Evolution in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) und das Gesamtüberleben einher.¹

MDS werden in zwei Risiko-Gruppen unterteilt: Das Niedrigrisiko-MDS ist durch eine verfrühte und vermehrte Apoptose myeloischer Progenitorzellen gekennzeichnet. Die Patienten leiden typischerweise an peripheren Zytopenien, trotz eines zellreichen Knochenmarks. Charakteristisch für das Hochrisiko-MDS ist die verstärkte Proliferation der malignen hämatopoetischen Stammzellen und die starke Expansion unreifer myeloischer Zellen (Blasten).

Kernsymptomatik des Niedrigrisiko-MDS ist die Anämie infolge ineffektiver Erythropoese. Betroffene leiden häufig nicht nur unter allgemeiner körperlicher Schwäche und verminderter Leistungsfähigkeit, sondern klagen z. B. auch über Dyspnoe, Herzrasen, Kopfschmerzen sowie Sehstörungen bzw. Schwindel. Auch unspezifische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, gastrointestinale Symptome und Fatigue können auftreten.¹

Klassifikationen

- Die verschiedenen Formen der MDS werden nach den WHO-Kriterien von 2016 basierend auf klinischen, morphologischen, zytogenetischen, molekulargenetischen und immunophenotypischen Kriterien in verschiedene Subtypen klassifiziert.^{1, 2}
- Gemäß der WHO-Klassifikation wird bei MDS mit Ringsideroblasten zwischen Einliniendysplasie sowie Mehrliniendysplasie unterschieden.^{1, 2} MDS mit Ringsideroblasten sind durch eine chronische Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts gekennzeichnet, deren Symptome meist mit einer regelmäßigen Gabe von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) behandelt wird.^{1, 3}
- Eine AML besteht nach der WHO-Klassifikation bei Vorliegen von mehr als 20 % Blasten im Blut und Knochenmark.^{1, 2}

Fast Facts - Myelodysplastische Syndrome

Jährliche Inzidenz:¹

- 4-5/100.000 Einwohner
- im Alter über 70 Jahre > 30/100.000

Medianes Erkrankungsalter:¹

75 Jahre

Ursache:¹

- In ca. 90 % der Fälle ohne bekannte Ursache (idiopathische/primäre MDS)
- Bei ca. 10 %: vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie (therapieassoziierte oder sekundäre MDS)
- Selten durch langjährige Benzol- oder Lösungsmittlexposition

Auswirkungen:¹

Anämie vor allem aufgrund einer ineffektiven Erythropoese und Risiko einer Progression in eine Akute Myeloische Leukämie (AML)

Therapie (Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten):¹

- Erythropoese-stimulierende-Agenzien (ESA) als Erstlinientherapie
- Nach ESA-Versagen kommen regelmäßige Transfusionen zum Einsatz
- Subkutane Therapie mit dem Erythrozyten-Reifungs-Aktivator Luspatercept (Reblozyl®) kann Transfusionslast senken

Risikoklassifikationen und Prognose

Die individuelle Prognose wird im Wesentlichen mithilfe der beiden Risiko-Scores IPSS (International Prognostic Scoring System) und IPSS-R (revised) bestimmt.^{1, 4, 5} Im Vergleich zum IPSS erweitert die aktuelle Version des IPSS-R die Anzahl der zytogenetischen Kategorien, modifiziert die Gewichtung des Anteils der Knochenmarkblasten und geht detaillierter auf die Ausprägung der Zytopenien ein und verspricht damit genauere Prognosen.^{1, 5}

- Der IPSS-R unterteilt MDS in Niedrigrisiko-MDS (sehr niedrig, niedrig und intermediär) und Hochrisiko-MDS (hoch und sehr hoch).¹
- 77 % der Patienten zählen zur Gruppe der Betroffenen mit Niedrigrisiko-MDS und zeigen ein medianes Gesamtüberleben von 3 bis 8,8 Jahren.⁵
- Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Hochrisiko-MDS beträgt zwischen 0,8 und 1,6 Jahren. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für eine schnelle Progression zur AML.⁵

| IPSS-R | Sehr niedrig | Niedrig | Intermediär | Hoch | Sehr hoch |
|---|--------------|---------|-------------|------|-----------|
| Medianes Gesamtüberleben in Jahren | 8,8 | 5,3 | 3,0 | 1,6 | 0,8 |
| Mediane Zeit bis zur AML-Entwicklung bei 25 % der Patienten in Jahren | NR | 10,8 | 3,2 | 1,4 | 0,73 |

