

EHA-Kongress: myelodysplastisches Syndrom

# Differenzierte Therapieansätze beim myelodysplastischen Syndrom

Nach vielen Jahren des Stillstands haben sich in den letzten Jahren im Bereich des myelodysplastischen Syndroms (MDS) einige wichtige Neuerungen ergeben. Auch bestanden noch nie solch differenzierte Therapieansätze unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils. Hier soll nun ein Überblick über die Kongresshighlights zu MDS von der EHA 2010 in Barcelona gegeben werden, wo wir in erster Linie eine Konsolidierung des zuletzt rasanten Fortschrittes gesehen haben.

## Prognose und Diagnose

Seit 1997 ist das International Prognostic Scoring System (IPSS) im Einsatz, mit dem die Prognose des individuellen MDS-Patienten eingeschätzt werden kann. Aktuell werden neue, erweiterte Prognosescores entwickelt, die unter Einbeziehung neuer Parameter (z.B. Grad der Knochenmarksfibrose, CD34+-Zellcluster in der KM-Biopsie, EK-Transfusionsfrequenz) möglicherweise noch genauer Risikogruppen definieren können.

Da über den genetischen Hintergrund mehr und mehr bekannt wird, wird auch dies zukünftig in die Beurteilung einfließen. Wichtige Prognosefaktoren stellen die chromosomalen Aberrationen dar. Diese liegen in ca. 50% aller MDS vor. Nach der Häufigkeit sortiert sind dies: del5q, del7 bzw. del7q, Trisomie 8, del20q. Komplexe Karyotypen gehen mit einer schlechten Prognose einher. Aktuell werden die dort lokalisierten Gene identifiziert, die im Zusammenspiel für die Krankheitsentstehung mitverantwortlich sein können. Es konnte gezeigt werden, dass 3 der am

häufigsten mutierten Gene im MDS (TET2, ASXL1, EZH2) in die epigenetische Regulation involviert sind. Dies wird für die weitere Entwicklung spezifischer Ansatzpunkte (Targeted Therapies) von großer Bedeutung sein.

## Die Rolle der Durchflusszytometrie

Die Diagnose des MDS, gestützt auf zytomorphologische Kriterien, wird seit Langem flankiert von zusätzlichen zyto-

mit der Höhe des internationalen Risikoscores IPSS.

## Epigenetik

Epigenetische Veränderungen werden mehr und mehr als zentral bedeutende Mechanismen verstanden, über die Gentranskription reguliert wird. Dabei heißt epigenetisch, dass die Exprimierung von Genen durch Veränderungen außerhalb der DNA-Struktur beeinflusst werden kann.

Hierbei stellt die DNA-Hypermethylierung von Genen, die in die Zellzyklusregulation eingreifen oder Apoptose und Zelldifferenzierung steuern, z.B. Tumorsuppressorgene, einen wichtigen Mechanismus dar, der zur malignen Transformation führen kann.

DNA-Methylierung kann ein Gen „stilllegen“, aber durch Demethylierung kann dieser Zustand rückgängig gemacht werden, was z.B. zu einer Reaktivierung von Tumorsuppressorgenen führt. Für das MDS ist bei einigen involvierten Genen (z.B. p15, HIC1, SHP1, SOCS1, FHIT, ID4, KLF1) eine



S. Steinkirchner, Salzburg



T. Melchart, Salzburg



A. Egle, Salzburg

genetischen Untersuchungen. Zusätzliche diagnostische Aussagen erhofft man sich durch die durchflusszytometrische Untersuchung bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms (EHA-Abstracts # 0308 und 0918). Unter anderem korreliert die Anzahl der aberrant exprimierten Antigene

Hypermethylierung nachgewiesen worden. Dies bildet den Ansatzpunkt der Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und die Rationale für den Einsatz dieser (z.B. 5-Azacytidin, Decitabine). Dieser Mechanismus geht somit über den zusätzlichen zytotoxischen Angriff der Wirksubstanzen hinaus. Bisher stellen die hypomethylierenden Substanzen die einzigen Medikamente dar, die das Gesamtüberleben beim MDS verlängern können (s.u.).

