Myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie und Stammzelltransplantation

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) beschreiben eine heterogene Gruppe klonaler hämatologischer Stammzellerkrankungen. Gemeinsam sind ihnen eine dysplastische und ineffektive Hämatopoese sowie ein damit assoziiertes, variables Risiko für einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Sie entstehen de novo, aber auch in der Folge potenziell mutagener Therapien (Radio- oder Chemotherapie) sowie nach Exposition gegenüber bestimmten Umwelttoxinen (Benzol) oder radioaktiver Strahlung. Klinisch zeigen Patienten mit MDS eine unterschiedlich ausgeprägte, quantitative Verminderung in der Bildung von Erythrozyten, Thrombozyten sowie reifen Granulozyten, die auch qualitativ verändert und somit in ihrer Funktion eingeschränkt sein können. Das führt insgesamt zu den klinischen Hauptphänomenen Anämie, erhöhter Blutungsbereitschaft und Infektneigung.

» Klinische Hauptphänomene sind Anämie, erhöhte Blutungsbereitschaft und Infektneigung

Myelodysplasien sind nach gegenwärtigem Verständnis klonale Differenzierungsstörungen, die ihren Ursprung in zunächst einer einzelnen transformierten hämatopoetischen Progenitorzelle haben [1]. Deren genetische Instabilität

ist die Grundlage für den Erwerb einer Vielzahl weiterer Mutationen, die mit dem Verlust der normalen Differenzierungskapazität schließlich funktionell zu einer dysplastischen und ineffektiven Hämatopoese führen [2]. Allerdings findet sich in Kollektiven älterer (>70 Jahre), asymptomatischer Personen bei einem Anteil von bis zu 10 % der Nachweis einer klonal veränderten Hämatopoese, deren klinische Bedeutung gegenwärtig unklar ist [3]. In MDS-Zellen lässt sich zyto- und molekulargenetisch mit unterschiedlicher Frequenz eine Vielzahl charakteristischer Veränderungen auf chromosomaler und molekularer Ebene identifizieren, die in der Entwicklung der Myelodysplasie als Driver-Mutationen fungieren (u. a. DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, RUNX1) (■ Tab. 1). Charakteristisch für das Genom klonaler MDS-Zellen sind ferner epigenetische Veränderungen: Neben einer globalen DNA-Hypomethylierung findet sich eine Hypermethylierung der Promoterregionen bestimmter Gene, was zu einem Silencing dieser Gene führt. Sofern es sich hier um eine funktionelle Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen handelt, können diese durch eine medikamentöse Hypomethylierung reaktiviert werden. Letzteres ist die Grundlage für den Einsatz hypomethylierender Substanzen als epigenetische Therapie des MDS.

Epidemiologie

Die Inzidenz der Myelodysplasien wird in Deutschland mit 4,1 pro 100.000 angegeben [4]. Es handelt sich dabei um Erkrankungen des höheren Lebensalters mit einem medianen Alter bei Erstdiagnose von ≥65 Jahren. Die Diagnose eines MDS unterhalb eines Alters von 50 Jahren ist, abgesehen von therapieassoziierten Formen, selten. Als ursächlich relevant werden, neben einer Exposition gegenüber Umweltfaktoren (Chemikalien, insbesondere Benzol), bestimmte genetische Prädispositionen (Down-Syndrom, Fanconi-Anämie) sowie auf Stammzelldefekten beruhende, per se jedoch nichtmaligne hämatologische Erkrankungen (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [PNH], kongenitale Neutropenie) diskutiert [5].

Klinische Phänomene

Die klinische Symptomatik der MDS ist unspezifisch und ergibt sich aus dem Muster und dem Schweregrad der Zytopenie in den einzelnen betroffenen hämatopoetischen Zellreihen. Anämie stellt die am häufigsten anzutreffende Zytopenieform dar und äußert sich je nach Ausprägung und weiteren konstitutionellen Bedingungen des Patienten als Fatigue, allgemeine Schwäche, Belastungsintoleranz, Kopfschmerz, kognitive Einschränkung oder kardiale Symptomatik. Eine Häufung von teils kompliziert verlaufenden, hauptsächlich bakteriellen Infekten ist als Folge einer Neutropenie mit zu-

Tab. 1 Revised IPSS-Score zur Risikoeinschätzung myelodysplastischer Syndrome [10]

