

Therapieoptionen

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe klonaler Stammzellerkrankungen, welche sich in der Regel durch Zytopenien im peripheren Blut und deren klinische Konsequenzen (Anämie, Blutungen und Infektneigung) manifestieren (1). Es gilt heute als erwiesen, dass ein MDS auf dem Boden einer klonalen Veränderung einer hämatopoietischen Stammzelle ausgelöst wird und damit zu einer dysplastischen und ineffektiven Hämatopoiese führt. Klonale Veränderungen der Stammzellnische unterstützen dabei die Entstehung des MDS (2).

Les syndromes myélodysplasiques (MDS) sont un groupe hétérogène de maladies des cellules souches clonales qui se manifestent habituellement par des cytopénies dans le sang périphérique et leurs conséquences cliniques (anémie, saignement et prédisposition aux infections) (1). Aujourd'hui, il est établi qu'un MDS est déclenché sur le fond d'une altération clonale de cellules souches hématopoïétiques, entraînant ainsi une hématopoïèse dysplasique et inefficace. Des changements clonaux dans la niche de cellules souches soutiennent le développement du MDS (2).

Es wurde lange davon ausgegangen, dass die Inzidenz der Erkrankung etwa bei 7/100.000 Einwohnern liegt (3). Aktuelle Untersuchungen zeigen eine höhere Inzidenz von bis zu 13/100.000 Einwohnern. Wobei ein etwas häufigeres Auftreten bei Männern gut dokumentiert ist. Weiterhin ist ein klarer Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter nachgewiesen worden. Dies zeigt sich auch in den deutlich höheren Zahlen für die Inzidenz des MDS bei über 65 Jährigen. Hier liegt die Inzidenz vermutlich bei >100/100.000 Einwohner (4). Dieser zweite Teil des Artikels zu Myelodysplastischen Syndromen soll einen Überblick über die Therapieoptionen geben.

Therapie des MDS

Im Folgenden möchten wir eine Übersicht über risiko- und altersadaptierte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit myelodysplastischem Syndrom vermitteln.

Ziel der Therapie myelodysplastischer Syndrome sind die Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit. Nach wie vor ist die allogene Blutstammzelltransplantation der einzige kurative Therapieansatz für Patienten mit MDS. Diese Therapieoption jedoch steht lediglich jüngeren Patienten zur Verfügung. Anschliessend werden die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in die Gruppe der Niedrigrisiko- (Very Low, Low, Intermediate Risk MDS gemäss IPSS-R) und Hochrisikokonstellation (High und Very



Dr. med. Matthias Wilk
Zürich



PD Dr. med. Dr. rer. nat.
Stefan Balabanov
Zürich

High Risk MDS gemäss IPSS-R) eingeteilt und vorgestellt. Therapieentscheidungen jedoch sind stets individuelle Entscheidungen, die neben dem MDS Subtyp auch Rücksicht auf Komorbiditäten und Patientenwunsch nehmen müssen. Bei möglichen Therapieoptionen stützt sich dieser Abschnitt in erster Linie auf die Empfehlungen des European Leukemia Network (5). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sollte wenn immer möglich geprüft werden, ob die Patienten eventuell in klinischen Studien behandelt werden können.

Niedrigrisiko MDS

Indikation zur Therapie

Die Therapieindikation bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS hängt von der Art der Erkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten ab. Patienten mit Very Low Risk MDS haben eine normale Lebenserwartung, solange die Erkrankung nicht fortschreitet (6). Im Folgenden werden die derzeit zur Verfügung stehenden gängigen Therapiemöglichkeiten aufgeführt. Eine schematische Übersicht ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Supportive Therapie

Prominentes Merkmal myelodysplastischer Syndrome ist die Zytopenie, am häufigsten darunter die Anämie. Die supportive Therapie zielt darauf ab, die durch die Zytopenien entstehenden Symptome zu lindern. Dazu dienen Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und die Behandlung einer durch hohen oder langfristigen Transfusionsbedarf entstehenden Eisenüberladung. Ein weiterer zentraler Aspekt ist die antibiotische und antimykotische Prophylaxe und Therapie bakterieller und fungaler Infektionen. Es kann allerdings keine generelle Empfehlung für eine antibiotische und antimykotische Prophylaxe für neutropene Patienten mit MDS ausgesprochen werden.

