



# **BLUTKREBS**

SCIENCE WRITER'S LEITFADEN ZU

# **BLUTKREBS**

UND DAMIT VERBUNDENEN ERKRANKUNGEN



**MODUL EINS**

MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME



## VORWORT

---

### **Blutkrebsarten und damit verbundene Erkrankungen - ein ernstes Gesundheitsrisiko**

In einer Rede im Jahr 2003 vor dem Budgetausschuss des US-Senats bezeichnete George Dahlmann, Vizepräsident der Leukemia and Lymphoma Society, die Blutkrebsarten als „ein ernstes Gesundheitsrisiko für alle Amerikaner“<sup>1</sup>. Trotz jüngster Fortschritte bei Diagnose und Behandlung von Malignitäten des Blutes nimmt ihre Häufigkeit zu, und insgesamt fordern sie mit Ausnahme von Lungenkrebs mehr Todesopfer als alle anderen Krebsarten zusammen<sup>1</sup>.

Die Weltgesundheitsorganisation hat über 20 Krebsarten klassifiziert, die einen oder mehrere Bestandteile des Bluts betreffen<sup>2</sup>. Leukämien (alle Arten zusammengenommen) und Nicht-Hodgkin-Lymphome sind die häufigsten und bekanntesten hämatologischen Malignitäten; sie machen jährlich insgesamt etwa 90.000 Neuerkrankungen in den USA aus<sup>3-5</sup>. Doch auch weniger bekannte Formen von Blutkrebs wie multiple Myelome (MM) sind eine beträchtliche Ursache für Erkrankungen und Todesfälle durch Krebs in den USA<sup>6, 7</sup>. MM ist nach den Nicht-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämiearten zusammengenommen die dritthäufigste Form von Blutkrebs und fordert in den USA jährlich über 11.000 Todesopfer<sup>7,8</sup>.

Auch haben damit verwandte Bluterkrankungen wie myelodysplastische Syndrome (MDS) beträchtliche Auswirkungen. MDS ist so häufig wie die Lymphozytenleukämie, die eine der häufigsten Formen der Leukämie darstellt<sup>9</sup>. In ihrer aggressivsten Form kann MDS binnen eines Jahres nach der Diagnose zum Tod führen<sup>10</sup>.

Mit einem besseren Verständnis der zu Grunde liegenden Pathologie der Blutkrebsarten sowie der damit verbundenen Erkrankungen und der Einführung neuer Behandlungsmöglichkeiten haben sich die Aussichten bei einigen dieser Krankheiten in den vergangenen Jahrzehnten verbessert<sup>4</sup>. Doch wie George Dahlmann betonte, muss die Erforschung neuer und besserer Behandlungsformen Priorität bleiben<sup>1</sup>.

### **Ziel dieses Leitfadens**

Dieser Leitfaden soll Autoren aus Gesundheitswesen und Wissenschaft bei der Vorbereitung auf die Behandlung wichtiger Neuigkeiten auf dem Gebiet von Blutkrebs und damit verbundener Erkrankungen behilflich sein. Angesichts der Komplexität und der Bandbreite des Themas bietet der Leitfaden in Modulform umfassende Informationen über die einzelnen Erkrankungen und behandelt schwerpunktmäßig diejenigen, die weniger bekannt sind. Das erste Modul befasst sich mit MDS. Weitere Module zu MM und anderen Blutkrebsformen werden in den kommenden Monaten hinzugefügt; ferner werden vorhandene Module regelmäßig aktualisiert, sobald wichtige neue Informationen verfügbar werden.

# MODUL I – MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME

## Inhaltsverzeichnis

ÜBERBLICK ÜBER MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME.....	2
PRODUKTION UND FUNKTION DER BLUTZELLEN .....	3
URSACHEN FÜR MDS, RISIKOFAKTOREN UND EPIDEMIOLOGIE.....	4
PATHOLOGIE VON MDS.....	5
KLASSIFIZIERUNG VON MDS .....	7
ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MDS .....	10
DIAGNOSE.....	11
BESTIMMUNG DER PROGNOSE .....	12
BEHANDLUNG VON MDS.....	14
KÜNFTIGE RICHTUNGEN .....	18
GLOSSAR .....	19
REFERENZEN .....	23
ANHANG: QUELLEN .....	25

## ÜBERBLICK ÜBER MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME

Als myelodysplastische Syndrome wird eine Gruppe einander ähnlicher Bluterkrankungen bezeichnet, bei denen das Knochenmark nicht richtig funktioniert und nicht genug gesunde Blutzellen bilden kann. Während MDS im Allgemeinen nicht als eine Krebsform angesehen wird, können beim fortgeschrittenen Stadium von MDS bösartige Zellen auftauchen, und bei manchen Patienten kann sich aus diesen Zellen Leukämie ausbilden. MDS zählt heute bei den älteren Amerikanern zu den häufigsten Bluterkrankungen, und die Häufigkeit wird wahrscheinlich zunehmen, da der Anteil der älteren Bevölkerung immer größer wird<sup>3,6,11,12</sup>.

Der Begriff „myelodysplastisch“ bezeichnet sowohl den Typ der betroffenen Blutzellen (myeloische Zellen oder Knochenmarkszellen) sowie die Auswirkung der Erkrankungen auf die Zellen: *Dysplasie* bedeutet „Fehlbildung“. Bei MDS entwickeln sich die Zellen, aus denen rote Blutkörperchen (Erythrozyten), weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und/oder Blutplättchen (Thrombozyten) entstehen, nicht normal, was zu einer geringen Anzahl reifer Blutzellen oder zu Zytopenie führt.

MDS ist für die Patienten eine enorme Belastung. Blutzellenmängel verursachen eine Vielzahl von schwächenden Symptomen - darunter eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, extreme Müdigkeit, übermäßige

Bildung von Blutergüssen und Blutungen - die mit Fortschreiten der Krankheit lebensbedrohlich werden können. Viele Patienten mit MDS leiden an schwerer, chronischer Anämie und brauchen daher alle zwei Wochen Transfusionen von roten Blutkörperchen. Neben der Störung und Beeinträchtigung der Lebensqualität bringen diese häufigen Transfusionen auch das Risiko eines Eisenüberschusses, der Transfusionsreaktionen und der Übertragung von Infekten durch Erreger, die mit der Bluttransfusion übertragen werden, mit sich<sup>14, 15</sup>.

Darüber hinaus kann MDS in bis zu 30 Prozent der Fälle in akute myeloische Leukämie (AML) übergehen, die eine schwer zu behandelnde Krankheit mit sehr schlechter Prognose ist<sup>6</sup>. Doch auch ohne einen Übergang zu Leukämie erliegen die meisten MDS-Patienten den Komplikationen der Blutzellenmängel<sup>13</sup>. Bei den schwersten Formen von MDS beträgt die Überlebenszeit weniger als ein Jahr<sup>10</sup>.

Die Behandlungsmöglichkeiten von MDS waren begrenzt. Chemotherapien, die sich bei einigen Formen von Blutkrebs als wirksam erweisen, führen bei MDS-Patienten nur zu einer kurzlebigen Erholung<sup>16</sup>. Knochenmarktransplantationen von einem gesunden Spender können bei MDS-Patienten eine andauernde Erholung bewirken, aber da dieses Verfahren mit erheblichen Risiken verbunden ist, ist es für die meisten Patienten keine praktikable Lösung<sup>13, 17</sup>.

Aber es gibt Hoffnung. Die Forscher erlangen immer mehr Kenntnisse über die zu Grunde liegende Pathologie von MDS, und derzeit werden verschiedene neue Behandlungsmöglichkeiten untersucht, die die Symptome bei Patienten mit diesen Erkrankungen lindern können.

### MDS im Überblick

- Betrifft alle Altersgruppen, jedoch vorwiegend ältere Erwachsene
- 12.000 bis 15.000 neue Fälle werden jährlich diagnostiziert<sup>11</sup>
- MDS-Patienten mit chronischer Anämie brauchen häufige Bluttransfusionen
- Bei Patienten mit den schwersten MDS-Formen beträgt die Überlebenszeit weniger als ein Jahr<sup>10</sup>
- Die meisten Patienten sterben an den Komplikationen der Blutzellenerkrankungen<sup>13</sup>
- Progredienz zu akuter Leukämie in bis zu 30 Prozent der Fälle<sup>6</sup>

## PRODUKTION UND FUNKTION DER BLUTZELLEN

Um die zu Grunde liegende Pathologie sowie den klinischen Verlauf von MDS zu verstehen, muss man zunächst den Prozess der Blutzellenbildung und die Rolle der verschiedenen Blutzellen für die Gesundheit verstehen.

