

Für Homepage Selbsthilfegruppe

Myelodysplastische Syndrome (MDS): Neues vom ASH 2010

In den letzten Jahren hat sich die Therapie myelodysplastischer Syndrome wesentlich verändert. Ein Wechsel von rein symptomatischer Behandlung mit vorwiegend unterstützender Behandlung zu zielgerichteter spezifischer Therapie mit Beeinflussung der krankheitsbestimmenden Veränderungen der Blutbildung ist erfolgt. Dies war durch Erforschung theoretischer Grundlagen der Erkrankung und die daraus abgeleitete Entwicklung neuer Medikamente möglich. Während klinische Studien zu neuen Substanzen in den letzten Jahren Hauptthema am ASH waren, erfolgte 2010 im klinischen Bereich eine gewisse Konsolidierung mit zusätzlichen Erkenntnissen zu in den Vorjahren eingeführten Therapien. Zukünftige Entwicklungen zeichnen sich jedoch aus neuen Untersuchungen zu den biologischen Grundlagen bereits wieder ab.

Neues zur Biologie der MDS Erkrankung:

Ermöglicht werden neue Erkenntnisse durch die Verwendung neuer, leistungsfähigerer Methoden für genetische Untersuchungen, die im Gegensatz zu früher einen viel größeren Bereich an Genabschnitten in viel kürzerer Zeit analysieren können. Diese modernen molekularen Methoden ermöglichen die Entwicklung einer personalisierten Medizin, dies ist insbesondere bei MDS auf Grund der großen Heterogenität der Erkrankung von Bedeutung.

Über den Einsatz dieser Methoden zur Erstellung molekularer Profile bei MDS Erkrankungen wurde am ASH berichtet. Mittels der neuen, verfeinerten Methoden sollen Faktoren für die Klinik etabliert werden, die über Prognose und zukünftiges Therapieansprechen Auskunft geben sollen, aber auch neue Mechanismen entdeckt werden, die als Ziele für medikamentöse Behandlung in Frage kommen können.

Ein Beispiel für die Ergebnisse dieses Forschungsbereiches ist die Identifizierung der Bedeutung der sogenannten Tet-2 Mutationen, über die in der Hauptsitzung am ASH (beste Einreichungen) berichtet wurde. Diese kommen bei einer Vielzahl myeloischer Erkrankungen vor, so auch bei einer Anzahl von MDS Patienten. Nunmehr wurde die molekulare Funktion von Tet-2 aufgeklärt: es handelt sich um ein Enzym, das spezifischen Einfluß auf epigenetische Funktionen nimmt.

Interessanterweise entstehen, wie durch die neuen molekularen Methoden gezeigt werden konnte, spezifische Muster in der Regulierung des Genoms, die über die dadurch gesteuerte Ablesung von Genen zu spezifischer Beeinflussung unterschiedlichster Zellfunktionen führen. Die Daten bieten ein weites Feld für weitere Forschung und therapeutische Entwicklungen. Insbesondere die zielgerichtete medikamentöse Beeinflussung des spezifischen Funktionsmusters wird für die Zukunft eine Herausforderung darstellen.

Während zu den genetischen Grundlagen von MDS schon seit langem vieles bekannt ist, wurde die Rolle epigenetischer Prozesse (=Beeinflussung der Genfunktion ohne Veränderung des genetischen Codes) erst seit wenigen Jahren analysiert. Nicht zuletzt Daten, die am ASH präsentiert wurden, erlauben nun eine Synthese der Erkenntnisse zu Genetik und Epigenetik. Das Zusammenwirken und Ineinandergreifen beider Mechanismen in der Entstehung und des Verlaufs der MDS Erkrankung wird nun erkennbar. Dies wird ebenfalls Konsequenzen für die Entwicklung neuer Therapien haben.

Neues zur Behandlung von MDS

Der klinische Teil der MDS Beiträge am ASH 2010 umfasste zwar keine Präsentation einer Studie, die zur raschen Neuzulassung einer Substanz führen wird, aber beantwortete viele Detailfragen zur Anwendung der in den letzten Jahren eingeführten Substanzen. Folgedaten zu bereits in den Vorjahren präsentierter Studien wurden vorgestellt und vor allem praktische Aspekte der verschiedenen Therapiemöglichkeiten diskutiert.

Epigenetische Therapien: Demethylierende Substanzen:

Daten zum Einsatz demethylierender Substanzen, insbesondere 5-Azacytidin waren ein großer Themenbereich: da ein Therapieansprechen erst nach einigen Zyklen beurteilt werden kann, sind prädiktive Faktoren von hohem Interesse: verschiedene Modelle wurden vorgeschlagen und müssen überprüft werden; möglicherweise wird in Zukunft die Auswahl der „richtigen Therapie für den richtigen Patienten“ einfacher werden.