Prognostische Variable	Score						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Zytogenetik ^a	„Very good“	–	„Good“	–	„Intermediate“	„Poor“	„Very poor“
KM-Blasten (%)	≤2	–	>2 bis <5	–	5 bis 10	>10	–
Hb (g/dl)	≥10	–	8 bis <10	<8	–	–	–
Thrombozyten (µl)	≥100	50 bis 100	<50	–	–	–	–
Neutrophile (µl)	≥0,8	<0,8	–	–	–	–	–
Risikogruppe	IPSS-Score			Medianes ÜL (Jahre)		Mediane Zeit bis 25 % AML (Jahre)	
„Very low“	≤1,5			8,8		>14,5	
„Low“	>1,5 bis 3,0			5,3		10,8	
„Intermediate“	>3 bis 4,5			3,0		3,2	
„High“	>4,5 bis 6			1,6		1,4	
„Very high“	>6			0,8		0,7	

^aZytogenetische Festlegungen: „very good“: -Y, del(11q); „good“: normaler Karyotyp, del(5q), del(12p), del(20q), 2 Aberrationen inklusive del(5q); „intermediate“: del(7q), +8, +19, i(17q), jede andere Einzelaberration, 2 Aberrationen ohne del(5q); „poor“: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 Aberrationen inklusive -7/del(7q), komplexe Aberrationen: 3 Aberrationen; „very poor“: komplexe Aberrationen: >3 Aberrationen

KM Knochenmark, ÜL Überleben, AML akute myeloische Leukämie

sätzlicher Dysfunktion (eingeschränkte Chemotaxis) der quantitativ verminderten neutrophilen Granulozyten zu sehen. Systemische Infekte durch Pilze oder Viren sind dagegen bei der reinen Neutropenie vergleichsweise selten, sofern nicht eine zusätzliche Immunsuppression durch eine entsprechende Therapie vorliegt. Eine Blutungsneigung kann im Rahmen einer ausgeprägten Thrombozytopenie (<50.000/µl) beobachtet werden. Beim MDS mit einer Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 5 (5q-Syndrom) sowie bei myelodysplastisch-myeloproliferativen Formen (MDS-MPN-Overlap) kann sich dagegen eine Thrombozytose finden, die mit thrombembolischen Ereignissen einhergehen kann.

Diagnosestellung

Morphologisches Kennzeichen der MDS sind Dysplasien der einzelnen hämatopoetischen Zellreihen, die sowohl im peripheren Blutausschlag wie auch im Knochenmark erfasst werden können. Im peripheren Blut findet sich eine aufgrund der zugrunde liegenden Bildungsstörung im Knochenmark hyporegenerative (Retikulozytenzahl niedrig), häufig makrozytäre (MCV > 100 fl) Anämie. Die vielfältigen morphologischen Veränderungen der Erythrozyten umfassen eine abnorme Variabilität in der Zellgröße (Anisozytose), reflektieren Störungen im

Aufbau des Zytoskeletts (Elliptozyten, Akanthozyten, „tear drop cells“) oder sind Ausdruck einer Dissoziation der Kern-Plasma-Reifung im Knochenmark (Howell-Jolly-Körper, mehrkernige Zellen, Karyorhexisformen, zytoplasmatische Vakuolisierung). Die neutrophilen Granulozyten zeigen häufig eine abnorm gesteigerte Größe, reduzierte Segmentierung (Pseudo-Pelger-Zellen) sowie eine verminderte bis fehlende Granulation. Die insgesamt seltener vorkommenden morphologischen Veränderungen der Thrombozyten beziehen sich v. a. auf eine abnorme Variabilität der Zellgröße.

» Im peripheren Blut findet sich eine hyporegenerative, häufig makrozytäre Anämie

Der verminderten Zellzahl und dysplastischen Morphologie der Blutzellen im peripheren Blut entspricht eine in der Regel hyperzelluläre, doch reifungs-gestörte und -verzögerte Hämatopoese mit quantitativer Betonung der frühen, unreifen Differenzierungsstufen (Linksverschiebung) im Knochenmark, was mit dem Begriff der „ineffizienten Hämatopoese“ umrissen wird. Der Anteil der Myeloblasten kann gesteigert sein, muss jedoch definitionsgemäß unter 20 % aller kernhaltigen Zellen liegen. Das Verhältnis myeloischer zu ery-

throiden Zellen ist häufig vermindert. Dysplastische Veränderungen können einzelne oder sämtliche hämatopoetischen Zellreihen betreffen. Gelegentlich finden sich mit der Eisenfärbung der erythropoetischen Progenitorzellen sog. Ringsideroblasten als Ausdruck einer Eisenverwertungsstörung.