### Bestandteile des Bluts

Das Blut besteht aus verschiedenen Arten spezialisierter Zellen, die im Plasma, einer strohfarbenen Flüssigkeit, zirkulieren. Zu den wichtigsten Aufgaben des Bluts gehört der Transport von Sauerstoff und Nährstoffen in die Gewebe im gesamten Körper, die Bekämpfung von Infektionen und Blutgerinnung.

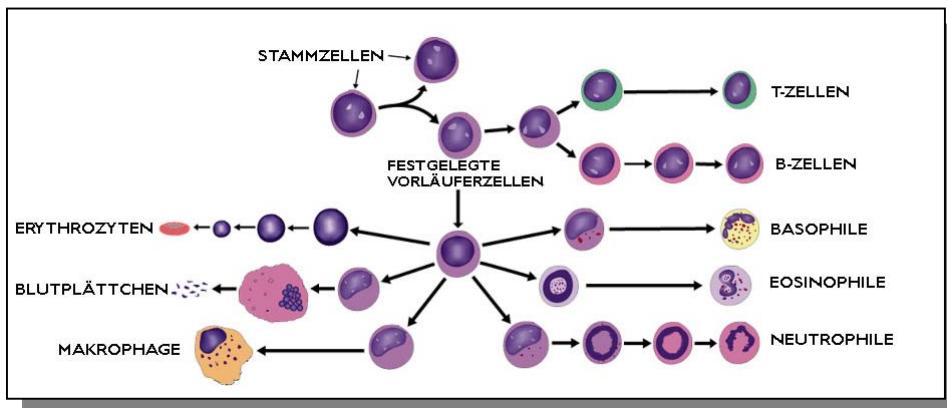
Die für den Sauerstofftransport verantwortlichen Blutzellen heißen Erythrozyten oder rote Blutkörperchen. Die Leukozyten oder weißen Blutkörperchen bilden den Infektionen bekämpfenden oder für die Immunreaktion verantwortlichen Bestandteil des Bluts und umfassen viele unterschiedliche Zelltypen, darunter die Neutrophilen. Die Blutplättchen (Thrombozyten) bilden Blutklümpchen.

### Bildung der Blutzellen (Hämatopoese)

Blutzellen werden mittels des als Hämatopoese bezeichneten Prozesses im Knochenmark gebildet. Das Knochenmark enthält hämopoetische Stammzellen, die Vorläuferzellen aller anderen Zellen im Körper sind.

Als Zytokine bezeichnete hormonähnliche Proteine veranlassen die hämopoetischen Stammzellen, zu proliferieren und durch eine Reihe von Schritten zu reifen roten oder weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen zu differenzieren. Abbildung 1 zeigt ein vereinfachtes Diagramm des Hämatopoese-Prozesses.

Abbildung 1. Hämatopoese



### Die Auswirkung einer niedrigen Anzahl von Blutkörperchen

Da die Blutzellen eine so wichtige Rolle für den Erhalt der Gesundheit spielen, kann eine anormal niedrige Anzahl eines oder mehrerer Blutzellentypen zu einer Reihe von schwächenden und gefährlichen Erkrankungen führen.

- Zu wenig rote Blutkörperchen (Anämie) - Die Gewebe erhalten nicht genügend Sauerstoff, was zu Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit führt. Anämie kann auch Herzprobleme verschlimmern und andere Organe schädigen; schwere Anämie kann lebensbedrohlich sein.
- Zu wenig Neutrophile (Neutropenie) - erhöhte Infektionsanfälligkeit.
- Zu wenig Blutplättchen (Thrombozytopenie) - übermäßiges Bluten.

## URSACHEN FÜR MDS, RISIKOFAKTOREN UND EPIDEMIOLOGIE

---

Die genaue Ursache der MDS ist in den meisten Fällen nicht bekannt. Dies wird mit *de novo* oder primärer MDS bezeichnet. Bei einigen Patienten wurden Umweltrisikofaktoren erkannt, darunter eine wiederholte Toxinexposition, beispielsweise Benzole und einige Pestizide. Darüber hinaus treten etwa 20 Prozent der MDS-Fälle nach einer Chemo- oder Strahlentherapie gegen eine andere Erkrankung auf. Dies wird als behandlungsbezogenes oder sekundäres MDS bezeichnet<sup>15</sup>.

Obwohl jeder an MDS erkranken kann, betreffen die meisten der jährlich in den USA neu auftretenden 12.000 bis 15.000 Fälle bei Menschen über 60 mit einer leicht höheren Häufigkeit bei Kaukasiern und Männern auf<sup>6,11,15</sup>. Der einzige größte Risikofaktor für MDS ist somit das Altern<sup>6</sup>.

Die tatsächliche Häufigkeit von MDS ist nicht bekannt, aber die derzeitigen Schätzungen sind wahrscheinlich vorsichtig. Die Häufigkeit von MDS scheint zuzunehmen, was höchstwahrscheinlich der immer zahlreicher werdenden älteren Bevölkerung und der höheren Lebenserwartung zuzuschreiben ist. Darüber hinaus haben das stärkere Bewusstsein für MDS sowie weiter entwickelte Diagnosemöglichkeiten und -kriterien zu einer besseren Diagnose und zur Erkennung von mehr MDS-Patienten geführt<sup>6,15</sup>.

## PATHOLOGIE VON MDS

MDS tritt auf, wenn sich myeloische Vorläuferzellen so verändern, dass sie sich nicht mehr zu reifen, funktionierenden Blutzellen entwickeln können. Die kranken Zellen reproduzieren den für die Erkrankung verantwortlichen Zelldefekt. Somit werden alle von der kranken Zelle gebildeten Zellen denselben Defekt aufweisen.

Neben ihrer Unfähigkeit, zu funktionierenden Blutzellen heranzureifen, können sich defekte Vorläuferzellen auch verschiedentlich nachteilig auf die Blutzellenentwicklung auswirken<sup>15</sup>:

- Sie können Substanzen erzeugen, durch die gesunde Vorläuferzellen absterben, bevor sie zu funktionierenden Blutzellen ausgereift sind; dieser Prozess wird als Apoptose (programmierter Zelltod) bezeichnet.
- Sie können zu viele Kopien von sich herstellen und somit gesunde Zellen „verdrängen“.

### Chromosomendefekte

Chromosomendefekte treten bei etwa 40 bis 70 Prozent der Patienten mit primärem MDS und bei sogar noch mehr Patienten mit sekundärem MDS auf<sup>18</sup>. Chromosomen (Abbildung 2) enthalten alle genetischen Informationen, die die Steuerung des gesunden Wachstums und der gesunden Entwicklung der Zellen einschließlich der Blutzellen unterstützen; somit können sich Veränderungen in der Struktur oder im Inhalt der Chromosomen tiefgreifend auf die Hämatopoese auswirken.

Die Zytogenetik (Chromosomenuntersuchung) hat bei Patienten mit MDS eine Reihe unterschiedlicher Chromosomendefekte ergeben, darunter:

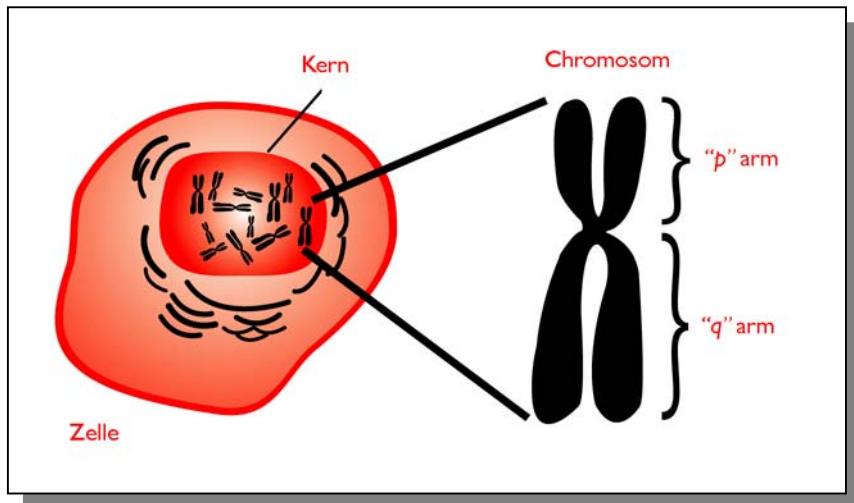
- Fehlende Segmente (die als Chromosomendeletionen bezeichnet werden); dabei handelt es sich um die häufigsten Chromosomendefekte bei MDS13.
- Duplizierte Segmente (Chromosomenduplikation)
- Segmente, die sich zu anderen Chromosomen hinbewegen haben (Chromosomentranslokation).