TAB. 1 Score zur Abschätzung der Ansprechrate auf eine Therapie mit Erythropoietin und -Analoga*

Variable	Wert	Score	Wert	Score
Transfusionsbedarf	< 2 EKs/Monat	0	≥ 2 EKs/Monat	1
Serum-EPO	< 500 U/l	0	≥ 500 U/l	1
Erwartete Ansprechrate: Score 0 = 74%, Score 1 = 23%, Score 2 = 7%				
* gemäss Hellström-Lindberg und Mitarbeitern (35)				

• Transfusionen

Zunächst sollte bei einem anämien Patienten mit MDS ein Substratmangel von Eisen, Folsäure und Vitamin B12 ausgeschlossen oder behoben werden. Erythrozytenkonzentrate sollten bei symptomatischer Anämie und bei einer Hämoglobinkonzentration von unter 60 g/l transfundiert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter kardialer oder pulmonaler Funktion sollten individuell höhere Transfusionsgrenzen festgelegt werden. Thrombozytenkonzentrate sind bei Blutungszeichen oder bei Thrombozytenwerten von < 10 G/l zu transfundieren. Auch hier können bei stattgehabten schweren Blutungsereignissen oder bei Patienten, die aufgrund einer Splenomegalie oder einer HLA-Immunsierung schwer zu transfundieren sind, individuelle Transfusionsgrenzen definiert werden.

• Wachstumsfaktoren

a) G-CSF Präparate

Bislang gibt es keine belastbare Evidenz dafür, dass der Einsatz von G-CSF Präparaten allein zu einem verlängerten Überleben oder zu einem veränderten progressionsfreien Überleben führt. Gleichwohl ist der Einsatz von G-CSF Präparaten bei Patienten

mit rezidivierenden schweren Infekten in MDS-bedingter Neutropenie trotz eines niedrigen Evidenzgrades gängige Praxis.