MDS-assoziierte Autoimmunphänomene

Klinisch besteht eine auffällige Assoziation zwischen MDS und dem Auftreten von Autoimmunphänomenen. Die Inzidenz von autoimmun-entzündlichen Manifestationen (AIM) bei MDS wird in Studien mit 10–20 % angegeben [6]. Umgekehrt findet sich therapieunabhängig eine erhöhte Inzidenz von MDS/AML im Kontext primärer Autoimmunerkrankungen [7, 8]. Unter den AIM bei MDS dominieren vaskulitische Syndrome, insbesondere in kutaner Manifestation [9]. Daneben werden u. a. gehäuft rheumatische Herzerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica und Myositiden beschrieben. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen MDS und Autoimmunphänomenen ist unklar, doch scheint eine deregulierte T-Zell-Funktion für die Entstehung der MDS-assoziierten Reifungsstörung von Bedeutung zu sein, wie das therapeutische Ansprechen bestimmter MDS-Formen auf

immunsuppressive Substanzen wie Cyclosporin oder Antithymozytenglobulin (ATG) zeigt.

Akute Leukämien

Mit maligne transformierten Blasten, die als blutbildende Zellen per Definition nicht lokalisiert bleiben und eine sehr hohe Teilungsrate haben, gehören die akuten Leukämien weiter zu den dramatischen Erkrankungsbildern, bei denen Nichtremission und Tod dicht gekoppelt sind. Die Blasten verdrängen andere Zellen aus dem Knochenmark, okkludieren Gefäße und führen durch Zellzerfall zu einem Anfall von Zellabbauprodukten und zum Teil auch zur Aktivierung der Gerinnung und von Immunphänomenen.

Im Gegensatz zu anderen Malignomen stellt sich bei den akuten Leukämien die Frage, wie Patienten viele Monate oder Jahre nach einer fraglichen Heilung rheumatologisch behandelt werden sollen, in dieser Form nur sehr selten. Patienten mit akuten Leukämien sind in der Regel entweder geheilt oder gerade lebensbedrohlich krank.

Einteilung und Prognose

Akute myeloische Leukämien (AML) sind bis zum 45. Lebensjahr selten (Inzidenz bis 2/100.000), erreichen mit dem 60. Lebensjahr eine Inzidenz von 5/100.000 und steigen mit höherem Alter bis auf 25/100.000 an. Die Inzidenz scheint bei Patienten mit bestimmten Autoimmunerkrankungen leicht erhöht zu sein. Dies gilt laut Registerdaten für die rheumatoide Arthritis und den systemischen Lupus erythematodes [11, 12]. Lediglich für Cyclophosphamid konnte bislang ein eindeutiger medikamentöser Einfluss gezeigt werden. Bei hoher kumulativer Cyclophosphamid-Dosis ist das AML-Risiko nach langer Latenz klar erhöht. Eine kürzlich erschienene Arbeit über AML und MDS bei Autoimmunerkrankungen spricht für eine Risikoerhöhung durch Azathioprin, die Gruppen mit und ohne Azathioprin waren aber ausgesprochen heterogen und damit schwer vergleichbar [13]. Älte-

Z Rheumatol 2017 · 76 (Suppl 2):S26–S32 DOI 10.1007/s00393-017-0369-2
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

M. Schmalzing · M. Aringer · M. Bornhäuser · J. Atta

Myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie und Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) umfassen eine heterogene Gruppe klonaler Differenzierungsstörungen der Hämatopoese. Ihre gemeinsamen Eigenschaften bestehen in einer ineffizienten Hämatopoese mit peripherer Zytopenie einer oder mehrerer Blutzellreihen sowie einem variablen Risiko des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie. MDS können primär, aber auch als Folge einer Exposition gegenüber Umwelttoxinen, Radio- oder Chemotherapien entstehen. Sie treten gehäuft im Kontext entzündlich rheumatischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf. Das Vorliegen charakteristischer zytogenetischer Veränderungen in Verbindung mit dem Zytopeniemuster und dem Blastenanteil im Knochenmark zeigt dabei das Risiko für den Übergang in eine akute Leukämie an. Akute Leukämien sind durch eine klonale Proliferation früher myeloischer oder lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark charakterisiert, deren Differenzierungskapazität weitgehend verloren ist. Reifungsarrest und Proliferation