Anzahl und Art der bei MDS festgestellten Chromosomendefekte können bei der Vorhersage des Fortschreitens der Krankheit hilfreich sein<sup>10, 18</sup>. Spezifische Defekte definieren auch Untertypen von MDS (siehe Klassifizierung von MDS).

### Chromosomen und Zytogenetik - ein kurzer Überblick

- Humanzellen enthalten 23 Chromosomenpaare, die mit 1 bis 22 und X und Y bezeichnet werden. Zusammen enthalten sie den vollständigen Gensatz eines Menschen. Das Chromosomenprofil einer einzelnen Zelle wird als Karyotyp bezeichnet.
- Alle Chromosomen haben einen kurzen und einen langen Arm (siehe Abbildung 2). Der kurze Arm wird als „p“ (für „petit“) und der lange als „q“ bezeichnet.
- Veränderungen in der Reihenfolge und Anzahl der Gene in einem Chromosom können sich erheblich auf die Entwicklung von Zellen und Geweben auswirken.
- Zu den wichtigsten Chromosomendefekten zählen Deletionen, Duplikationen und Translokationen.
- Bei der Beschreibung von Chromosomenanomalien werden üblicherweise die Chromosomennummer, der betroffene Arm und die Art des Defekts angegeben. So wird beispielsweise eine Deletion im langen Arm des Chromosoms 5 als „5q-Deletion (del)“ bezeichnet.

Abbildung 2. Chromosomenschema



### Andere Anomalien

Neben schwerwiegenden Chromosomendefekten scheinen auch verschiedene andere Anomalien auf Molekularebene eine Rolle bei MDS zu spielen. Beispielsweise können Gene, die zur Unterdrückung des Wachstums von Tumorzellen (Tumorsuppressorgene) beitragen, in einigen Fällen inaktiviert sein<sup>19</sup>. Ein Prozess für die Inaktivierung von Genen - das Hinzufügen von Methylmolekülen zur DNA (Hypermethylierung) - wurde mit der Tatsache, dass sich Blutzellen nicht normal entwickeln, in Verbindung gebracht<sup>20</sup>.

## KLASSIFIZIERUNG VON MDS

Wie oben bereits gesagt, stellt MDS nicht eine, sondern mehrere Störungen dar, die die Entwicklung einer oder mehrerer Arten von Blutzellen nachteilig beeinflussen. Es ist wichtig, die Unterformen von MDS voneinander zu differenzieren, da sich Verlauf, Prognose und Behandlung je nach Typ unterscheiden.

Derzeit werden einige Schlüsselmerkmale zur Charakterisierung von MDS eingesetzt:

- die Morphologie oder das Aussehen der Blutzellen
- die Zytogenetik oder Chromosomendefekte
- klinische Merkmale

Das Vorhandensein abnormaler Typen oder Anzahlen von Zellen im Knochenmark und/oder Blut ist für MDS charakteristisch und ein grundlegender Bestandteil der Klassifizierung. Zu den Anomalien können gehören<sup>21</sup>:

- eine erhöhte Anzahl von Blasten oder Zellen, die noch nicht zu funktionierenden ausgewachsenen Blutzellen ausgereift sind,
- Vorkommen von Blasten mit verlängerten Stäbchen, den sogenannten Auerstäbchen,
- Vorkommen von Ringsideroblasten, anormale Vorläuferzellen für rote Blutkörperchen, mit einem Hof in Form eines „Eisenrings“,
- Verschiedene Fehlbildungen im Kern und im Zytoplasma der Vorläuferzellen für rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen,
- Knochenmark mit einem Überschuss an ausreifenden Blutzellen (hyperplastisches oder hyperzelluläres Knochenmark) oder mit zu wenig ausreifenden Blutzellen (hypoplasisches oder hypozelluläres Knochenmark).

Es wurden verschiedene Kombinationen aus morphologischen Anomalien und Blutzellenerkrankungen als unterschiedliche Untertypen von MDS erkannt; dies wird im nächsten Abschnitt detaillierter erörtert.

### Klassifizierungssysteme für MDS

MDS wurde erstmals 1982 von der French-American-British (FAB) Cooperative Group in Untertypen klassifiziert. Dieses System beschrieb auf der Grundlage der damals erkannten morphologischen Unterschiede fünf MDS-Kategorien<sup>21</sup>:

- **Refraktäre Anämie (RA)** - Erkrankung mindestens eines Blutzellentyps, meist der roten Blutkörperchen; normales oder hyperzelluläres Knochenmark mit dysplastischen Veränderungen; nicht mehr als 1 Prozent Blasten im Blut und weniger als 5 Prozent Blasten im Knochenmark.
- **Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)** - ähnlich der refraktären Anämie, aber mit Vorkommen von mehr als 15 Prozent Ringsideroblasten im Knochenmark.
- **Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)** - Erkrankung von zwei oder mehr Blutzellentypen; weniger als 5 Prozent Blasten im Blut; 5 bis 20 Prozent Blasten im Knochenmark.
- **Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB/T)** - Ähnlich der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss, aber mit mehr als 5 Prozent Blasten im Blut und mehr als 20 und bis zu 30 Prozent Blasten im Knochenmark.
- **Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)** - Überschuss von Monozyten im Blut (Monozytose); weniger als 5 Prozent Blasten im Blut; 5 bis 20 Prozent Blasten im Knochenmark.

Im Jahr 2001 entwickelte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein neues Klassifizierungssystem, um den jüngsten Erkenntnissen zu MDS Rechnung zu tragen und um andere wichtige Merkmale wie Chromosomendefekte zu integrieren. Wie in Tabelle I gezeigt, umfasst das Klassifizierungssystem der WHO acht unterschiedliche Untertypen von MDS<sup>22</sup>.

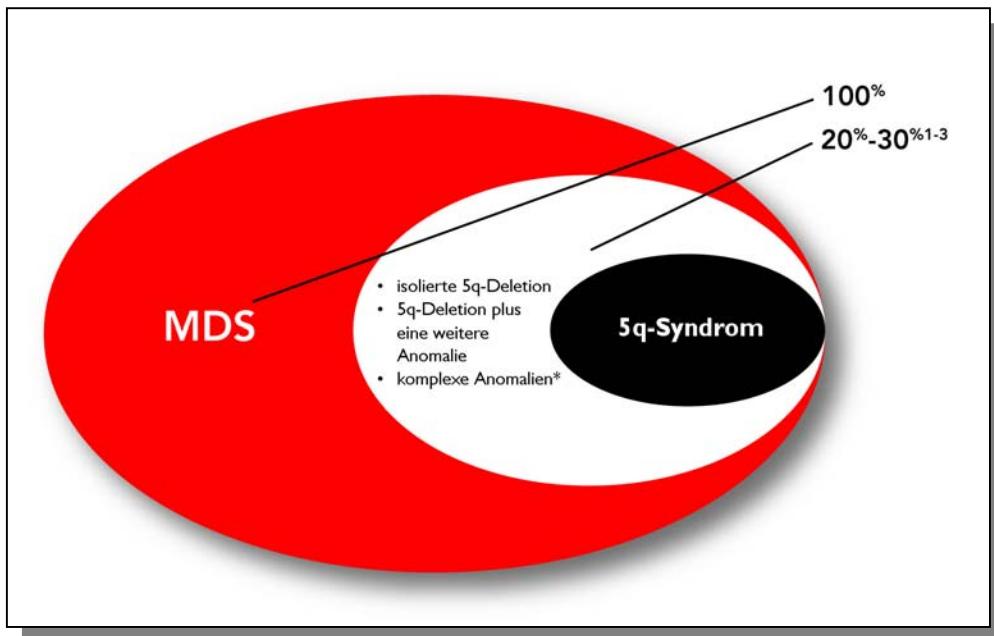
Tabelle 1. MDS-Klassifizierung der WHO

MDS-Untertyp	Merkmale
<b>Refraktäre Anämie</b>	Anämie; wenige als 5 % Blasten und wenige als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark
<b>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten</b>	Anämie; weniger als 15 % Ringsideroblasten und weniger als 5 % Blasten im Knochenmark
<b>Refraktäre Zytopenie mit Dysplasie (RCMD)</b>	Betrifft zwei oder mehr Blutzellentypen; weniger als 5 % Blasten und weniger als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark
<b>Refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)</b>	Betrifft zwei oder mehr Blutzellentypen; mindestens 15 % Ringsideroblasten und weniger als 5 % Blasten im Knochenmark
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss - I (RAEB-1)</b>	Betrifft ein oder mehr Blutzellentypen; weniger als 5 % Blasten im Blut, 5 % – 9 % Blasten im Knochenmark
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss - 2 (RAEB-2)</b>	Betrifft ein oder mehr Blutzellentypen; 5 % bis 19 % Blasten im Blut, 10 % bis 19 % Blasten im Knochenmark
<b>MDS, unklassifizierbar</b>	Betrifft Granulozyten oder Megakaryozyten; weniger als 5 % Blasten im Knochenmark
<b>MDS mit isoliertem del(5q)</b>	Anämie, Blutplättchen im Blut normal oder erhöht; weniger als 5 % Blasten im Blut und Knochenmark, Megakaryozyten im Knochenmark normal oder erhöht; Deletion im langen Arm des Chromosoms 5 (del 5q) ohne weitere Chromosomenanomalien
Von 22	