Der erste von der FDA zur Behandlung des MDS zugelassene Wirkstoff war der DNA-Methyltransferase-Inhibitor (DNMTi) 5-Azacytidin.

Zugelassen im Dezember 2008 für MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem internationalem Risikoscore (IPSS) sowie für chronische myelomonozytäre Leukämie mit 10–29% Blasten im Knochenmark und AML mit 20–30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie stellt es zurzeit wohl die interessanteste Medikation zur Behandlung dar. In der rezenten Studie von Fenaux konnte ein Vorteil im Überleben von 24,5 Monaten gegenüber 15 Monaten durch die 5-Azacytidintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie gezeigt werden (Abb.). Der Überlebensvorteil mit 5-Azacytidin ist dabei unabhängig von Alter, FAB- oder WHO-Klassifikation, Prozentsatz der KM-Blasten sowie des Karyotypen. Eine orale Formulierung des 5-Azacytidin ist entwickelt worden und wird gerade in Phase-I-Studien getestet. Jetzt liegen erste Erfahrungswerte mit 5-Azacytidin im klinischen Alltag vor und konnten ausgewertet werden:

**Therapie im höheren Alter**

Da die Diagnose MDS oft im höheren Lebensalter gestellt wird, kommt den Begleiterkrankungen bei der Risikostratifizierung und dem weiteren Management eine große Bedeutung zu. So konnte gezeigt werden, dass in einem großen griechischen Register eine begleitende Herzinsuffizienz oder eine Ulkuserkrankung einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben der Patienten

hatten (# 0911). Weiters konnte in einer kleinen Patientengruppe gezeigt werden, dass auch ältere Patienten von einer 5-Azacytidin-Therapie profitieren können und diese Therapie ohne einen substanziellen Anstieg an Komplikationen möglich sein sollte (# 0905). Dies entspricht auch unserer eigenen Erfahrung, welche gerade für das österreichische Register ausgewertet wird. Auch Daten eines 5-Azacytidin-Registers aus den USA (AVIDA-Register), wo immerhin 226 Patienten älter als 75 Jahre beobachtet wurden (davon 128 älter als 80 Jahre), zeigen, dass die Therapie auch in dieser Altersgruppe mit gleicher Effektivität eingesetzt werden kann und im Allgemeinen gut vertragen wird. Hier wurde allerdings be-

gener SCT, als Bridging vor einer zweiten HSCT oder in Kombination mit anderen Immuntherapien wie z.B. Spleenlymphozyteninfusionen. Auch bei Patienten mit Vorliegen einer Chromosom-7-Anomalie, welches mit einer ungünstigen Prognose einhergeht, kann 5-Azacytidin das klinische Outcome verbessern. Dies konnte in einer Studie mit 40 Patienten (Chromosom-7-Aberrationen alleine oder in einem komplexen Karyotyp) gezeigt werden. Die ORR war 42% bei isolierten Chromosom-7-Anomalien sowie 32% bei Vorliegen eines komplexen Karyotyps. Das mittlere Überleben lag im Median bei immerhin 10,5 Monaten für diese Hochrisiko-Konstellation (# 0324).

Der zweite im MDS therapeutisch nutzbare epigenetische Angriffspunkt ist die Azetylierung. Diese aktiviert eine Transkription, wohingegen Deazetylierung im Allgemeinen eine Transkription unterdrückt. Durch Inhibition von Histon-Deazetylasen durch Histon-Deazetylase-Inhibitoren (HDACi) kann eine Zelldifferenzierung bzw. Apoptose gefördert und Wachstum in transformierten Zellen gestoppt und so eine antitumorale Aktivität erzeugt werden. Eine erste Substanz dieser Klasse wurde bereits von der

