

# Myelodysplastisches Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Heiko Krause, Markus G. Manz, Bernhard Gerber

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Hämatologie

## Quintessenz

- Bei neu auftretender Schwäche, Infekt- und/oder Blutungsneigung muss auch an ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) gedacht werden.
- Zur Diagnostik und Prognose-Einstufung des MDS gehört die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarkspirats.
- In den letzten Jahren haben sich die supportiven und krankheitsspezifischen Therapieoptionen erweitert. Damit konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit MDS erreicht werden.
- Die allogene Stammzelltransplantation ist der einzige potentiell kurative Therapieansatz. Für diesen kommen auch ältere Patienten (>50 Jahre) in Frage.
- Durch Kontaktaufnahme mit dem lokalen Referenzzentrum können Patienten von laufenden Therapieoptimierungsstudien profitieren.

Der Begriff myelodysplastisches Syndrom (MDS) steht für eine Reihe von meist erworbenen, selten angeborenen, klonalen Krankheiten der hämatopoietischen Stammzellen mit heterogener klinischer Präsentation. Die Diagnostik ist anspruchsvoll und benötigt gelegentlich Zeit und wiederholte Knochenmarkuntersuchungen. Der Verlauf eines MDS ist ungünstig und entspricht demjenigen einer malignen Erkrankung. Das mediane Überleben beträgt je nach der initialen Risikokategorie zwischen 9 Monaten und >8 Jahren. Hauptsächliche Todesursachen sind Infekte und Blutungen (50–60%) sowie die Transformation in eine akute Leukämie (20–30%). Wegen des gehäuften Auftretens bei älteren Menschen bleiben MDS unterdiagnostiziert. In der Mehrzahl der Verdachtsfälle ist aber auch bei dieser älteren, häufig komorbiden Patientengruppe eine sorgfältige Abklärung ratsam, da diese zu einer Klärung der Prognose und idealerweise auch zu einer zielgerichteten Therapie führt. Das MDS ist charakterisiert durch:

- Zytopenien im peripheren Blut (Hämoglobin <100 g/l, Thrombozyten <100 G/l, neutrophile Granulozyten <1,8 G/l)
- In der Regel gesteigerte, aber ineffektive Hämatopoese
- Dysplasien in mindestens einer Zelllinie (Erythropoese, Thrombopoese, Granulopoese) – Neigung zur Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML)

MDS sind seltene Erkrankungen, innerhalb der hämatologischen Neoplasien aber häufig [1]. Daten des Düseldorfer Knochenmarkregisters geben eine Inzidenz in

der Gesamtbevölkerung von 4/100 000/Jahr und für die über 70-Jährigen von 20/100 000/Jahr an. Überträgt man diese Zahlen auf die Schweiz, ist mit über 300 Neudiaagnosen pro Jahr zu rechnen. Wie für die meisten Krankheiten in wohlhabenden Ländern gilt auch für das MDS, dass mit der steigenden Lebenserwartung auch mit einer Zunahme der Patienten mit MDS zu rechnen ist. Ein genereller Risikofaktor für ein MDS ist eine vorgängige zytotoxische Therapie. Die Häufigkeitsgipfel für das Auftreten dieser sogenannten therapieassoziierten MDS werden im Schnitt zehn Jahre nach Alkylantienbehandlung und ionisierender Strahlung und zwei Jahre nach der Gabe von Topoisomerase-II-Inhibitoren erreicht. Auf die kindlichen myelodysplastischen Syndrome und die myelodysplastischen/myeloproliferativen Syndrome (MDS/MPN) wie die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), die atypische *BCR-ABL1*-negative chronisch myeloische Leukämie und die nicht klassierbaren MDS/MPN (MDS/MPN-U) werden wir hier nicht weiter eingehen.

## Pathophysiologie

Ein MDS ist durch periphere Zytopenien bei meist normoblastischer hyperzellulärer Knochenmark gekennzeichnet. Dieser scheinbare Widerspruch ist durch eine ineffektive Hämatopoese zu erklären, bei der viele hämatopoietische Vorläuferzellen frühzeitig zu Grunde gehen und nicht in das periphere Blut gelangen. Ein Differenzierungsstopp wie bei der AML findet sich nicht, da die krankheitsinitiierenden Zellen bei MDS durchaus in der Lage sind, zwar dysplastisch veränderte, aber zytomorphologisch differenzierte Zellen hervorzubringen. Bisher noch nicht vollumfänglich bekannte Auslöser führen dabei zu einer gesteigerten Apoptose [2]. Diskutiert werden Resistenzen gegen hämatopoietische Wachstumsfaktoren oder defekte DNA-Reparaturmechanismen, die eine Akkumulation von DNA-Schäden nach sich ziehen. Des Weiteren findet sich häufig eine spontane Freisetzung von Cytochrom-C aus der inneren Mitochondrienmembran, was in der Folge Caspasen aktiviert [3].