## Das 5qminus-Syndrom

Im WHO-System definiert eine isolierte Deletion im langen Arm des Chromosoms 5 (d. h. ohne weitere Chromosomenanomalien) in Kombination mit spezifischen klinischen und morphologischen Erkenntnissen einen bestimmten MDS-Typus, der als 5qminus-Syndrom bezeichnet wird<sup>22</sup>. Patienten mit einem 5qminus-Syndrom bilden eine Untergruppe der Gesamtpopulation der MDS-Patienten mit 5q-Deletionen (siehe Abbildung 3). Wichtig ist eine Unterscheidung zwischen dem 5qminus-Syndrom und MDS in Verbindung mit 5q-Deletionen und anderen Chromosomenanomalien. Wie dies detaillierter unter Bestimmung der Prognose erörtert wird, geht ersteres mit einem stabilen klinischen Verlauf und einer guten Prognose einher, während letztere kürzere durchschnittliche Überlebenszeiten und höhere Progressionsraten zu AML aufweisen<sup>23</sup>.

Abbildung 3. Häufigkeit von 5qminus-Syndrom und 5q-Deletion



\*Patienten mit komplexer Zytogenetik: 5q-Deletion plus zwei weitere Anomalien.



## ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MDS

Fast die Hälfte aller Patienten mit MDS weist zum Zeitpunkt der Diagnose keine offenkundigen Symptome auf<sup>15</sup>. Häufig ergibt eine routinemäßige Blutuntersuchung eine niedrige Blutzellenzählung. Wenn Symptome auftreten, unterscheiden sie sich je nach MDS-Typ und der vorherrschenden Blutzellenerkrankung (Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzeichen und Symptome bei Blutzellenerkrankungen

Anämie	Neutropenie	Thrombozytopenie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Müdigkeit</li><li>• Kurzatmigkeit</li><li>• Benommenheit</li><li>• Kopfschmerzen</li><li>• Blässe</li><li>• Herzklopfen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Häufige Infektionen</li><li>• Nicht abklingende Infekte</li><li>• Abszesse im Mundbereich</li><li>• Fieber</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exzessive Blutungen (Nasenbluten, Bluten beim Zähneputzen)</li><li>• Blutergüsse</li><li>• Petechie (kleine, ausschlagähnliche blutige Stellen auf der Haut)</li></ul>

Da zahlreiche Erkrankungen mit denselben Symptomen einhergehen und auch eine geringe Blutzellenanzahl aufweisen - so kann beispielsweise ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu Anämie führen - kann die MDS-Diagnose nicht allein auf der Grundlage der Symptome und der abnormalen Ergebnisse der Blutuntersuchung gestellt werden.



## DIAGNOSE

---

Die Diagnose von MDS erfordert eine Reihe von Bewertungen, um andere Ursachen für Blutzellenerkrankungen auszuschließen, den Untertyp von MDS zu ermitteln, die Prognose zu bestimmen und einen angemessenen Behandlungsplan festzulegen<sup>16</sup>.

- Der erste Schritt besteht in der Durchführung einer vollständigen Blutkörperchenzählung (CBC, complete blood count), die einen Mangel an einem oder mehreren Blutzelltypen aufdecken kann.
- Eine klinische Historie weist auf die mit MDS verbundenen Symptome wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit und erhöhte Infektionsanfälligkeit hin.
- Die Untersuchung eines Blutausstriches unter dem Mikroskop kann bei manchen Patienten auf anormale Zellen hinweisen, die für MDS typisch sind.
- Die mikroskopische Untersuchung von Knochenmark zeigt das Ausmaß der Blutzellenentwicklung, die Anzahl der Blasten und die Arten der dysplastischen Zellen. Anhand dieser Daten können eine MDS-Diagnose gestellt und der Untertyp der Erkrankung bestimmt werden.
- Mit der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks werden Chromosomenanomalien erkannt, die weiterhin Untertyp und Prognose bestimmen.

## BESTIMMUNG DER PROGNOSE

Die Prognose für Patienten mit MDS variiert je nach Untertyp und anderen Faktoren. Das International Prognostic Scoring System (IPSS, Internationales Prognose-Score-System) für MDS verwendet Variablen wie das Vorhandensein von Chromosomenanomalien und die Anzahl sowie Typen der Blutzellenerkrankungen, um die Überlebenszeit sowie das Fortschreiten zur AML vorherzusagen (Tabellen 3 und 4)<sup>10</sup>. Trotz den Unterschieden zum WHO-System wird das IPSS immer noch als eine wertvolle Ergänzung desselben angesehen.

Tabelle 3. International Prognostic Scoring System

Prognose-Variable	Prognose-Score					
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	
Blasten im Knochenmark (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30	
Zytogenetik*	Gut	Mittel	Schlecht	–	–	
Zytopenie	0/I	2/3	–	–	–	

\* Gut = normal, Verlust des Y-Chromosoms, isolierte 5q-Deletion, 20q-Deletion

Mittel = andere Anomalien

Schlecht = 3 oder mehr Anomalien, Chromosom-7-Anomalien

Tabelle 4. Überlebenszeit und Risikokategorisierung gemäß IPSS-Risikogruppe

	Gering	Mittel I	Mittel 2	Hoch
Score	0	0,5–1,0	1,5–2	>2,5
Ausbildung von AML in der Lebenszeit	19 %	30 %	33 %	45 %
Durchschnittliche Anzahl von Jahren bis AML	9,4	3,3	1,1	0,2
Durchschnittliche Überlebenszeit (in Jahren)	5,7	3,5	1,2	0,4

Das Prognose-Scoring ist für die Bestimmung der Behandlungsansätze und der Behandlungsziele wichtig. Bei Patienten mit einem Risiko im Bereich gering bis mittel I, die wahrscheinlich länger überleben werden, haben Behandlungen mit länger anhaltenden Verbesserungen der Blutzellenanzahl und des Gesundheitszustands Priorität. Bei den höheren Risikokategorien sind aggressivere Behandlungen für eine längere Überlebenszeit und einem verzögerten Fortschreiten zu AML vorrangig<sup>16</sup>.



## Auswirkungen von Chromosomendefekten auf die Prognose

Wie bereits erwähnt, besteht ein beträchtlicher Zusammenhang zwischen der Art und der Anzahl der Chromosomendefekte in den Blutzellen eines MDS-Patienten und dem Risiko des Fortschreitens der Krankheit sowie der Überlebenszeit. Einige Chromosomenanomalien sind mit einem relativ günstigen Risikograd verbunden, während es bei anderen hohe Risiken und eine kurze Überlebenszeit gibt. Die Deletion des Chromosoms 5q, der häufigste Chromosomendefekt bei *de novo* MDS, veranschaulicht dies sehr gut<sup>18</sup>:

- Bei Patienten mit einer isolierten 5q-Deletion (d. h. ohne weitere Chromosomenanomalien) ist die Prognose in der Regel günstig: eine durchschnittliche Überlebensdauer von neun Jahren oder mehr und eine sehr seltene AML-Progression<sup>23</sup>.
- Bei Patienten mit einer 5q-Deletion und einer weiteren Chromosomenanomalie beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit weniger als 4 Jahre<sup>23</sup>.
- Bei Patienten mit 5q-Deletion und zwei weiteren Anomalien beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit weniger als ein Jahr, und es kommt rasch zu einer AML-Progression<sup>18</sup>.

Man muss beachten, dass die langsamer fortschreitenden Formen von MDS mit längeren Überlebenszeiten für die Patienten dennoch mit hohen Belastungen verbunden sind. So können Patienten mit einem 5qminus-Syndrom unter chronischer Anämie und beeinträchtigter Lebensqualität leiden, sich wiederholt Bluttransfusionen unterziehen müssen und manchmal lebensbedrohlichen Komplikationen der wiederholten Transfusionen ausgesetzt sein (siehe Behandlung von MDS)<sup>23</sup>.