b) Erythropoietin-Analoga

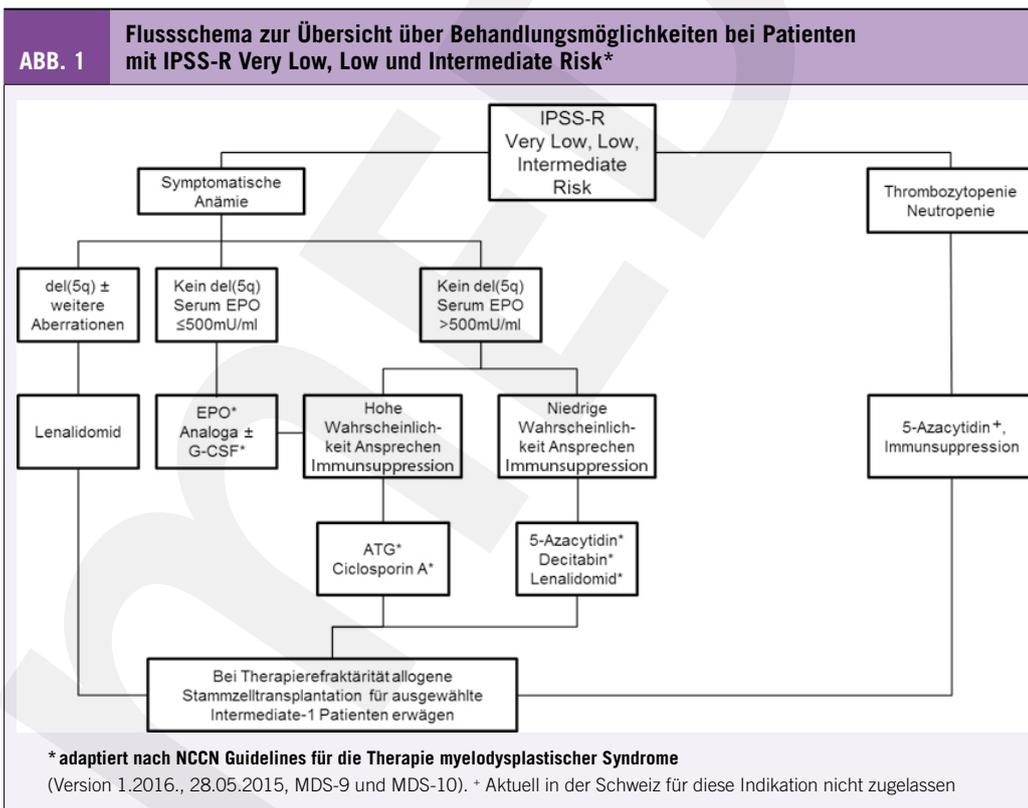
Die Ansprechrate des Einsatzes von Erythropoietin-Analoga wird durch die gleichzeitige Verabreichung von G-CSF Präparaten deutlich erhöht. Dabei bleiben das Gesamtüberleben und die Wahrscheinlichkeit des Progresses in eine AML unverändert (7). Zur Abschätzung der Ansprechrate dient das von Hellström-Lindberg und Mitarbeitern konzipierte Entscheidungsmodell (Tab. 1) (8). Die Nordic MDS Group (NMDS) empfiehlt in ihren Guidelines die Verabreichung von 300 µg G-CSF Äquivalent je nach Effekt auf die Zahl der neutrophilen Granulozyten ein bis dreimal wöchentlich. Die Dosierung von Erythropoietin orientiert sich stärker an den klinischen Begebenheiten. Ausser in Sonderfällen empfiehlt die NMDS eine Initialdosis von 30 000 U.I. Erythropoietin wöchentlich, bei fehlendem Ansprechen ist eine Verkürzung des Verabreichungsintervalles auf eine zwei- bis dreimal wöchentliche Gabe möglich. Alternativ kann Darbepoietin eingesetzt werden (z.B. 500 µg alle 2-3 Wochen). Diese Medikamente sind für diese Indikation in der Schweiz allerdings nicht zugelassen.

c) Thrombopoietin-Analoga

Die Verwendung von Thrombopoietin-Analoga sollte nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Hintergrund ist die Tatsache, dass diese Substanzen bei Patienten mit MDS nicht zugelassen sind und bei Verwendung von Romiplostim ein höheres Progressionsrisiko in eine AML nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Eine aktuelle Studie deutet allerdings auf eine gute Verträglichkeit der Therapie hin (9).

d) Eisenchelation

MDS-Patienten mit hohem Serum-Ferritin-Spiegel scheinen ein kürzeres Überleben zu zeigen (10). Gemäss NCCN Clini-



cal Practice Guidelines wird eine Eisenchelation bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS empfohlen, denen 20 bis 30 Erythrozytenkonzentrate transfundiert worden sind und die einen Serum-Ferritin-Level von >2500 ng/ml aufweisen. Dafür sind in der Schweiz die Präparate Deferasirox (Exjade®) und Deferoxamin (Desferal®) zugelassen. Ziel der Therapie ist es, die Serum-Ferritin-Konzentration auf Werte unter 1000 ng/ml zu senken und so die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer sekundären Hämochromatose zu senken. Bisher gibt es allerdings keine Daten aus randomisierten prospektiven Studien, die belegen, dass eine Eisenchelation das Überleben von MDS-Patienten verlängert.

Antineoplastische, immunsuppressive und immun-modulatorische Therapie

• Immunsuppressive Therapie

Der Einsatz immunsuppressiver Substanzen bleibt einer kleinen Subgruppe von Patienten mit MDS vorbehalten, bei denen T-Zell-vermittelte autoimmunologische Phänomene zur Zytopenie beitragen. Vor allem Patienten mit hypoplastischem Niedrigrisiko-MDS, für die eine allogene Stammzelltransplantation keine Therapieoption ist, können von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Weitere positive Prädiktoren sind der Nachweis von HLA-DR15, ein Alter unter 60 Jahre und der Nachweis eines PNH-Klones (11). In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte eine Ansprechrate auf eine Kombination von horse-ATG und Ciclosporin von 29% im Vergleich zu best supportive care (BSC) bei unverändertem Gesamtüberleben und nicht alterierter Progressrate ermittelt werden, obgleich die untersuchten Patienten nicht alle o.g. positiven Prädiktoren aufwiesen (12).