Bei einem MDS mit hypozellulärem Knochenmarkbefund werden, ähnlich wie bei der aplastischen Anämie, T-Zell-vermittelte autoimmunologische Mechanismen diskutiert, die eine Suppression der Hämatopoese bewirken. In der Tat sind es vor allem diese Patienten, die von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Auch Defekte in der Zell-Zell-, Zell-Stroma-Interaktion und in der Mikroumgebung wie zum Beispiel eine gesteigerte Angiogenese sind beschrieben. Interessant ist auch die Tatsache,



Bernhard Gerber

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

dass sich eine gesteigerte Apoptoseaktivität ausschliesslich bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS findet [4]. Bei Patienten mit hohem Blastenanteil haben die Vorläuferzellen wahrscheinlich durch eine klonale Evolution die Fähigkeit zur Apoptose verloren. Dies ist wohl auch einer der Gründe, weshalb eine zytostatische Therapie bei diesen Patienten seltener Erfolg zeigt [5].

Chromosomale Veränderungen finden sich bei mehr als der Hälfte der MDS-Patienten, meistens handelt es sich um ausgedehnte Verluste wie Monosomien und nur selten um Translokationen. Ein komplexer Karyotyp (mehr als 3 chromosomale Aberrationen) tritt häufiger bei therapieassoziiertem MDS auf und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Wahrscheinlich liegt diesen Veränderungen eine Instabilität des Erbguts des MDS-Klons zugrunde, die solche Veränderungen forciert und konserviert und dadurch eine klonale Evolution begünstigt.

Auch epigenetische Veränderungen wie eine DNA-Hypermethylierung oder eine gesteigerte Histondeazetylierung finden sich beim MDS und zeigen sich besonders häufig bei Patienten, die schon eine Blastenvermehrung aufweisen, so dass es sich wahrscheinlich um einen Mechanismus der Krankheitsprogression handelt [6]. Es wurden bei MDS-Patienten zahlreiche Mutationen in einer Gruppe bestimmter Gene entdeckt, die eine Rolle in der DNA-Methylierung spielen (TET2, DNMTA3 und IDH1/2) oder die die Azetylierung von Histonen (EZH2/PRC2, ASXL1) und das Spliceosome (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) beeinflussen [7–9]. Mutationen in den TP53-, EZH2-, ETV6-, RUNX1- und ASXL1-Genen sind mit einem schlechten Gesamtüberleben vergesellschaftet, unabhängig von den übrigen bekannten Risikofaktoren [10].

## Diagnostik

Zu erweiterter Diagnostik Anlass geben sollten neu aufgetretene Zytopenien. Die Anämie bei MDS ist dabei häufig makrozytär (MCV erhöht) (Tab. 1 [↩](#)). Wichtig ist zudem ein konsequenter Ausschluss anderer Erkrankun-

**Tabelle 1**

Wann soll an ein MDS gedacht werden?

### Meist älterer Patient mit folgenden Symptomen

Refraktäre makrozytäre Anämie trotz Vitamin-Substitution
Müdigkeit, Leistungsknick, Belastungsdyspnoe (Anämie)
Ohne Traumata auftretende Hämatome, Petechien, Schleimhautblutungen (Thrombozytopenie)
Erhöhte Infektanfälligkeit (Neutropenie)

**Tabelle 2**

Wichtigste Differenzialdiagnosen des MDS.

Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel (megaloblastäre Anämie)
Virale Erkrankungen (HIV, CMV, HCV, Parvovirus B19)
Chronische Infekte/Entzündungszustände
Medikamenten-Nebenwirkung (z.B. Methotrexat oder Azathioprin)
Knochenmarkinfiltration durch Tumore/Lymphome
Immunzytopenien (Autoimmunhämolyse, Immunthrombozytopenie oder Immunneutropenie)
Aplastische Anämie
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

**Tabelle 3**

Empfohlene Abklärungen bei MDS-Verdacht.