## BEHANDLUNG VON MDS

Die Mehrzahl der MDS-Patienten stirbt an den Komplikationen der Bluterkrankungen, und bei bis zu 30 Prozent kommt es zur Ausbildung einer AML<sup>6, 13</sup>. Somit ist eine wirksame Therapie bei MDS ganz wichtig.

Zu den wichtigsten Zielen der MDS-Behandlung gehören:

- Besserung der Blutzellenerkrankungen wie Anämie
- Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verringerung der Anzahl der erkrankten Zellen im Knochenmark
- Verlängerung der Überlebenszeit

### Die gegenwärtige Behandlungssituation

Aufgrund der zahlreichen Untertypen und klinischen Manifestationen stellt MDS für die Kliniker eine Herausforderung dar. Da darüber hinaus die meisten Patienten mit MDS älter sind, wird die Behandlung häufig durch weitere bestehende Erkrankungen und die Unverträglichkeit intensiverer Therapien kompliziert.

Bis vor sehr kurzer Zeit konzentrierte sich die MDS-Behandlung primär auf eine vorübergehende Linderung der Auswirkungen der Anämie und der anderen Blutzellenerkrankungen, was man auch als supportive oder unterstützende Therapie bezeichnet. Chemotherapien zur Behandlung einiger Formen des Blutkrebses haben bei Patienten mit MDS nur zu einer kurzen und teilweisen Erholung geführt, und es wurden keine Behandlungen ermittelt, die eine Progredienz zu AML verzögern oder verhindern konnten<sup>16</sup>.

Allogene Knochenmarktransplantationen (BMT, bone marrow transplant) können bei bis zu 40 Prozent der ausgewählten geringen Anzahl von Patienten für eine Transplantation zu einem erkrankungsfreien Überleben führen<sup>24</sup>. Doch die inhärenten Risiken der BMT und die schwierige Suche nach geeigneten Spendern lassen die BMT vor allem für ältere Patienten zu einer sehr eingeschränkten Möglichkeit werden<sup>13</sup>.

In den vergangenen Jahren sind jedoch neue Behandlungsansätze für MDS aufgetaucht. 2004 wurde der erste, spezifisch auf MDS abzielende Wirkstoff von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, und derzeit werden einige vielversprechende neue Therapien untersucht<sup>25, 26</sup>.

### Behandlungsleitlinien für MDS

Es wurden verschiedene Behandlungsleitlinien für MDS veröffentlicht. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gab 2005 eine Reihe von Leitlinien heraus, die sich schrittweise mit dem Thema befassen. Sie reichen von der supportiven Behandlung bis zu untersuchenden Therapien oder BMT. Die einzelnen Schritte sind nachstehend zusammengefasst<sup>16</sup>.

#### I. Supportive Behandlung

Die grundlegende Therapie für alle Formen von MDS ist die unterstützende Behandlung, die je nach Untertyp variieren kann. Fortlaufende Beobachtung und Beurteilung sind die Grundlagen einer guten Behandlung. Die weiteren Elemente der supportiven Behandlung sind nachstehend zusammengefasst.

##### **Transfusionen von roten Blutkörperchen (RBC, red blood cells)**

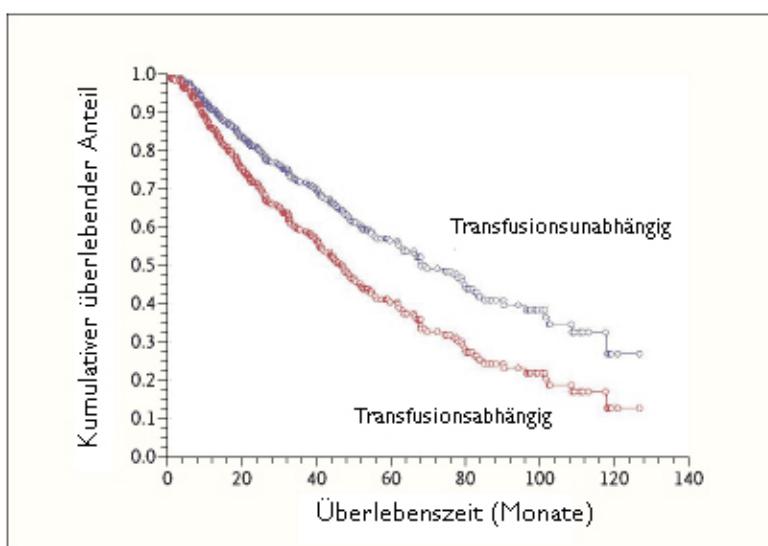
RBC-Transfusionen sollten nach Bedarf verabreicht werden, um die symptomatische Anämie zu beheben. Wenn Patienten zur Behandlung der Anämie wiederholte Transfusionen benötigen, werden sie als transfusionsabhängig bezeichnet.

Eisenüberschuss (Hämochromatose) ist eine potenziell tödliche Folge von wiederholten RBC-Bluttransfusionen, die streng behandelt werden muss. Bleibt der Eisenüberschuss unbehandelt, kann er für Leber, Herz und andere Organe toxisch sein (siehe Eisenüberschuss).

Eisenüberschuss wird mit Eisenchelatoren behandelt, das sind Substanzen, die ein Ausscheiden des überschüssigen Eisens aus dem Körper unterstützen. Der bei MDS am häufigsten eingesetzte Eisenchelator (Eisenbindemittel) wird in eine Vene, einen Muskel oder unter die Haut injiziert, und zwar mittels einer kontinuierlichen Pumpe über 8 bis 24 Stunden hinweg<sup>27</sup>. Diese Therapie birgt verschiedene Nachteile, u. a. potenziell schwere Nebenwirkungen für Nervensystem, Lunge und Muskeln sowie die Unannehmlichkeit der langen Infusionsdauer<sup>16, 27</sup>. Durch sich derzeit in der Entwicklung befindliche oral verabreichbare Medikamente können eventuell einige dieser Einschränkungen behoben werden.

Patienten, die von RBC-Transfusionen abhängig sind, weisen im Vergleich zu transfusionsunabhängigen Patienten erheblich kürzere Überlebenszeiten auf (Abbildung 4)<sup>9</sup>.

Abbildung 4. Überlebenszeit bei transfusionsabhängigen Patienten im Vergleich zu transfusionsunabhängigen Patienten mit MDS (N=374; p=0,005)



Angepasst aus dem New England Journal of Medicine. 2005;352:536-538.

### Eisenüberschuss

Normalerweise wird das in den roten Blutkörperchen enthaltene Eisen bei deren Absterben ins Blut freigesetzt. In seinem aktiven Zustand spielt das Eisen beim Prozess der Erzeugung von Energie, der als Oxidation bezeichnet wird, eine Schlüsselrolle. Obwohl dies eine lebenswichtige Funktion ist, muss sie genau überwacht werden. Eine unkontrollierte, durch Eisen bewirkte Oxidation kann das Körpergewebe schädigen.

Um diese durch das Eisen bewirkte Oxidation zu kontrollieren, produziert der Körper die Substanz Ferritin, die das überschüssige Eisen bindet und es inaktiv macht. In seinem inaktiven Zustand kann Eisen gefahrlos gespeichert werden, bis es benötigt wird, oder es wird aus dem Körper ausgeschieden.

Bei Patienten, die wiederholt Bluttransfusionen bekommen, kann das zusätzliche Eisen, das mit den zusätzlichen roten Blutkörperchen zugeführt wird, die Produktion von Ferritin übersteigen. Dann kann aktives Eisen frei zirkulieren und in die Organe, darunter Herz und Leber, gelangen. Wird mehr aktives Eisen in diesen Geweben eingelagert, führt es zu zunehmenden Schädigungen durch Oxidation. Die schwersten Folgen dieser Schädigungen sind eine Vernarbung der Leber und Stauungsinsuffizienz des Herzens.

### Verabreichung von Blutwachstumsfaktoren

Der menschliche Körper produziert seine eigenen chemischen Substanzen, die die Bildung und Entwicklung von Blutzellen anregen. Zu diesen Substanzen gehören:

- Erythropoetin, ein Hormon, das die Bildung und Ausreifung roter Blutkörperchen anregt.
- Kolonie-stimulierende-Faktoren (CSF, colony stimulating factors), hormonartige Substanzen, die die Bildung und Ausreifung der Blutzellen wie Neutrophile und Monozyten stimulieren.

Die Verabreichung von Erythropoetin kann die Anzahl der roten Blutkörperchen erhöhen und bei einigen MDS-Patienten dafür sorgen, dass die RBC-Transfusionen seltener erforderlich sind<sup>29</sup>. Die gleichzeitige Verabreichung von G-CSF und Erythropoetin kann das Ansprechen bei einigen Patienten verbessern, die nicht ausreichend auf Erythropoetin allein ansprechen<sup>30</sup>.