führen zur Suppression der autochthonen Hämatopoese. Daraus folgt eine periphere Panzytopenie oder Leukozytose verbunden mit einer Bilytopenie der übrigen Reihen. Bei aus MDS hervorgegangenen akuten Leukämien handelt es sich definitionsgemäß um Hochrisikoleukämien, für die ein kurativer Therapieansatz derzeit allein durch eine intensive Induktionstherapie mit dem Ziel einer allogenen Stammzelltransplantation gegeben ist. In diesem Beitrag werden Grundzüge der Diagnostik sowie der modernen Therapiestrategien bei Myelodysplasien und akuten Leukämien erläutert. Aufgrund ihrer Ähnlichkeiten zu rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen werden Manifestationen und Therapie der „graft versus host disease“ (GvHD), also Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, dargestellt.

Schlüsselwörter

Hämatopoese · Differenzierungsstörung · Zytopenie · Therapie · Graft versus host disease

Myelodysplastic syndrome, acute leukemia and stem cell transplantation

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) represent a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell disorders. They are characterized by inefficient hematopoiesis leading to peripheral cytopenia of one or more lineages and a variable risk of transformation into acute myeloid leukemia. They may either arise de novo as well as following exposition to environmental toxins, previous radiotherapy or chemotherapy or in the context of autoinflammatory diseases and related therapy. Characteristic cytogenetic abnormalities, along with the numbers of hematopoietic lineages affected and bone marrow blasts, enable an assessment of the risk of leukemic transformation. Acute leukemias are characterized by an accumulation of immature myeloid or lymphatic progenitor cells with limited differentiation capacity in the bone marrow. Proliferation of blast cells leads to suppression of normal

hematopoiesis resulting in peripheral pancytopenia or leukocytosis associated with anemia and thrombocytopenia. Acute leukemias following MDS are defined as high-risk diseases. Intensive induction therapy followed by allogeneic stem cell transplantation is currently regarded as the only potentially curative treatment strategy. In this article the basic aspects of current diagnostics and treatment strategies for MDS and acute leukemia are outlined. Because of similarities with rheumatic inflammatory diseases, manifestations and treatment of graft versus host disease (GvHD) are also included.

Keywords

Hematopoiesis · Differentiation disorder · Cytopenia · Therapy · Graft versus host disease

Tab. 2 Risikoeinschätzung bei akuter myeloischer Leukämie (AML) nach den Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) [18]

(Relativ) günstig	Intermediär	Ungünstig
Translokation (8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>NPM1</i> -Mutation mit inter-naler Tandemduplikation <i>FLT3</i>	Translokation (6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
Inversion (16)(p13.1 q22) oder Translokation (16;16)(p13.1;q22)	Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne internale Tandemduplikation <i>FLT3</i>	Translokation (v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -Rearrangement
<i>CBFB-MYH11</i>	Translokation (9;11)(p21.3;q23.3)	Translokation (9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
<i>NPM1</i> -Mutation ohne internale Tandemduplikation <i>FLT3</i>	<i>MLL T3-KMT2a</i>	Inversion (3)(Q21.3;q26.6) oder Translokation (3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i>
Biallele <i>CEBPA</i> -Mutation	Normaler Karyotyp	Verlust (5) oder Deletion (5q) Verlust (7) oder Deletion 7q Verlust (17) oder Veränderung (17p) Komplex aberrant (>3 Abnormalitäten; MDS-assoziiert) Inversion 3 Wildtyp- <i>NPM1</i> mit interner Tandemduplikation <i>FLT3</i> Mutation <i>RUNX1</i> ^a Mutation <i>ASXL1</i> ^a Mutation <i>TP53</i>

^aGelten nicht als ungünstig, wenn in Kombination mit günstigen Risikomarkern
MDS myelodysplastisches Syndrom

re Studien zu Azathioprin hatten diese Assoziation nicht gefunden.