• Histondeacetylaseinhibitoren (HDACi)

Mit Valproinsäure steht ein HDACi zur Verfügung, der in klinischen Studien eine Ansprechrate von bis zu 50% bei MDS-Patienten zeigte (13). Der Einsatz von Valproinsäure ist bei transfusionspflichtigen Patienten zu evaluieren, die nicht für eine Therapie mit Wachstumsfaktoren oder immunmodulatorischen Substanzen infrage kommen. Gemäss Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie kann eine Initialdosis von 500 mg/d zur Erreichung des Zielspiegels von 70–120 µg/l verwendet werden (in der Schweiz nicht zugelassen für diese Indikation).

• Immunmodulatorische Substanzen

Bei Patienten mit einer isolierten del(5q) ist der Einsatz von Lenalidomid indiziert. Die Therapie mit Lenalidomid begünstigt zwar eine mögliche Neutropenie, fördert aber die Erythropoese und führte in einer Studie mit 148 Patienten mit del(5q) MDS bei 67% der behandelten zuvor transfusionspflichtigen Patienten zu einer Transfusionsfreiheit, während 73% der Patienten eine zytogenetische Remission erreichten (14). Vor diesem Hintergrund wird eine Lenalidomid-Dosis von 10 mg/d in einem dreiwöchigen Zyklus mit Pause in der darauffolgenden Woche empfohlen (14). Ein Therapieeffekt tritt in der Regel innerhalb der ersten drei Therapiezyklen

ein, die Therapie sollte 6–12 Monate über das Erreichen einer zytogenetischen Remission hinaus erfolgen. Es gibt jedoch erste Untersuchungen über eine anhaltende zytogenetische Remission und Transfusionsfreiheit auch nach dem Absetzen von Lenalidomid (15). Bei der Verwendung von Lenalidomid sollten die aus der Therapie des Multiplen Myeloms bekannten und durch Lenalidomid ausgelösten Zytopenien mit Neutropenie und Thrombozytopenie beachtet werden. Dies kann zu der Notwendigkeit der Dosisreduktion führen. Bei Patienten mit MDS del(5q) unter Lenalidomid Therapie ist nicht mit einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen zu rechnen, es sei denn, sie werden gleichzeitig mit Erythropoietin Analoga behandelt. Auch bei transfusionsabhängigen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ohne del(5q) weist Lenalidomid einen förderlichen Effekt auf die Erythropoese auf, ist jedoch für diese Entitäten nicht zugelassen (16). Bei der Therapie mit Lenalidomid ist auf eine ausreichende Schwangerschaftsprävention zu achten.