### Blutplättchentransfusion

Blutplättchentransfusionen werden verabreicht, um übermäßige Blutungen bei Patienten mit niedriger Blutplättchenzahl zu verhindern. Allerdings sollten die Blutplättchentransfusionen so lange wie möglich hinausgezögert werden, da die Patienten mit der Zeit eine Immunreaktion auf die Blutplättchen ausbilden können, wodurch sie eventuell künftige Transfusionen „ablehnen“<sup>15</sup>.

## 2. Behandlungen

Es werden verschiedene Behandlungsformen bei MDS empfohlen, die vom Gesundheitszustand des Patienten, dem Stand der Erkrankung und von den Prognose-Scores abhängen. Hochtoxische Chemotherapien bleiben den fortgeschrittenen, schweren Fällen vorbehalten. Die Transplantation allogener Stammzellen (SCT, stem cell transplantation) bleibt allgemein jüngeren Patienten vorbehalten, die die mit diesem Verfahren verbundenen Toxizitäten wahrscheinlich besser vertragen<sup>16</sup>.

### **Behandlung mit geringer Intensität**

Eine Behandlung, nämlich diejenige mit Azacitidin (Vidaza®, Pharmion Corporation), ist für die Behandlung aller MDS-Untertypen indiziert<sup>25, 26</sup>. Dieser Wirkstoff hemmt die DNA-Methylierung. Wie bereits erwähnt wird davon ausgegangen, dass eine anormale DNA-Methylierung eine Rolle bei der abartigen Zellenproliferation spielt. Es hat sich erwiesen, dass Azacitidin die Anzahl der weißen Blutkörperchen erhöht, die Transfusion von roten Blutkörperchen oder Blutplättchen seltener erforderlich macht und in etwa 15 Prozent der Fälle eine Progredienz zu AML reduziert. Zu den Nebenwirkungen von Azacitidin gehören eine geringe Anzahl von roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen und Übelkeit sowie Müdigkeit<sup>26</sup>.

Weitere Behandlungen mit geringer Intensität befinden sich im Entwicklungsstadium.

### **Hochintensive Chemotherapie**

Das NCCN empfiehlt für Patienten mit fortgeschrittenem MDS eine hochintensive Chemotherapie, obwohl der Einspruch vorliegt, dass auf diese Behandlungen inkonsistent und weniger als zufriedenstellend angesprochen wird. Zu den Faktoren für ein schlechtes Ansprechen auf hochintensive Therapien gehören<sup>16, 31</sup>:

- Resistenz gegen Medikamente
- fortgeschrittenes Alter
- Chromosomenanomalien

Da die hochintensiven Chemotherapien mit schweren Toxizitäten verbunden sind, empfiehlt das NCCN ihren Einsatz nur bei den Patienten aus den Prognose-Kategorien fortgeschritten bis mittel-2 gemäß dem IPSS (siehe Bestimmung der Prognose). Ferner spricht sich das NCCN bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS, die älter sind als 60 Jahre und eine gefährdete Gesundheit haben, gegen hochintensive Chemotherapien aus<sup>16</sup>.

### **Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation (SCT) hat bei manchen MDS-Patienten nachweislich zu einer längeren Erholung geführt. Bei diesem Verfahren werden Stammzellen aus dem Knochenmark eines gesunden Spenders in einen Patienten mit MDS verpflanzt, dessen eigene erkrankten Stammzellen durch die intensive Chemotherapie und/oder Bestrahlung als Teil der Transplantation eliminiert wurden. Die besten Ergebnisse mit der SCT werden bei MDS bei jüngeren Patienten mit weniger fortgeschrittenen Erkrankung und einer geringeren Prozentzahl von Blasten im Knochenmark erzielt. Patienten mit einer behandlungsbedingten MDS tendieren zu weniger guten Ergebnissen als Patienten mit einer *de novo* Erkrankung<sup>32</sup>.

Zusätzlich zu den Risiken in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie und Bestrahlung kommt es bei der SCT manchmal zu einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, einem Syndrom, bei dem die transplantierten Zellen den Patienten als fremd erkennen und verschiedene Organe angreifen. Somit empfiehlt das NCCN die SCT für Patienten unter 60 Jahren mit einem entsprechend guten Gesundheitszustand, für die ein entsprechender Spender gefunden werden kann<sup>16</sup>.

## KÜNFTIGE RICHTUNGEN

Wie aus den vorherigen Abschnitten deutlich hervorgeht, besteht ein großer Bedarf an besseren Behandlungen von MDS. Es gibt jedoch berechtigten Anlass zur Hoffnung. Einige vielversprechende Behandlungsansätze werden derzeit untersucht (Tabelle 5), von denen einige vielleicht schon in den kommenden Monaten zur Verfügung stehen. Vermehrte Kenntnisse über Morphologie, Zytogenetik und Physiologie der verschiedenen Formen von MDS haben es den Forschern ermöglicht, bestehende und derzeit sich in der Erprobung befindliche Behandlungen zu ermitteln, die bei bestimmten Untergruppen der MDS-Patienten wirksamer sein können.

Tabelle 5. Derzeit für die Behandlung von MDS untersuchte Behandlungsformen

Wirkstoff	Vorgeschlagener Wirkungsmechanismus
<b>Lenalidomid</b>	Noch nicht völlig geklärt. Moduliert die Bildung von Zytokinen, die entzündungshemmend wirken und die Immunreaktion fördern; induziert die Proliferation der T-Zellen; vermehrt die Tätigkeit natürlicher Killerzellen; hemmt die Proliferation hämopoetischer Zelllinien (Zellen, die sich unter Laborbedingungen unendlich reproduzieren); hemmt das Wachstum neuer Blutgefäße
<b>Bevacizumab</b>	Hemmt ein Protein mit der Bezeichnung VEGF, das anscheinend beim Wachstum neuer Blutgefäße und bei der Proliferation der Blutzellen eine Rolle spielt
<b>Arsentrioxid</b>	Unbekannt
<b>Tipifarnib</b>	Hemmt die Farnesyltransferaseaktivität
<b>Lonafarnib</b>	Hemmt die Farnesyltransferaseaktivität
<b>Decitabin</b>	Hemmt die DNA-Methylierung
<b>Imatinib</b>	Hemmt spezifische Rezeptorenkinasen
<b>TLK199</b>	Fördert die Bildung von Granulozyten, darunter auch die Neutrophilen

## GLOSSAR

---

**5qminus-Syndrom** - Ein Untertyp von MDS, bei dem den abnormalen Blutzellen ein Teil des q-Arms (langen Arms) des Chromosoms Nr. 5 fehlt, ohne dass andere zytogenetische Anomalien festzustellen sind. Bei diesem Syndrom lassen sich spezifische klinische und morphologische Feststellungen machen, u. a. häufigeres Vorkommen bei Frauen, makrozytische Anämie, normale oder erhöhte Anzahl von Blutplättchen im Blut, weniger als 5 % Blasten in Blut und Knochenmark sowie eine normale oder erhöhte Anzahl von Megakaryozyten im Knochenmark häufig in Verbindung mit einer Hyplobation des Kerns.

**Allogene Stammzelltransplantation** - Verfahren, bei dem Stammzellen aus dem Knochenmark eines gesunden Spenders entnommen und in den empfangenden Patienten verpflanzt werden.

**Anämie** - Erkrankung, bei der sich zu wenig rote Blutkörperchen im Blut befinden, wodurch zu wenig Sauerstoff in Gewebe und Organe transportiert wird. Zu den Symptomen gehören Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwächegefühl; eine unbehandelte schwere Anämie kann zu Organversagen und Tod führen.

**Angiogenese** - Bildung neuer Blutgefäße. Bestimmte Substanzen im Körper induzieren diesen Prozess, der für eine normale Hämatopoiese erforderlich ist.

**Apoptose** - Programmierter Zelltod. In bestimmten Geweben, in denen sich Zellen kontinuierlich reproduzieren und erneuern, ist die Apoptose notwendig, um einen Zellenüberschuss zu vermeiden. Bei vielen Krebsarten (beispielsweise der Leukämie) ist die normale Apoptose blockiert. Bei MDS sondern maligne Zellen Substanzen ab, die eine normale hohe Apoptoserate bei Vorläuferzellen für rote Blutkörperchen verursachen; zu viele Blutzellen sterben ab, bevor sie ausreifen, was zu einem Mangel an reifen, funktionierenden Blutzellen führt.

**Auer-Stäbchen** - verlängerte Stäbchen aus miteinander verschmolzenen Granula, die in abnormalen Blasten bei MDS oder Leukämie vorkommen.