FDA für die Behandlung von kutanen T-Zelllymphomen zugelassen (suberoylanilide hydroxamic acid, kurz SAHA), andere stehen in Entwicklung. Aktuell wird die Kombination von hypomethylierenden Substanzen mit HDACi untersucht, da sich synergistische Effekte auf die Genreaktivierung und Zelldifferenzierung in vitro gezeigt haben. So z.B. auch von der französischen MDS-Studiengruppe, die nach dem „Pick a winner“-Approach mögliche synergistische Kombinationspartner zur 5-Azacytidin-Therapie zu dektieren versucht. Es wird die Behandlung hier jeweils mit einer Kombination von 5-Azacytidin mit Revlimid, Idarubicin oder Valproinsäure durchgeführt, zum Vergleich dient eine Kontrollgruppe mit 5-Azacytidin-Monotherapie (Vortrag Fenaux – Management of MDS).

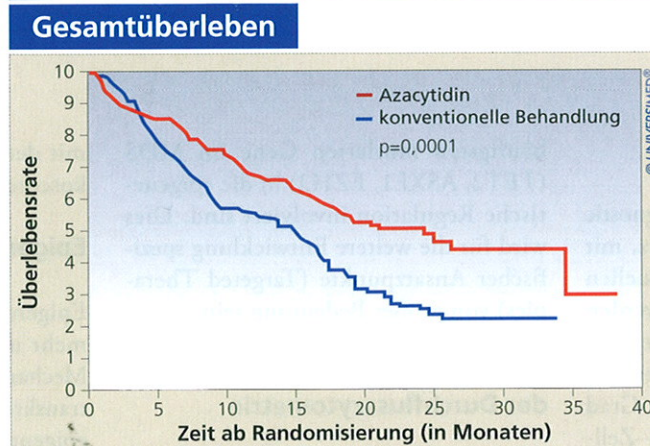


Abb.: nach Fenaux et al, 2009

obachtet, dass in dieser Altersgruppe Dosisreduktionen im Sinne einer Zyklusverkürzung auf 5 Tage notwendig werden können und im klinischen Alltag häufig durchgeführt werden (#0538). Es konnte gezeigt werden, dass hypomethylierende Substanzen auch sicher vor einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt werden können. Hierzu liegt z.B. eine kleine koreanische Serie mit 19 allogenen transplantierten Patienten vor, die vorhergehend entweder mit 5-Azacytidine oder Decitabine behandelt wurden (# 0319). Im Allograft-Setting scheinen somit hypomethylierende Substanzen sowohl vor der Transplantation als auch danach sicher eingesetzt werden zu können. Es scheint dadurch sogar eine leichte Reduktion der Relapsrate möglich. Somit ist hier ein weiteres Anwendungsgebiet zu sehen – als Salvagetherapie nach allo-

## Management der myelodysplastischen Syndrome

Pierre Fenaux hat in seiner hervorragenden Übersicht die Strategien zum Management etwa wie folgt zusammengefasst:

Patienten mit einem Hochrisiko-MDS (klassifiziert nach IPSS) haben ein mittleres Überleben von nur 15 Monaten und ein hohes Risiko einer Progression in eine AML. Somit stellen in dieser Gruppe die Verzögerung der Krankheitsprogression und das Verlängern des Überlebens die wichtigsten Therapieziele dar.

Patienten mit einem Niedrig-Risiko-MDS (nach IPSS) hingegen haben eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 6–8 Jahren und eine geringere Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsprogress zur AML. In dieser Gruppe stellt also die Verbesserung der Lebensqualität sowie der Zytopenien und ihrer klinischen Konsequenzen (Müdigkeit, Blutungsgefahr, Infektanfälligkeit u.a.) das wichtigste Therapieziel dar. Ausnahme sind natürlich vergleichsweise junge Pa-

tienten, für die kurative Ansätze infrage kommen.