Gerade die Einteilung der AML hat sich in den letzten Jahrzehnten dramatisch verändert [14]. Von der FAB-Klassifikation [15] mit ihrer M1- bis M6-Einteilung ist praktisch nur mehr das Konzept der akuten Promyelozytenleukämie (APL), der früheren AML M3, übrig geblieben, das sich durch häufig dramatische Gerinnungskomplikationen in der Frühphase unterscheidet. Hier ist zusätzlich ein sofortiger Therapiebeginn mit All-Trans-Retinolsäure und je nach Risikoprofil Chemotherapie bzw. Arsen-trioxyd essenziell [16].

» Bei hoher kumulativer Cyclophosphamid-Dosis ist das AML-Risiko nach langer Latenz klar erhöht

Für alle anderen Formen sind heute genetische Veränderungen der Schlüssel zur

Risikostratifizierung [17]. Dabei kommen komplette Translokationen eher bei jungen Patienten, unbalancierte Veränderungen wie beim MDS eher bei älteren Patienten vor. Die Tab. 2 zeigt für die Risikostratifizierung wichtige Veränderungen (nach [18]).

Die akuten lymphatischen Leukämien (ALL) sind mit einer Inzidenz um 1,6/100.000 insgesamt seltene Erkrankungen, die im Gegensatz zur AML typischerweise im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftreten. Am häufigsten erkranken Kinder unter 6 Jahren, der Median liegt bei 14 Jahren und fast 60 % werden in den ersten 20 Lebensjahren diagnostiziert [19]. Etwa ein Viertel entstammen der T-Zell-, drei Viertel der B-Zell-Reihe. Ein zweiter Altersgipfel liegt im höheren Lebensalter (>70 Jahre). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren keine belastbaren Daten zur Inzidenz der ALL bei Autoimmunerkrankungen.

Zwei wesentliche zytogenetische Veränderungen haben bei ALL massiven

Einfluss auf die Prognose. Einerseits haben 15–30 % der erwachsenen Patienten ein Philadelphia-Chromosom, also die Translokation (9;22)(q34;q11.2) [18]. Andererseits werden heute als „Philadelphia-like disease“ *BCR-ABL1*-positive ALL-Formen bezeichnet, die bei 15–20 % aller Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ALL vorkommen. Beide sind unter Polychemotherapie mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet, sprechen aber zum Teil auf spezifische Inhibitoren (Imatinib oder Dasatinib bzw. Alk-Inhibitoren) an.

Neben dem Karyotyp verschlechtern hohe Leukozytenzahl, bestimmte Immunphänotypen, zunehmendes Alter (mit Schritten >35 und >60 Jahre) und längere Zeit zur kompletten Remission die Prognose. Ungünstig ist auch der PCR (Polymerasekettenreaktion)-Nachweis einer persistierenden „minimal residual disease“ (MDR) nach Induktionstherapie.

Therapie

Bei AML-Patienten wird für die Induktionstherapie ebenso eine Polychemotherapie eingesetzt. Bei Niedrigrisikokonstellationen wird in der Regel auch die Konsolidierung in Form einer Polychemotherapie durchgeführt und nur im Falle eines Rezidivs die Stammzelltransplantation nach Reinduktion erwogen [20]. Bei Hochrisikopatienten ist hingegen die unmittelbare allogene Stammzelltransplantation die Konsolidierungstherapie der ersten Wahl [21]. Für die Gruppe mit intermediärem Risiko ist die Datenlage noch nicht eindeutig [20]. In der Regel wird diesen Patienten bei beherrschbar erscheinendem prozeduralem Risiko aber auch die allogene Stammzelltransplantation angeboten.

» Bei AML-Patienten wird für die Induktionstherapie eine Polychemotherapie eingesetzt

Erwachsene ALL-Patienten werden, aufbauend auf Erfolgen in der pädiatrischen Hämatookologie mit intensiver, wechselnder Kombinationschemotherapie

behandelt. Dabei werden Induktion, Konsolidierung und Erhaltung (mit Methotrexat und Mercaptopurin) unterschieden. Insgesamt dauert die Chemotherapie etwa 2 1/2 Jahre, führt aber bei jüngeren Patienten zu Überlebensraten bis 70 % [22]. Einen relevanten Fortschritt hat die Zugabe von L-Asparaginase zur Chemotherapie gebracht [23]. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom werden Tyrosinkinaseinhibitoren in Kombination mit Chemotherapeutika eingesetzt [22]. Zusätzlich existieren ermutigende Studiendaten zu Januskinaseinhibitoren, Antikörpern und T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CART) [19, 22, 24]. Bei Hochrisikokonstellation, wie z. B. Philadelphia-Chromosom-Positivität, wird nach Induktion und Konsolidierung, möglichst nach Erreichen einer Remission ohne „minimal residual disease“, eine allogene Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung empfohlen [22].