**Basophil** – weißes Blutkörperchen in der Granulozyten-Familie der Leukozyten. Als Reaktion auf Entzündungen sondern Basophile

Histamine und andere Substanzen ab, um eindringende Substanzen (Antigene) zu zerstören.

**Blasten** - Vorläuferblutzellen, die noch nicht zu funktionierenden ausgewachsenen Blutzellen ausgereift sind.

**Blutkörperchenanzahl** - Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen im Blut eines Menschen. Diese Blutkörperchenzählungen werden mittels eines Tests vorgenommen, der als komplettes Blutbild oder Blutstatus (CBC, complete blood cell count) bezeichnet wird. Bei diesem Test wird die Anzahl der roten Blutkörperchen und aller verschiedenen Arten der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen in der Blutprobe gezählt. Ebenfalls werden dadurch das von den roten Blutkörperchen im Blut besetzte Volumen (Hämatokrit), die Menge an Hämoglobin sowie die Anzahl aller nicht ausgereiften roten und weißen Blutkörperchen in der Blutprobe bestimmt.

**Blutplättchen** - auch Thrombozyt genannt. Kleine Zelle mit wichtiger Rolle für die Blutgerinnung.

**B-Lymphozyt** - eine der beiden Lymphozytenarten. B-Lymphozyten steuern die humorale Immunreaktion durch die Ausbildung von Antikörpern, die ein spezifisches Antigen zerstören. Die Bildung von Gedächtniszellen, die ein bestimmtes Antigen „erinnern“, ermöglichen eine rasche Reaktion gegen ein zukünftiges Eindringen dieses Antigens.

**Chromosomen** - Strukturen im Zellkern, die aus DNA-Strängen und den darin kodierten Genen bestehen.

**De novo** – Erkrankung oder Prozess, die/der neu oder von selbst auftaucht und nicht von anderen Erkrankungen, Prozessen oder Faktoren verursacht wird.

**Dysplasie** - anormale Zellentwicklung.

**Dysplastisch** - Fachbegriff für Zellen, die sich abnormal entwickeln.

**Eisenchelatoren** - Medikamente, die das aktive Eisen in den Körpervgeweben binden und seine Ausscheidung über den Urin fördern.

**Eisenüberschuss** - Zustand, bei dem in den Körpervgeweben zu viel Eisen eingelagert wird. Ein

Überschuss an aktivem Eisen kann Gewebe schädigen; Eisenüberschuss ist mit einer Herz-, Leber- und Drüsenerkrankung verbunden und kann in manchen Fällen zum Tod führen. Wird auch als Hämochromatose bezeichnet.

**Entzündung** - Komplexer Prozess mit starker Vermehrung der weißen Blutkörperchen sowie der Freisetzung von chemischen Stoffen als Reaktion auf eine Gewebeverletzung oder das Eindringen einer fremden Substanz (eines Antigens) in das Gewebe.

**Enzym** - ein als Katalysator wirkendes Protein zur Einleitung chemischer Veränderungen in anderen Substanzen.

**Eosinophil** – weißes Blutkörperchen in der Granulozyten-Familie der Leukozyten. Eosinophile töten (phagozytieren) Parasiten und vermitteln allergische Reaktionen.

**Erythropoese** - Prozess, durch den sich rote Blutkörperchen im Knochenmark entwickeln, differenzieren und ausreifen.

**Erythropoetin** - natürlich vorkommendes Hormon, das die Bildung von Erythroblasten und die Freisetzung ausgereifter roter Blutkörperchen aus dem Knochenmark ins Blut stimuliert.

**Erythrozyten** - ausgereifte rote Blutkörperchen.

**FAB-Klassifizierungssystem** - Kriterien, die zur Klassifizierung der MDS-Untertypen herangezogen werden und 1975 von einer Gruppe französischer, amerikanischer und britischer Wissenschaftler entwickelt wurden. Im Jahr 2000 gab die WHO ein neues und überarbeitetes Klassifizierungssystem auf der Grundlage jüngster Erkenntnisse über die Morphologie und die Zytogenetik von MDS und den Untertypen heraus. Obwohl das WHO-System als definitiver angesehen wird, verwenden einige Ärzte und Forscher für die Klassifizierung von MDS weiterhin das FAB-System.

**Farnesyltransferasehemmer** - eine neue Klasse von sich in der Erprobung befindlichen Medikamenten, die auf eine Genmutation abzielen, die als RAS proto-Onkogen bezeichnet werden, das sich bei verschiedenen Krebsformen findet. Man geht auch davon aus, dass Farnesyltransferasehemmer auf andere, jedoch noch nicht erkannte pathologische Mechanismen wirken.

**Ferritin** - im Körper gebildete Substanz, die an überschüssiges Eisen im Blut bindet und dessen Speicherung im Körper unterstützt.

**Gene** - DNA-Abschnitte, die den Code für die Produktion von Proteinen enthalten. Diese Proteine können beispielsweise bestimmen, wie eine Zelle im Körper funktioniert, welche Art von Zelle sie sein, wie lange sie leben und wie oft sie sich teilen wird.

**Granulozyten** - weiße Blutkörperchen, die in ihrem Zytoplasma enzymhaltige Granula enthalten. Sie umfassen Neutrophile, Basophile und Eosinophile. Die in den Granula enthaltenen Enzyme werden als Reaktion auf eine Entzündung freigesetzt und spielen eine Rolle bei der Vernichtung des Entzündungserregers (z. B. Bakterien, Viren und Parasiten).

**Hämatokrit** - Messung des Volumens der roten Blutkörperchen in einer Blutprobe.

**Hämatopoiese** - Prozess der Blutzellenproduktion im Knochenmark. Die Hämatopoiese beginnt mit hämopoetischen Stammzellen, die differenzieren und in einer Reihe von Schritten zu allen Arten von Blutzellen ausreifen.

**Hämochromatose** - siehe Eisenüberschuss.

**Hämoglobin** - Eisenproteinverbindung in roten Blutkörperchen, die für den Transport von Sauerstoff aus den Lungen in die Zellen zuständig ist.

**Hyperplasie** - erhöhte Anzahl von Zellen. Bei bestimmten Formen von MDS sind zu viele Vorläuferblutzellen vorhanden, was zu Hyperplasie führt. Das Knochenmark wird dann als hyperplastisch oder auch hyperzellulär bezeichnet.

**Hyperzellulär** - siehe Hyperplasie.

**Hypolobation** - enthält weniger Lappen als üblich.

**Hypoplasie** - zu wenig Zellen. Bei bestimmten Formen von MDS sind zu wenig Vorläuferblutzellen vorhanden. Das Knochenmark wird dann als hypoplastisch bezeichnet.

**Idiopathisch** - Begriff zur Beschreibung einer Krankheit unbekannter Ursache.

**International Prognostic Scoring System (IPSS)** – System zur Beurteilung der Prognose für individuelle MDS-Fälle gemäß einer Reihe von Variablen, darunter die Arten der betroffenen Blutzellen, die Zytogenetik und der MDS-Untertyp.

**Knochenmark** - weiches, schwammiges Gewebe im Zentrum der Knochen, in dem die Hämatopoiese stattfindet. Es enthält hämopoetische Stammzellen, die differenzieren und zu roten und

weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen ausreifen. Da die hämopoetischen Stammzellen zu verschiedenen Blutzellentypen differenzieren können, werden sie als pluripotent bezeichnet.

**Knochenmarkbiopsie** - Verfahren, bei dem eine Knochenmarkprobe aus dem Knochen entnommen wird. Eine Biopsie wird häufig zur selben Zeit wie eine Knochenmarkpunktion vorgenommen und ist vor allem dann hilfreich, wenn die Punktions keine entsprechende Knochenmarkprobe ergibt.

**Knochenmarkpunktion** - Extraktion von Knochenmarkgewebe mittels einer Nadel, die in einen markreichen Knochen eingeführt wird. Die so erhaltene Probe wird unter dem Mikroskop untersucht.

**Leukozyten** - weiße Blutkörperchen. Zu den weißen Blutkörperchen gehören Lymphozyten (T-Lymphozyten und B-Lymphozyten) sowie myeloische Zellen (Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Megakaryozyten).

**Lineages** - verschiedene Arten (Linien) von Blutzellen im Körper. So stellen beispielsweise die roten Blutkörperchen eine und die Blutplättchen eine andere Lineage dar. Je nach Untertyp kann MDS nur eine Blutzellen-Lineage (z. B. die roten Blutkörperchen) oder mehrere Blutzellen-Lineages (z. B. Neutrophile, Blutplättchen und rote Blutkörperchen) betreffen.

**Lymphozyten** - weiße Blutkörperchen, die die Immunreaktionen des Körpers steuern. Es gibt zwei Arten, nämlich T-Lymphozyten und B-Lymphozyten.