Erneut wurde über die 5-Azacytidin Dosierung diskutiert: am ASH präsentierte spanische Daten sprechen für die in der Zulassungsstudie beschriebene Standarddosis von 75mg/m² pro Tag über 7 Tage - zumindest in der Indikation Hochrisiko MDS. Zur Frage, ob nach längerer Therapie bei Vorliegen einer Remission eine Dosisreduktion oder Intervallverlängerung erfolgen kann, gibt es weiterhin keine Daten.

Seitens des Wirkmechanismus wären auch alternative Dosierungsschemata mit längerer Einwirkdauer sinnvoll. In Entwicklung befindet sich hier eine orale Formulierung, von dieser wurde am ASH über Einnahmedauer über 14 oder 21 Tage berichtet. Erste Ergebnisse zeigen akzeptable Verträglichkeit, Daten zur Wirksamkeit müssen erst gewonnen werden, die Weiterentwicklung der Substanz ist sicher vielversprechend.

Trotz der guten Ergebnisse mit 5-Azacytidin wären noch längeres und frühzeitigeres Ansprechen, sowie höhere Raten an kompletten Remissionen wünschenswert. Dies wäre von Kombinationstherapien zu erhoffen. Die am ASH präsentierten frühen Daten mit verschiedenen Kombinationspartnern sind zum Teil vielversprechend, für den Routineeinsatz sind aber noch weitere Studien abzuwarten.

Epigenetische Therapien: HDAC (Histondeacetylase) Inhibitoren

Als zweiter epigenetischer Therapieansatz werden bereits seit längerem HDAC Inhibitoren untersucht. Hier fanden sich auch 2010 am ASH weitere Phase I/II Studien mit verschiedenen Substanzen. Die teilweise guten Ergebnisse früher Studien konnten sich jedoch bisher nicht in großen Studien bestätigen. Die zukünftige Rolle in der Monotherapie bleibt weiter abzuwarten, vorstellbar (auch von der Theorie her sinnvoll) ist ein Einsatz in Kombinationen.

Immunmodulierende Substanzen: Lenalidomid

Zu Lenalidomid waren 2009 die Daten der MDS 004 Studie für Patienten mit 5q minus Syndrom erstmals vorgestellt worden, 2010 erfolgte die Präsentation von Folgedaten, die die bisherigen Ergebnisse zu hoher Effizienz und Sicherheit bestätigen. Ein mögliches erhöhtes Risiko des Leukämieübergangs konnte nicht gesehen werden. Möglicherweise kann nun doch eine europäische Zulassung der Substanz erfolgen.

Zytokine: Romiplostim

Für die thrombozytenstimulierende Substanz Romiplostim wurden ebenfalls Folgedaten zu drei bereits früher vorgestellten Studien präsentiert. In allen waren lediglich Niedrigrisiko MDS Patienten inkludiert, Romiplostim wurde alleine oder in Kombination mit Lenalidomid oder Decitabine verabreicht. Auch in der Langzeitgabe wurde Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt. Mit Interesse werden Ergebnisse laufender Studien zur Therapie von Hochrisiko MDS mit Romiplostim und zur Substanz Eltrombopag erwartet.

Eisenchelation

Bei MDS besteht bekanntermaßen eine zunehmende Eisenüberladung, bedingt durch die ineffiziente Blutbildung und die Eisenzufuhr mittels Bluttransfusionen. Diese Eisenüberladung könnte eine Rolle im Voranschreiten der Erkrankung spielen. Dazu wurde am ASH ein Mausmodell, das diese Entwicklung nachvollzieht, präsentiert. Zur Behandlung der Eisenüberladung steht eine Eisenchelationstherapie zur Verfügung. Hierbei ist nicht nur eine Verminderung des Körpereisens zu erzielen, in Einzelfällen wurde eine Verminderung des Transfusionsbedarfs beobachtet. Daher untersuchte eine Subgruppenanalyse der bereits publizierten EPIC Studie den Anteil der Blutbildverbesserungen bei Patienten unter Deferasirox. Am häufigsten wurde Ansprechen der Erythrozyten beobachtet (22.6%), mittlere Zeit bis zum Ansprechen war 113 Tage. Auch ein Ansprechen der weissen Zellreihe und der Blutplättchen wurde beobachtet. Allerdings limitiert das Fehlen einer Vergleichsgruppe die Bewertung der Ergebnisse. Theoretische Modelle könnten diesen Effekt erklären, allerdings ist ein Beweis der Wirksamkeit hier ebenfalls nur durch eine placebokontrollierte Studie möglich.

Univ. Prof. Dr. Michael Pfeilstöcker