### Behandlung der High-risk-MDS

Bislang hat sich keine Therapie der klassischen Kombination aus Anthrazyklin + AraC überlegen gezeigt. Von dieser Behandlung profitieren am meisten relativ junge Patienten ohne ungünstigen Karyotyp. Diese stellen allerdings nur einen sehr kleinen Prozentsatz der MDS-Patienten dar. Ein neues Medikament in klinischer Testung ist Clofarabin, ein Deoxyadenosin-Nukleosid-Analogon, das vielversprechende Aktivität in High-Risk-AML sowie High-Risk-MDS zeigt. Die optimale Dosierung sowie die Applikationsschemata sind aber noch unklar, auch muss der positive Effekt auf das Überleben erst noch nachgewiesen werden.

### Fazit

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die ersten breiteren Erfahrungswerte der

Therapie mit 5-Azacytidine im klinischen Alltag vorliegen und ausgewertet werden können. Mehr und mehr werden die Pathomechanismen des MDS verstanden und dadurch der weiteren Entwicklung von neuen Targeted Therapies die Tür geöffnet. Eine Risikostratifizierung bezüglich MDS und die Vorhersagemöglichkeit des Therapieansprechens werden zunehmend differenzierter möglich durch die Anwendung der Durchflusszytometrie und durch Weiterentwicklung der Prognosescores unter Einbeziehung neuer Risikomerkmale.

Autoren:

Dr. Susanne Steinkirchner, Dr. Thomas Melchardt, Priv.-Doz. Dr. Alexander Egle  
 Universitätsklinik für Innere Medizin III für  
 Hämatologie, internistische Onkologie,  
 Infektiologie, Hämostaseologie  
 und Rheumatologie  
 Universitätskliniken Salzburg  
 E-Mails: s.steinkirchner@salk.at; t.melchardt@salk.at; a.egle@salk.at  
 onk100471

## pharma-news

### Supportivtherapie bei Krebs MASCC/ESMO empfehlen Palonosetron als 5-HT3-Antagonist zur Emesis-Prävention

Beim Internationalen MASCC-Symposium 2009 in Rom beschlossen die Fachgesellschaften MASCC (Multinationale Gesellschaft zur supportiven Betreuung bei Krebs) und ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie), Palonosetron zur Vorbeugung von CINV (chemotherapy induced nausea and vomiting) bei moderat emetogenen Chemotherapien (MEC ohne AC) zu empfehlen. Die Ergebnisse der MASCC/ESMO-Antiemetik-Leitlinien wurden nun auch veröffentlicht.

Diese beinhalten, dass MASCC und ESMO Palonosetron in Kombination mit einer mehrtägigen Dexamethason-Gabe zur Vorbeugung akuter und verzögerter Emesis bei moderater Chemotherapie (ohne AC) empfehlen.



Palonosetron (Aloxi®) ist ein selektiver 5-HT3-Rezeptorantagonist zur Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Krebspatienten; seine Halbwertszeit liegt bei 40 Stunden und seine rezeptorbindende Affinität ist mindestens 30-mal höher als die gegenwärtig erhältlicher Präparate. Die einmalige intravenöse Gabe von 0,25mg Palonosetron schützt die Patienten in den ersten fünf Tagen nach der Chemotherapie besser vor CINV als 5-HT3-Rezeptorantagonisten der ersten Generation.

Nähere Informationen: Mag. Michaela Wenth  
 CSC Pharmaceuticals Handels GmbH  
 Tel.: +43/(0)2262/606-223  
 E-Mail: michaela.wenth@csc-pharma.com

## Hämatologie & Onkologie



INSTITUT FÜR KREBSFORSCHUNG  
INSTITUTE OF CANCER RESEARCH



Österreichische  
Gesellschaft für  
Gastroenterologie  
und Hepatologie



EHA-Kongress: Bendamustin im klinischen Alltag

# Gute Wirksamkeit mit vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil

Seite 64



SALK, Salzburger Landeskliniken  
Herr  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil  
Müllner Hauptstraße 48  
5020 Salzburg