Tabelle 1: Durchschnittliches Überleben und Progressionszeit zur AML bei unbehandelten Patienten gemäß IPSS-R-Prognose-Score⁵

Therapie¹

- Die Therapieziele sowie die zugelassenen Medikamente unterscheiden sich im Niedrig- und Hochrisiko-MDS.
- Das Kernmerkmal des Niedrigrisiko-MDS ist die Anämie infolge einer ineffizienten Erythropoese, weshalb das primäre Therapieziel in der Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität und der Verbesserung der Lebensqualität besteht.
- Beim Hochrisiko-MDS stehen therapeutische Maßnahmen mit dem Ziel einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Verzögerung der Progression zur AML in Vordergrund.

Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten

- Erythropoese-stimulierende-Agenzien (ESA) wie Erythropoetin (EPO) gelten als häufige Erstlinientherapie bei Niedrigrisiko-MDS ohne del(5q).^{1, 11}
 - Gemäß des Nordic-Score besteht bei Patienten mit hoher Transfusionslast oder hohem Serum-Erythropoetinspiegel (sEPO) jedoch lediglich eine geringe Ansprechwahrscheinlichkeit.⁶
 - Die mediane Ansprechdauer beträgt 2 Jahre⁷ und besonders Patienten mit Ringsideroblasten zeigen nur kurzes Ansprechen.⁸⁻¹¹
- Nach ESA-Versagen sind Patienten auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen.
 - Die Transfusionsabhängigkeit ist mit einem reduzierten Gesamtüberleben verbunden^{12, 13} und stellt für viele Betroffene eine hohe psychosoziale sowie klinische Belastung dar.
 - EK-Transfusionen verstärken die sekundäre Eisenüberladung, weshalb regelmäßig transfundierte Patienten eine medikamentöse Chelat-Therapie zur Eisenelimination erhalten müssen.¹

Zugelassene Wirkstoffe von Celgene, einem Unternehmen von Bristol Myers Squibb, in der MDS-Therapie

| Niedrigrisiko-MDS: Luspatercept (Reblozyl®) | Niedrigrisiko-MDS: Lenalidomid (Revlimid®) | Hochrisiko-MDS: Azacitidin (Vidaza®) |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Luspatercept (Reblozyl®) ist als erster und einziger Erythrozyten-Reifungs-Aktivator u. a. für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (nach IPSS-R), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zugelassen.¹⁴ Luspatercept ist der erste und einzige in der Europäischen Union (EU) zugelassene Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA; englisch: erythroid maturation agent, EMA)¹⁵⁻¹⁷ | <p>Lenalidomid (Revlimid®) ist u. a. für die Behandlung von erwachsenen MDS-Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko (nach IPSS) in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind, zugelassen.¹⁸</p> | <p>Azacitidin (Vidaza®) ist u. a. für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind und MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach IPSS aufweisen, zugelassen.¹⁹</p> |

Tabelle 2: Ausgewählte Wirkstoffe in der MDS-Therapie^{1, 14-19}

Literatur

1. Onkopedia-Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS); Stand: Februar 2020; abrufbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html#ID0E3DAC> (letzter Zugriff: 2. September 2020).
2. Arber DA, et al. Blood 2016;127:2391-2405.
3. Malcovati L, Cazzola M. Best Pract Res CL HA 2013;26(4):377-385.
4. Greenberg P, et al. Blood 1997;89:2079-2088.
5. Greenberg P, et al. Blood 2012;120:2454-2465.
6. Hellström-Lindberg. Br J Haematol 1997;99:344-351.
7. Castelli et al. Med Oncol 2018;35(5):76.
8. Adès L, et al. Lancet 2014;383:2239-2252.
9. Fenaux and Adès. Blood 2013;121:4280-4286.
10. Hellström-Lindberg E. Br J Haematol 1995;89:67-71.
11. Park S, et al. J Clin Oncol 2017;35:1591-1597.
12. Hiwase DK, et al. Blood 2013;122:Abstract 1518.
13. Malcovati L. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:Suppl 3:S305-311.
14. Fachinformation Reblozyl®, aktueller Stand.
15. Paulson RF. Nat Med 2014;20:334-335.
16. Suragani RN, et al. Nat Med 2014;20:408-414.
17. Dussiot M, et al. Nat Med 2014;20:398-407.
18. Fachinformation Revlimid®, aktueller Stand.
19. Fachinformation Vidaza®, aktueller Stand.

Stand: September 2020