Allogene Stammzelltransplantation

Bei ALL waren über Jahrzehnte Polychemotherapie und Bestrahlung nur bedingt, bei AML meist nicht in der Lage, alle malignen Zellen auszulöschen und dadurch zu einer Heilung zu führen. Das gelang zumindest bei einzelnen Patienten erstmals durch die allogene Stammzelltransplantation, wie 1977 in einer Gruppe von 100 Knochenmarktransplantierten Patienten mit akuter Leukämie gezeigt wurde [25]. In den letzten Jahrzehnten gab es insbesondere im Bereich der supportiven Therapie und der HLA-Kompatibilität bei der allogenen Stammzelltransplantation erhebliche Fortschritte.

Ein wesentlicher Fortschritt war die Errichtung großer Spenderdateien, wie der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS), sodass heute für die meisten kaukasischen Patienten passende Fremdspender gefunden werden [26]. Heute stammen die Zellen für die allogene Stammzelltransplantation häufig nicht mehr aus Spenderknochenmark, sondern (nach G-CSF-Gabe) aus dem peripheren Blut geernteten Stammzellen. Zu einem kleineren Teil wird auch

Nabelschnurblut eingesetzt. Zwischen Knochenmark und peripheren Stammzellen bestehen im Langzeitüberleben von Empfängern mit akuten Leukämien oder MDS keine Unterschiede [27]. Für die Behandlung von Kindern und Patienten mit nichtmalignen Erkrankungen wird aufgrund des geringeren Risikos für eine chronische GvHD weiterhin Knochenmark eingesetzt.

Die ersten 3 Jahrzehnte war bei allen Patienten eine maximale myeloablative Radio- oder Chemotherapie mit Busulfan Teil der Vorbehandlung [26]. Im Lauf der Zeit wurden aber modifizierte Chemotherapieregimes und zuletzt auch weniger intensive Protokolle unter Verwendung von Purinanalogia eingeführt, was die Möglichkeit eröffnet, auch ältere Patienten kurativ zu behandeln. Allerdings führt eine intensivere Therapie auch zu einer besseren Chance auf die Elimination aller leukämischen Vorläuferzellen.

Die für Subgruppen überlegene Wirkung der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur Polychemotherapie erklärt sich aber nicht nur durch die Dosisintensität, sondern auch durch den immunologischen Graft-versus-Leukemia (GVL)-Effekt. Das antransplantierte Spenderimmunsystem soll dabei residuelle Leukämieblasten eradizieren. Anders wäre auch die Wirkung von Donorlymphozyteninfusionen (DLI) bei Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation nicht zu erklären.

Risiken der allogenen Stammzelltransplantation

Im Wesentlichen sind 3 Arten von Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation dominierend. Leider können diese auch lebenslimitierend sein.

- Erstens treten insbesondere in der Phase der Aplasie trotz aller Vorsichtsmaßnahmen schwerste, auch unter maximaler Therapie teilweise unbeherrschbare Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen auf [28].
- Zweitens gelingt es leider nicht immer, alle Leukämievorläuferzellen zu eliminieren, und ein Rückfall ist die Folge.

- Drittens stellen akute wie chronische „graft versus host disease“ (GvHD) im Sinne der Immunantwort des Transplantats gegen den Empfänger schwere und teils lebensbedrohliche Komplikationen dar.

Da GvHD und GVL-Effekte immunologisch verwandt sind, ist die Balance kritisch, um trotz Beherrschung der GvHD den notwendigen GVL-Effekt auszunützen [26].

Je nach Ausgangslage liegt das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit akuten Leukämien bei 20–60 %, wobei Patienten in der ersten Remission die beste und im Rezidiv die schlechteste Ausgangslage haben [27]. Die Rate chronischer GvHD liegt mit über die Zeit leicht steigender Tendenz bei etwa 50–60 %, und ist nur bei Empfängern von Nabelschnurblut deutlich geringer (etwa 30 %) [27]. Das ist durch die in dieser Transplantatquelle überwiegend enthaltenen naiven T-Zellen erklärbar [26]. Allerdings führt die geringere Stammzellzahl in Nabelschnurblut in der Regel zu einer deutlich späteren Immunrekonstitution. Eine Variante ist daher die simultane Gabe von 2 Nabelschnurblutpräparaten.