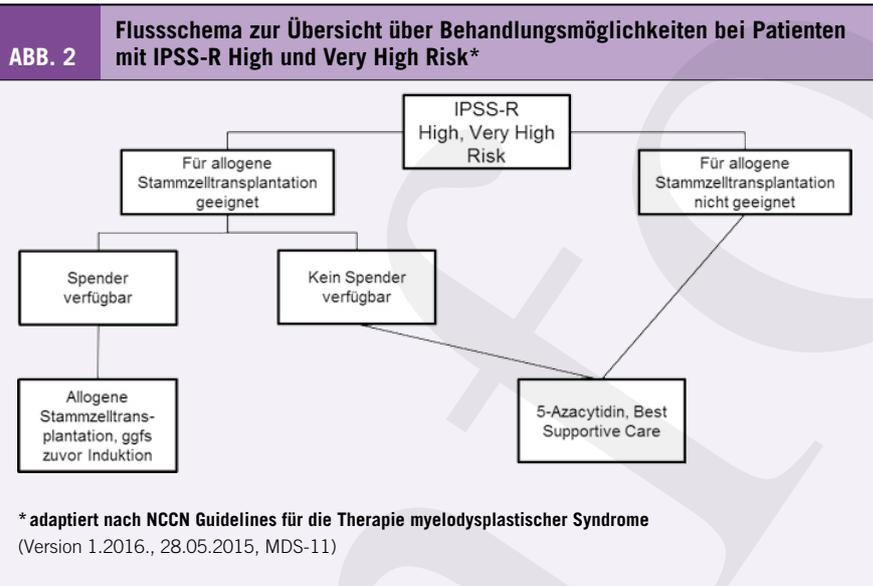
• Allogene Blutstammzelltransplantation

Eine Analyse des International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) hat das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Low Risk- und Intermediate-1 Risk- Patienten verglichen, die entweder bei Diagnosestellung, bei Progress in eine AML oder zwischen Erstdiagnose und Progress von einem HLA-identischen Geschwisterspender allogent Stammzelltransplantiert wurden (17). Jene Patienten, die zwischen Erstdiagnose und Progress der Erkrankung transplantiert wurden, zeigten dabei das längste Gesamtüberleben. Insofern ist die Möglichkeit der allogenen Blutstammzelltransplantation bei Niedrigrisiko-MDS individuell und kritisch zu evaluieren.

Hochrisiko MDS

Indikation zur Therapie

Patienten mit Hochrisiko-MDS tragen ein hohes Risiko der Krankheitsprogression zu einer Akuten Myeloischen Leukämie. Daher werden diese Patienten intensiver behandelt, nach Möglichkeit auch mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation. Aufgrund des durchschnittlichen Alters bei Diagnosestellung von 71 Jahren, der Spenderverfügbarkeit und der Komorbiditäten, kommt die allo-



gene Blutstammzelltransplantation nur bei etwa 5% aller Patienten mit MDS infrage (18). Eine schematische Darstellung der Therapiemöglichkeiten ist Abbildung 2 zu entnehmen.

- Für eine allogene Blutstammzelltransplantation geeignete Patienten Bei der Entscheidung, ob ein Patient für eine allogene Blutstammzelltransplantation geeignet ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden. Von Seiten der Krankheitscharakteristika kommen für eine allogene Blutstammzelltransplantation Patienten mit einem High- und Very High Risk-Profil infrage. Auch bei Patienten mit einer Intermediate Risk-Stratifikation kann eine allogene Blutstammzelltransplantation unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. Neben dem zu erwartenden Nutzen muss auch die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität beachtet werden. Zur Abschätzung der therapiebezogenen Morbidität und Mortalität einer allogenen Blutstammzelltransplantation werden Risikoschätzwerte wie der HCT-CI Score verwendet (19).

Die Frage, inwiefern der Konditionierungstherapie vor der allogenen Transplantation weitere Chemotherapiezyklen zur Reduktion der Tumormasse vorangehen sollten, bleibt kontrovers diskutiert (20, 21). Bislang existieren lediglich retrospektive Studien, von denen eine keinen Unterschied zwischen der upfront Transplantation und der Transplantation nach vorhergehender Therapie entweder mit intensiver Polychemotherapie oder mit weniger intensiver hypomethylierender Therapie zeigt (22).

Es ist jedoch gängige Praxis, dass Patienten mit einer hohen Tumormasse gemessen am Blastenanteil im Knochenmark (i.e. MDS RAEB-II) einer vorhergehenden Polychemotherapie zugeführt werden. Die in der Schweiz verfügbaren Therapiestudien der HOVON/SAKK-Studiengruppe (HOVON 132, HOVON 103) für Patienten mit AML schliessen solche Patienten mit MDS vom Typ RAEB-2 ab einem IPSS-R > 4.5 entsprechend High Risk und Very High Risk ein, sodass diese Patienten zunächst in einer Therapiestudie behandelt und nach einem oder zwei Induktionstherapiezyklen der allogenen Blutstammzelltransplantation zugeführt werden können.

- Für eine allogene Blutstammzelltransplantation nicht geeignete Patienten

Für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten nicht für eine allogene Blutstammzelltransplantation geeignet sind, besteht die Möglichkeit einer Therapie mit hypomethylierenden Wirkstoffen (HMA).