### Basisabklärung bei Erstkontakt

Anamnese (Allgemeinsymptome, Infekte, Blutungszeichen, Vorerkrankungen, Medikamente, Transfusionen etc.)
Sorgfältige körperliche Untersuchung (u.a. Milz, Lymphknotenstationen)
Mikroskopisches Blutbild mit Retikulozyten
Gerinnungsstatus (Quick, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, D-Dimere)
Ferritin, Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäure in Erythrozyten
LDH, Leberwerte, Kreatinin, TSH
HIV-, HBV- und HCV-Serologie
Blutgruppe und Coombs-Test

### Erweiterte Abklärung

Erythropoietin
Knochenmarkzytologie
Standard- und Spezialfärbungen (mindestens Eisenfärbung, wenn immer möglich auch PAS-, Esterase-, Myeloperoxidase- und Chloracetat-Esterase-Färbung)
Knochenmarkbiopsie
Beurteilung der Fibrose, der Anordnung der Zellen und der Immunhistochemie (CD34, CD117 etc.)
Konventionelle Knochenmark-Zytogenetik (immer) und allenfalls auch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
In speziellen Situationen:
Thrombopoietin
FLAER-Untersuchung (Immunphänotypisierung) aus peripherem Blut mit der Frage nach einem PNH-Klon
Immunphänotypisierung und Molekulargenetik aus Knochenmarkaspirat zum Ausschluss einer NK-Zell-Neoplasie oder monoklonalen T-Zellpopulation und zur Charakterisierung der Myeloblasten/ausreifenden Myelopoiese
HLA-Typisierung bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen
Molekulargenetik wie z.B. JAK2-V617F-Mutation bei Thrombozytose oder Splenomegalie und EVI1-Expression bei High-risk-MDS



**Tabelle 4**

Untersuchungsmaterial.

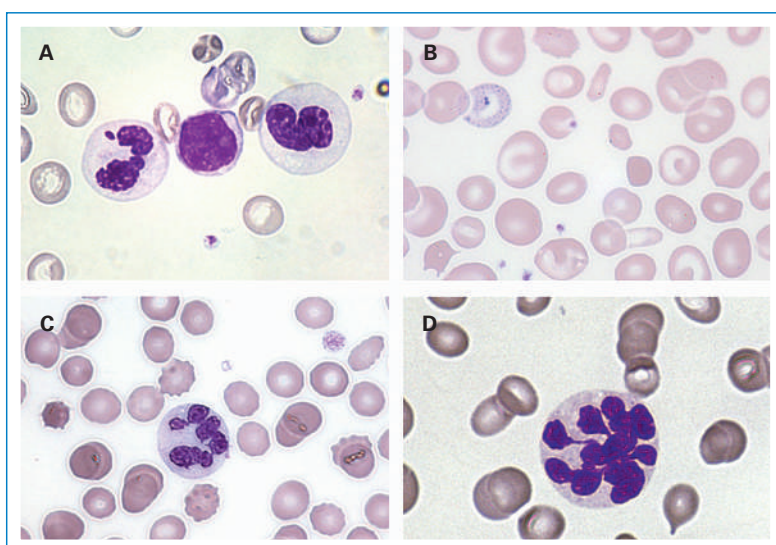
Das Material sollte innerhalb von 24 Stunden ungekühlt im Labor eintreffen.

Morphologische Beurteilung: entweder ungefärbte Knochenmark- und Peripherblut-Ausstriche oder je ca. 5 ml EDTA-Knochenmark und EDTA-Peripherblut

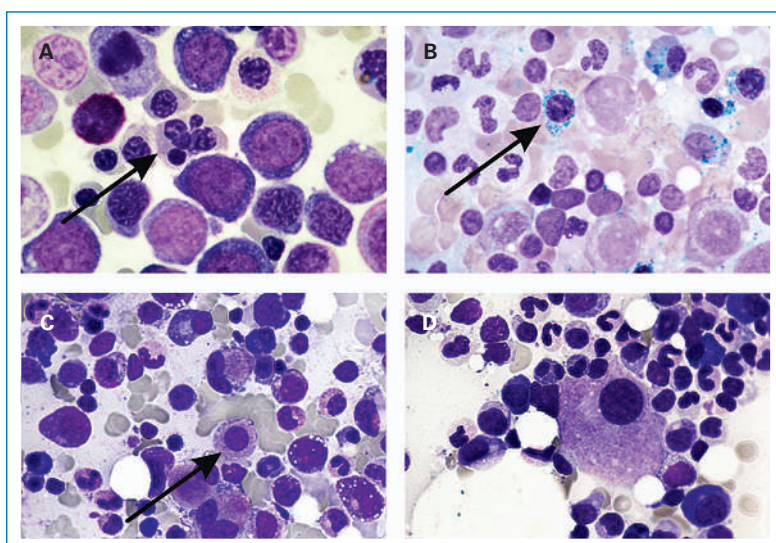
Zytogenetik: Knochenmark (5 ml) oder Peripherblut (10 ml) in Heparin-Röhrchen; bei Punctio sicca kann die zytogenetische Untersuchung aus einer nicht in Formalin fixierten Stanze versucht werden (z.B. NaCl-getränkte Cellulose-Tupfer zum Feuchthalten).