Bei der haploidenten Transplantation werden T- und B-Zellen aus dem Transplantat entfernt. Eine immunsuppressive GvHD-Prophylaxe ist dann oft nicht erforderlich. Das Infektionsrisiko ist allerdings erheblich erhöht.

„Graft versus host disease“

Die akute GvHD tritt unmittelbar in Folge der Transplantation oder nach zusätzlicher Gabe von Spenderlymphozyten („donor lymphocyte infusion“ [DLI]) auf. Verantwortlich gemacht wird dafür auch die Konditionierungstherapie, die durch Zellschädigung zu einer Expression von Antigenen und zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führt [29]. Durch diese Entzündungsreaktion werden Antigen-präsentierende Zellen aktiviert, die dann wieder Spender-T-Zellen aktivieren können. Aktivierte zytotoxische T-Zellen und weitere Effektorzellen des Spenders führen dann zu schwerer Gewebeschädigung [30]. Risikofaktoren stellen neben HLA-Unterschieden

zwischen Spender und Empfänger ein unterschiedliches Geschlecht, höheres Alter und weibliche Spender mit vielen Kindern dar [29]. Betroffen sind v. a. Haut (bis zur Blasenbildung), Leber (Bilirubinanstieg) und Gastrointestinaltrakt (Diarrhöen), aber auch die Augen und die Mundschleimhaut. Da die komplette T-Zell-Depletion auch den antileukämischen Effekt beeinträchtigt [30], stellt die Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und der kurzzeitigen Gabe von Methotrexat (in Chemotherapie-dosis) nach allogener Stammzelltransplantation die wesentliche prophylaktische Maßnahme dar [29]. Alternativ zu Methotrexat kommen Mycophenolat-Mofetil oder Sirolimus zum Einsatz. Ein neuer, noch erfolgreicher erscheinender Weg der Prophylaxe ist die Posttransplantgabe von Cyclophosphamid [29]. Die Therapie der akuten GvHD basiert im Wesentlichen auf dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden. Sollte nach 5 Tagen kein Ansprechen oder innerhalb von 72 h nach Therapiebeginn eine Progression auftreten, spricht man von einer steroidrefraktären akuten GvHD, die mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert ist. In der zweiten Linie existiert bisher keine zugelassene Therapieoption, sodass zumeist alternative Immunsuppressiva, polyklonale Anti-T-Zell-Antikörper bzw. auch mesenchymale Stromazellen zum Einsatz kommen. Neuerdings werden in dieser Indikation auch JAK2-Inhibitoren klinisch eingesetzt [31].

» Die Therapie der akuten GvHD basiert wesentlich auf dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden

Die chronische GvHD kann entweder aus einer akuten GvHD hervorgehen oder sich de novo wenige Monate nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) manifestieren. Diagnostisch wegweisend sind nach den Konsensuskriterien der National Institutes of Health (NIH) lichenoid Veränderungen der Mundschleimhaut, sklerodermiforme Veränderungen der Haut sowie die

Bronchiolitis obliterans als pulmonale Manifestation. Zusätzlich treten regelmäßig eine Faszitis der Muskulatur sowie Strikturen im Bereich der Speiseröhre auf [32]. Die chronische GvHD kann aber auch Symptome der akuten GvHD aufweisen und sich als sog. Overlap-Erkrankung manifestieren. Neben der Gabe von Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren wird seit mehreren Jahren die extrakorporale Photopherese therapeutisch eingesetzt. Pathophysiologisch scheinen neben einer Aktivierung bzw. Vermehrung von Th17-Zellen zuungunsten regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) eine vermehrte Aktivierung und Invasion von Makrophagen sowie eine Aktivierung von B-Lymphozyten eine Rolle zu spielen [33]. Daraus ergeben sich neue Therapieansätze, u. a. mit niedrig dosiertem Interleukin-2 zur T_{reg} -Amplifikation oder adoptivem T_{reg} -Transfer. Daneben zeigen aber insbesondere auch die B-Zell-Depletion durch Antikörper wie Rituximab und BTK-, JAK2- und Syk-Inhibitoren vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien.