**Makrozytische Anämie** - Anämie mit übergrößen roten Blutkörperchen (Makrozyten), denen der übliche, mittlere blasse Bereich fehlt.

**Megakaryozyt** - große Zelle im Knochenmark mit mehrlappigem Kern, aus dem Blutplättchen gebildet werden.

**Morphologie** - Studie der Zellen und Zellstrukturen im Körper.

**Myelozyten** - Vorläufer der weißen Blutkörperchen, die ausreifen und zu Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile und Basophile) differenzieren.

**Neutropenie** - Mangel an Neutrophilen im Blut. Bei bestimmten Formen von MDS wird die Entwicklung ausgereifter, erwachsener Neutrophile verringert, und die Patienten sind für eine Vielzahl von schwer zu behandelnden Infektionen anfällig.

**Neutrophile** - Häufigster Typ der weißen Blutkörperchen im Humanblut. Neutrophile spielen bei der Bekämpfung von Infektionen im Körper eine wichtige Rolle. Neutrophile verschlingen eindringende Organismen und setzen Toxine frei, die diese abtöten.

**Panzytopenie** - Mangel aller Arten von Blutzellen.

**Petechie** - kleine rote oder purpurfarbene Flecken mit ausschlagähnlichem Aussehen, die durch winzige Blutungen in der Haut oder Schleimhaut verursacht werden. Petechie geht mit einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) einher.

**Phagozytose** - Prozess, bei dem weiße Blutkörperchen Mikroorganismen oder eindringende Zellen verschlingen und vernichten.

**Plasma** - strohfarbener, flüssiger Bestandteil des Bluts.

**Proliferation** - Reproduktion und Erhöhung der Anzahl der Zellen.

**Retikulozyt** - ausgereiftes rotes Blutkörperchen, das frisch aus dem Knochenmark freigesetzt wurde. Eine erhöhte Anzahl von Retikulozyten im Blut weist auf eine erhöhte Produktion roter Blutkörperchen hin.

**Stammzellen** - Hämopoetische Stammzellen im Knochenmark differenzieren und entwickeln sich zu ausgereiften, funktionalen roten und weißen Blutkörperchen.

**Thrombozyt** - siehe Blutplättchen.

**Thrombozytopenie** - Mangel an Blutplättchen im Blut in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko.

**T-Lymphozyt** - eine der beiden Lymphozytenarten. T-Lymphozyten steuern die zellvermittelte Immunreaktion gegen Pathogene oder Krebszellen und „alarmieren“ B-Lymphozyten, wenn ein eindringender Organismus entdeckt wird. Sie sind auch an der Abstoßung transplanterter Organe oder Gewebe beteiligt.

**Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion** - eine manchmal tödliche Immunreaktion, die bei allogenen Transplantatempfängern auftreten kann und bei der das Immunsystem des Spenders das Gewebe des Empfängers angreift. Am häufigsten sind der Gastrointestinaltrakt, die Leber und die Haut betroffen.

**Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)** - natürlich vorkommende Substanz, die die Produktion neuer Blutgefäße und die Reproduktion der Stammzellen fördert.

**Wachstumsfaktoren** - Wachstumsfaktoren stimulieren das Knochenmark zur Ausbildung ausgereifter Blutzellen. Sie werden auf natürliche Weise im Körper hergestellt. Es wurden auch synthetische Versionen entwickelt, um die Zellenproduktion bei Menschen mit Blutzellenerkrankungen aufgrund einer Krankheit oder in Folge einer Chemotherapie/Bestrahlung zu unterstützen.

**WHO-Klassifizierungssystem** - System, das die Untertypen von MDS gemäß den morphologischen und zytogenetischen Merkmalen und der Anzahl und Arten der betroffenen Blutzellen klassifiziert. Das Klassifizierungssystem der WHO kennt auf der Grundlage dieser Kriterien acht unterschiedliche MDS-Typen.

**Zytogenetische Untersuchung** - Auswertung der chromosomalen und genetischen Eigenschaften von Humanzellen. Dies bestimmt den Karyotypen der Zellen eines Menschen.

**Zytokin** - hormonähnliche Proteine, die die Immunreaktion steuern sowie die Reproduktion und Funktion der Zellen vermitteln.

**Zytopenie** - Mangel an einer oder mehreren Arten von Blutzellen.

**Zytotoxisch** - zellschädigend. Chemotherapien wirken zellschädigend auf Krebszellen. In den meisten Fällen sind sie auch für andere gesunde Zellen zellschädigend, was die schweren, mit diesen Wirkstoffen verbundenen Nebenwirkungen ausmacht.

## REFERENZEN

---

1. Defense Subcommittee Hearing: Testimony of George Dahlman, May 13, 2003. Verfügbar unter: <http://appropriations.senate.gov/hearmarkups/record.cfm?id=203930>. Aufgerufen am 1. Juli 2005.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-3849.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Aufgerufen am 28. August 2005.
4. The Leukemia & Lymphoma Society. Leukemia facts and statistics. Verfügbar unter: [http://www.leukemia-lymphoma.org/all\\_page?item\\_id=9346](http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=9346). Aufgerufen am 27. Juni 2005.
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Lymphoma. Verfügbar unter: [http://www.leukemia-lymphoma.org/all\\_page?item\\_id=7030](http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7030). Aufgerufen am 27. Juni 2005.
6. American Cancer Society. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Verfügbar unter: <http://documents.cancer.org/6073.00/6073.00.pdf>. Aufgerufen am 27. Juni 2005 .
7. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms (PDQ) treatment. Verfügbar unter: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/allpages/print>. Aufgerufen am 27. Juni 2005.
8. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma – a disease overview. 2004. Verfügbar unter: [http://204.168.24.19/about\\_myeloma/Multiple%20Myeloma%20-Disease%20Overview.pdf](http://204.168.24.19/about_myeloma/Multiple%20Myeloma%20-Disease%20Overview.pdf). Aufgerufen am 27. Juni 2005.
9. Cazzola M. Myelodysplastic disorders – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 2005;352:536-538.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89:2079-2088.
11. Candoni A, Silvestri F, Buonamici S, et al. Targeted therapies in myelodysplastic syndromes: ASH 2003 review. *Semin Hematol.* 2004;41:13-20.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 1995;16:247-262.
13. List AF, Vardiman J, Issa JJ, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. Hematology 2004 – American Society for Hematology Education Program Booklet. 2004:297-317.
14. Kouides PA, Bennett JM. Understanding myelodysplastic syndromes: a patient handbook. 3rd edition. Myelodysplastic Syndromes Foundation; 2004.
15. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Myelodysplastic syndromes: basic explanations. Verfügbar unter: <http://www.aplastic.org/pdfs/myelodysbasic.pdf>. Aufgerufen am 2. Juli 2005.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in oncology. Verfügbar unter: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp?button=I+Agree#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#site). Aufgerufen am 10. Juni 2005.
17. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Hematol.* 1990;74:151-155.
18. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics and molecular biology of myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:89-120.
19. Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 1997;82:191-204.
20. Ihlainen J, Pakkala S, Savolainen E-R, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 1993;7:263-267.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51:189-199.

22. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-2302.
23. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004;18:113-119.
24. Anderson JE, Appelbaum FR, Disher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1993;82:677-681.
25. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Aufgerufen am 30. August 2005.
26. Vidaza [package insert]. Boulder, Co.: Pharmion Corporation; 2004.
27. Desferal [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2000.
28. Bridges KR. Chelators for iron overload. Verfügbar unter:  
<http://sickle.bwh.harvard.edu/chelators.html>. Aufgerufen am 25. August 2005.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a metaanalysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Hematol*. 1995;89:67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y. 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*. 1998;92:68-75.
31. De Witte TM, Oosterveld M. Intensive chemotherapy, including autologous stem cell transplantation, in the myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:421-434.
32. Silver RT, Bennett JM, Deininger M, et al. The second international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2004;28:979-985.

## **ANHANG: QUELLEN**

---

### **Bildung und Informationen für Patienten und Ärzte**

American Cancer Society ( [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) )

American Society of Hematology ( [www.ashonline.org](http://www.ashonline.org) )

Aplastic Anemia Foundation of America, Inc. ( [www.aplastic.org](http://www.aplastic.org) )

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. ( [www.aamds.org](http://www.aamds.org) )

Leukemia and Lymphoma Society ( [www.leukemia-lymphoma.org](http://www.leukemia-lymphoma.org) )

Myelodysplastic Syndromes Foundation ( [www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org) )

National Cancer Institute ( [www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov) )



© 2005 Celgene Corporation

10/05 CELG05182