In einer randomisierten Studie konnte für Patienten mit Hochrisiko-MDS, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet waren, ein Überlebensvorteil durch eine Therapie mit 5-Azacytidin im Vergleich zu Best Supportive Care, niedrig dosiertem Cytarabin und intensiver Polychemotherapie gezeigt werden (23). Eine weitere Studie ergab höhere Ansprechraten, verbesserte Lebensqualität und ein niedrigeres Progressrisiko für Patienten mit Hochrisiko-MDS durch die Therapie mit 5-Azacytidin im Vergleich zu Best Supportive Care (24). Das Ansprechen auf eine Therapie mit 5-Azacytidin lässt sich anhand eines Scores abschätzen (25). 5-Azacytidin wird entweder an sieben aufeinander folgenden Tagen mit einer Dosierung von 75 mg/qm subcutan oder intravenös verabreicht. Alternativ kann mit fast identischer Gesamtdosis ein logistisch einfacher zu verabreichendes Schema verwendet werden, bei dem 100 mg/qm an fünf aufeinander folgenden Tagen eines 28-tägigen Zyklus appliziert werden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes sollte das Therapieansprechen frühestens nach sechs Monaten, entsprechend 6 Zyklen bewertet werden. Im Gegensatz zur Therapie mit 5-Azacytidin konnte für eine Therapie mit Decitabin hingegen kein Überlebensvorteil für Patienten mit Hochrisiko-MDS gezeigt werden (26). Für Patienten in einem guten Allgemeinzustand und mit einem fehlenden Stammzellspender sowie keiner Hochrisikozytogenetik kann anstatt einer hypomethylierenden Therapie auch eine intensive Chemotherapie in Analogie zur AML-Therapie diskutiert werden.

Ausblick – neue Substanzen

Aktuell befinden sich einige neue Substanzgruppen in der klinischen Prüfung.

TGFβ-Ligandenfalle Luspatercept

Da bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom gezeigt werden konnte, dass TGFβ begünstigend auf die Entwicklung einer Anämie wirkt, wurden TGFβ abfangende Substanzen entwickelt. Die erste Substanz dieser neuen Klasse heisst Luspatercept und wird nach erfolgreicher Phase-II-Studie, in der ca. 40% der behandelten Patienten transfusionsunabhängig wurden (27), künftig in einer Phase-III-Studie getestet.

Oral verfügbares Azacytidin für transfusionsabhängiges

Niedrigrisiko MDS

Aktuell wird oral verfügbares Azacytidin im Rahmen einer Phase-II-Studie bei Patienten mit MDS getestet, die kein Therapieansprechen auf Decitabin oder parenteral verabreichtes 5-Azacytidin gezeigt hatten.

Take-Home Message

- ◆ Die Therapie von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen richtet sich nach der Risikostratifizierung der Erkrankung, den Komorbiditäten und dem Alter des Patienten
- ◆ Die allogene Blutstammzelltransplantation ist die einzige kurative Therapieoption, die jedoch nur jungen Patienten zur Verfügung steht
- ◆ Für ältere Patienten muss eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden, wobei sich für ältere oder komorbide Patienten mit Niedrigrisiko-MDS eine symptomatische Therapie anbietet, während ältere oder komorbide Patienten mit Hochrisiko-MDS von einer hypomethylierenden Therapie profitieren können

Messages à retenir

- ◆ Le traitement des patients atteints de syndromes myéodysplastiques dépend de la stratification du risque de la maladie, des comorbidités et de l'âge du patient
- ◆ la transplantation allogénique de cellules souches est la seule option de traitement curatif qui est seulement disponibles aux jeunes patients
- ◆ Pour les patients âgés une décision de la thérapie individuelle doit être faite, pour les patients âgés ou comorbides à faible risque d'un MDS, un traitement symptomatique se prête, tandis que les patients plus âgés ou comorbides à haut risque d'un MDS peuvent bénéficier d'une thérapie d'hypométhylation

Rigosertib für HMA refraktäre Hochrisiko MDS

Rigosertib ist ein Inhibitor der PI-3-Kinase und der Polo like Kinase und wurde kürzlich in einer Phase-III-Studie im Vergleich zu BSC getestet, wobei sich lediglich ein Überlebensvorteil für Patienten gezeigt hat, die ein fehlendes Ansprechen auf HMA oder einen Progress unter HMA Therapie aufwiesen (28). Daher wird aktuell eine neue Studie vorbereitet, die auf diese Patientengruppe fokussiert ist (NCT02562443). Diese Studie wird voraussichtlich nicht in der Schweiz angeboten.