Fazit für die Praxis

- **Myelodysplastische Syndrome:**
 - An ein MDS sollte gedacht werden, wenn die Zytopenie in mehr als einer Zellreihe besteht.
 - MCV ist meist erhöht.
 - Alter, Chemotherapie (Cyclophosphamid) und toxische Substanzen erhöhen das Risiko.
 - Die Diagnose erfolgt durch Differenzialblutbild und Knochenmarkbefund.
 - Zyto- und Molekulargenetik sind essenziell zur Abschätzung des Leukämierisikos.
- **Akute Leukämie:**
 - Eine rasche Einordnung erfolgt nach Morphologie, Zyto- und Molekulargenetik.
 - Bei höherem Risiko ist eine Stammzelltransplantation nach Induktion anzustreben.
 - Die Behandlung sollte unbedingt in Zentren erfolgen, auch wegen neuer Therapieansätze (Studien).

Korrespondenzadresse

J. Atta

Institut für Bildgebende Diagnostik,
Tumorthérapie-Center
Strahlenberger Str. 110, Offenbach am Main,
Deutschland
atta@tumorthérapie-center.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Dieses Manuskript entstand auf Basis einer von Roche und Chugai unterstützten Arbeitsgruppe, aber ohne jegliche Einflussnahme der Firmen auf das Ergebnis oder die Publikation. Der Beitrag ist Teil eines Supplements gesponsert von Chugai/Roche.

M. Schmalzing, M. Aringer, M. Bornhäuser und J. Atta geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Walter MJ, Shen D et al (2012) Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 366:1090–1098
2. Pang WW, Pluvineau JV et al (2013) Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(8):3011–3016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222861110>
3. Jaiswal S, Fontanillas P et al (2014) Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371:2488–2498
4. Aul C, Gattermann N et al (1992) Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 82(2):358–367. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb06430.x>
5. Ma X, Lim U et al (2009) Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *Am J Epidemiol* 169:1492–1499
6. Giannouli S, Voulgaris M et al (2004) Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4yr prospective study. *Rheumatology* 43:626–632
7. Anderson LA, Pfeiffer RM et al (2009) Risk of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 100:822–828
8. Komrokji RS, Kulasekaraj A et al (2016) Autoimmune diseases in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 91:E280–E283
9. Dalamaga M, Karmaniolas K et al (2008) Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(5):543–548. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02520.x>
10. Greenberg PL, Tuechler H et al (2012) Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454–2465
11. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan SK, Lo-Coco F (2012) Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases.

- Haematologica 97(6):805–817. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056283>
12. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA (2009) Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 100:822–828
13. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE et al (2017) Association of therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *JAMA Oncol* 3(7):936. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6435>
14. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al (2017) Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0504-cp>
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al (1976) Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33(4):451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
16. McCulloch D, Brown C, Iland H (2017) Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives. *Onco Targets Ther* 10:1585–1601
17. Stolzel F, Kramer M, Mohr B et al (2014) Impact of the revised international prognostic scoring system on the outcome of patients with acute myeloid leukemia with or without antecedent myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 28:723–725
18. Dohner H, Estey E, Grimwade D et al (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424–447
19. Al UO, Gupta N, Bakhrabah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M (2016) Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 99:189–199
20. Muller LP, Muller-Tidow C (2015) The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int* 112:262–270
21. Schetelig J, Schaich M, Schafer-Eckart K et al (2015) Hematopoietic cell transplantation in patients with intermediate and high-risk AML: results from the randomized Study Alliance Leukemia (SAL) AML 2003 trial. *Leukemia* 29:1060–1068
22. Gokbuget N (2017) Acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Dtsch Med Wochenschr* 142:170–175
23. Ali U, Naveed M, Ullah A et al (2016) L-asparaginase as a critical component to combat acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a novel approach to target ALL. *Eur J Pharmacol* 771:199–210
24. DeAngelo DJ (2015) The use of novel monoclonal antibodies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:400–405
25. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M et al (1977) One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49:511–533
26. Singh AK, McGuirk JP (2016) Allogeneic stem cell transplantation: a historical and scientific overview. *Cancer Res* 76:6445–6451
27. Eapen M, Logan BR, Appelbaum FR et al (2015) Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:55–59
28. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T (2016) An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother* 22:505–514
29. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I (2017) Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anticancer Res* 37:1547–1555
30. Koyama M, Hill GR (2016) Alloantigen presentation and graft-versus-host disease: fuel for the fire. *Blood* 127:2963–2970
31. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29:2062–2068
32. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al (2015) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:389–401
33. MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR (2017) Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 129:13–21