Immunphänotypisierung: Knochenmark (5 ml) oder Peripherblut (5 ml) in Heparin-Röhrchen

Molekulargenetik: Knochenmark (5 ml) oder Peripherblut (20–30 ml) in EDTA-Röhrchen

**Abbildung 1**

(A) Hypo- bis agranuläres Zytoplasma von zwei neutrophilen Granulozyten. (B) Deutliche Anisozytose, Makrozytose, basophile Punktierung, Poikilozytose. (C) Hypo- bis agranulärer neutrophiler Granulozyt mit hochsegmentiertem Kern. (D) Neutrophiler Granulozyt mit hochsegmentiertem Kern und hypogranulärem Zytoplasma.

**Abbildung 2**

(A) Makroblastische Erythropoiese mit karyorrhektisch verändertem Erythroblast. (B) Ringsideroblasten. (C) Mikromegakaryozyt. (D) Megakaryozyt mit hypolobuliertem Kern, passend zur Diagnose eines MDS mit del(5q).

gen, die einem MDS ähneln können (Tab. 2 [↔](#)). Die initialen und erweiterten Abklärungen sind in Tabelle 3 [↔](#) zusammengefasst, Tipps zur Gewinnung und zum Versand von Material in Tabelle 4 [↔](#).

### Morphologie

Die zytomorphologische Diagnostik eines MDS dient der Identifikation von Dysplasien (relevant, wenn über 10% der Zellen einer Reihe Veränderungen aufweisen) und der Quantifizierung des Blastenanteils (Abb. 1 und 2 [📷](#)). Die zytomorphologische Diagnostik ist auch für erfahrene Hämatologen und Pathologen eine Herausforderung, da sich reaktive Veränderungen manchmal kaum von Dysplasien unterscheiden. Bei klinischer Relevanz und unklarem Knochenmarkbefund sollte auf jeden Fall im Abstand von 3–6 Monaten eine Kontrollpunktion erfolgen. Das periphere Blutbild, die Zytomorphologie und die Zytogenetik sind für die WHO-Klassifikation und eine Risikostratifizierung gemäss IPSS-R notwendig (Tab. 5 [↔](#)) (Abb. 3 [📷](#)).

### Konventionelle Zytogenetik und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Immer soll eine konventionelle Zytogenetik aus Knochenmark-Aspirat erfolgen. Eine zusätzliche FISH-Analyse bietet den Vorteil, dass sie auch an nicht mehr vitalen Zellen durchgeführt werden kann. Jedoch ist die Anzahl der eingesetzten Sonden begrenzt, so dass kein Überblick über den gesamten Chromosomenbestand erreicht werden kann. Da aus prognostischen und therapeutischen Gründen bestimmte chromosomale Veränderungen abgeklärt werden müssen, sind spezielle MDS-FISH-Panels verfügbar für den Fall, dass eine Zytogenetik nicht durchgeführt werden kann. Mit 24-Farben-FISH können schliesslich auch komplexe Karyotypen in den meisten Fällen sicher aufgeklärt werden (Abb. 4 [📷](#)).

### Durchflusszytometrie (FACS), Molekulargenetik, Microarrays, DNA-Sequenzierung

Durchflusszytometrie (FACS), Molekulargenetik, Microarrays und DNA-Sequenzierung sind zurzeit bei MDS-Patienten noch nicht routinemässig angewendete Verfahren der Diagnostik, die aber in den nächsten Jahren an Bedeutung gewinnen werden.

Mittels FACS lassen sich Dysplasien anhand aberranter Antigenexpressionsmuster myeloischer Zellen ermitteln und der Blastenanteil quantifizieren. Kürzlich wurde gezeigt, dass der MFCS-Score, der auf durchflusszytometrischen Parametern beruht, eine sinnvolle Ergänzung zum IPSS-R bezüglich der Prognose des Gesamtüberlebens sein kann. Es wird an einer Standardisierung der Methode gearbeitet.