Vorinostat in Kombinationstherapie mit 5-Azacytidin bei Hochrisiko-MDS

Vorinostat ist ein HDACi, der in Phase-I bei Patienten mit MDS getestet wurde (29) und aktuell weiterer klinischer Prüfung in Kombination mit 5-Azacytidin unterzogen wird (NCT00875745).

Oral verfügbares Sapacitabin für HMA refraktäre Hochrisiko-MDS

Sapacitabin ist ein oral verfügbares Desoxycytidin Analogon, das bislang erst in Phase-I bei Patienten mit MDS getestet wurde (30). Es ist zu erwarten, dass eine weitere klinische Testung dieses Präparates bei Patienten mit HMA-refraktärem Hochrisiko-MDS durchgeführt werden wird.

Literatur:

1. Adès L et al. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383(9936):2239–52
2. Medyouf H et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell* 2014;14(6):824–37
3. Neukirchen J et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35(12):1591–6
4. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):272–81
5. Malcovati L et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943–64
6. Malcovati L et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503–10
7. Greenberg PL 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(12):2393–400
8. Hellstrom-Lindberg E et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99(2):344–51
9. Platzbecker U et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(10):e417–26
10. Shenoy N et al. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2014;124(6):873–81
11. Sauntharajah Y et al. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102(8):3025–7
12. Passweg JR et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29(3):303–9
13. Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007;110(5):943–54
14. List A. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456–65
15. Giagounidis A et al. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinue lenalidomide. *Leukemia* 2012;26(4):855–8
16. Raza A. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86–93

Eltrombopag für HMA refraktäre Hochrisiko MDS mit Thrombozytopenie

Bislang sind Thrombopoietin Agonisten nicht für Patienten mit MDS zugelassen. Aktuell laufen unterschiedliche Studien vornehmlich für Eltrombopag bei Patienten mit MDS, unter anderem hat auch in der Schweiz die SUPPORT-Studie (5-Azacytidin +/- Eltrombopag) Patienten rekrutiert. Eine weitere neue Studie wird den Stellenwert von Eltrombopag bei Patienten mit HMA-refraktärem Hochrisiko-MDS und Thrombozytopenie untersuchen (NCT01893372).

Dr. med. Matthias Wilk

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov

Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Stefan.Balabanov@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

17. Cutler CS 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(2):579–85
18. Sekeres MA et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(21):1542–51
19. Sorror ML et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9
20. Wermke M et al. Preparing Patients With Myelodysplastic Syndrome for Transplant When Is Pre-transplant Cyoreductive Therapy Appropriate? *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):329–33
21. Alessandrino EP et al. Should cyoreductive treatment be performed before transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome? *J Clin Oncol* 2013;31(21):2761–2
22. Oran B et al. Cytogenetics, Donor Type, and Use of Hypomethylating Agents in Myelodysplastic Syndrome with Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20(10):1618–25
23. Fenaux P 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(3):223–32
24. Silverman LR et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429–40
25. Itzykson R et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011;117(2):403–1
26. Lübbert M et al. Low-Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients With Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1987–96
27. Platzbecker U et al. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): preliminary results from a phase 2 study. *Haematologica* 2015;100(s1):S509
28. Silverman LR et al. Clinical activity and safety of the dual pathway inhibitor rigosertib for higher risk myelodysplastic syndromes following DNA methyltransferase inhibitor therapy. *Hematol Oncol* 2015;33(2):57–66
29. Kirschbaum M et al. A phase 1 clinical trial of vorinostat in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167(2):185–93
30. Kantarjian H et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral sapacitabine in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28(2):285–91