Bei molekulargenetischen Untersuchungen zeigen sich Parallelen zu den AML. Auf die häufigsten molekulargenetischen Veränderungen wurde im Abschnitt Pathophysiologie eingegangen. Wir bestimmen bei Hochrisiko-MDS routinemässig die Expression des Onkogens EVI1, die mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist, und bei refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) und Thrombozytose die *JAK2-V617F*-Mutation.

Mit Microarrays kann in einer einzigen Untersuchung die Expression von zahlreichen Genen mit Hilfe von mehre-

**Tabelle 5**  
IPSS-R-Score.

<b>Punkte</b>							
<b>Variablen</b>	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik	Very good	–	Good	–	Intermediate	Poor	Very poor
Blastenanteil im Knochenmark (%)	≤2	–	2–4,9	–	5–10	>10	–
Hämoglobin (g/l)	100	–	80–99	<80	–	–	–
Thrombozyten (G/l)	≥100	50–99	<50	–	–	–	–
Neutrophile Granulozyten (G/l)	≥0,8	<0,8	–	–	–	–	–
<b>Prognostische Subgruppen (Zytogenetik)</b>							
Very good:	Einzelne Aberration: –Y, del(11q)						
Good:	Normal; einzelne Aberration: del(5q), del(12p), del(20q); zwei Aberrationen: del(5q) mit anderen						
Intermediate:	Einzelne Aberration: del(7q), +8, +19, i(17q), andere unabhängige Klone; zwei Aberrationen: andere zytogenetische Aberrationen ohne del(5q) und ohne del(7q)						
Poor:	Einzelne Aberration: –7, inv(3)/t(3q), del(3q); zwei Aberrationen inklusive –7/del(7q); Komplex mit drei Aberrationen						
Very poor:	Komplex mit >3 Aberrationen						
<b>IPSS-R-Score und Prognose</b>							
Totale Punktzahl	Risikokategorie	Medianes Überleben (Jahre)		25% der Patienten mit Progression zu AML (Jahre)			
≤1,5	Very low	8,8		Nicht erreicht			
>1,5–3	Low	5,3		10,8			
>3–4,5	Intermediate	3,0		3,2			
>4,5–6	High	1,6		1,4			
>6	Very high	0,8		0,7			

ren Tausend DNA-Sonden erfasst werden. Diese Methode kann beispielsweise Patienten mit einem hohen Risiko für eine Transformation zur AML identifizieren [11]. Der Genom-Sequenzierung wird generell in Zukunft eine wichtige Rolle in der Diagnostik von hämatologischen Neoplasien zukommen. Mittels immer leistungsfähigeren Methoden («next-generation sequencing») kann das Genom der krankhaft veränderten Zellen auf DNA- und RNA-Ebene genauestens analysiert werden.

### Risikostratifizierung mittels verschiedener Scores

#### IPSS-R-Score

Myelodysplastische Syndrome gehen mit heterogener Prognose einher. Eine Risikostratifizierung zur Wahl der optimalen Therapie und des Zeitpunkts des Therapiebeginns ist deshalb wichtig. Zu diesem Zweck wurden prognostische Scores entwickelt, von denen der IPSS (Internationales prognostisches Scoring-System) der bisher gebräuchlichste und aktuell noch in den meisten Therapiealgorithmen verwendete ist. Er berücksichtigt als prognostische Faktoren die zytogenetischen Veränderungen und den Blastenanteil im Knochenmark, erfasst aber auch das Ausmass der Knochenmarkinsuffizienz durch den Einbezug der Tiefe der Zytopenien und die Anzahl der betroffenen Zellreihen. Vor kurzem wurde die revidierte Version, der IPSS-R, publiziert (Tab. 5). Dieser erfasst die zytogenetischen Veränderungen detaillierter und hat auch den Blasten-

anteil im Knochenmark sowie die Zytopenien feiner definiert. Der IPSS-R kann zudem um weitere Faktoren wie das Patientenalter, den Performance-Status, Ferritin und die Laktatdehydrogenase ergänzt werden [12]. Ein IPSS-R-Rechner findet sich zum Beispiel auf der Website [www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator](http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator). Trotz Limitationen ist der IPSS-R-Score das derzeit beste prognostische Tool für Patienten mit MDS. Er behält seine prognostische Aussagekraft auch für intermediate, High-risk- und Very-high-risk-Patienten, die eine Behandlung mit Acetaminophen erhalten.

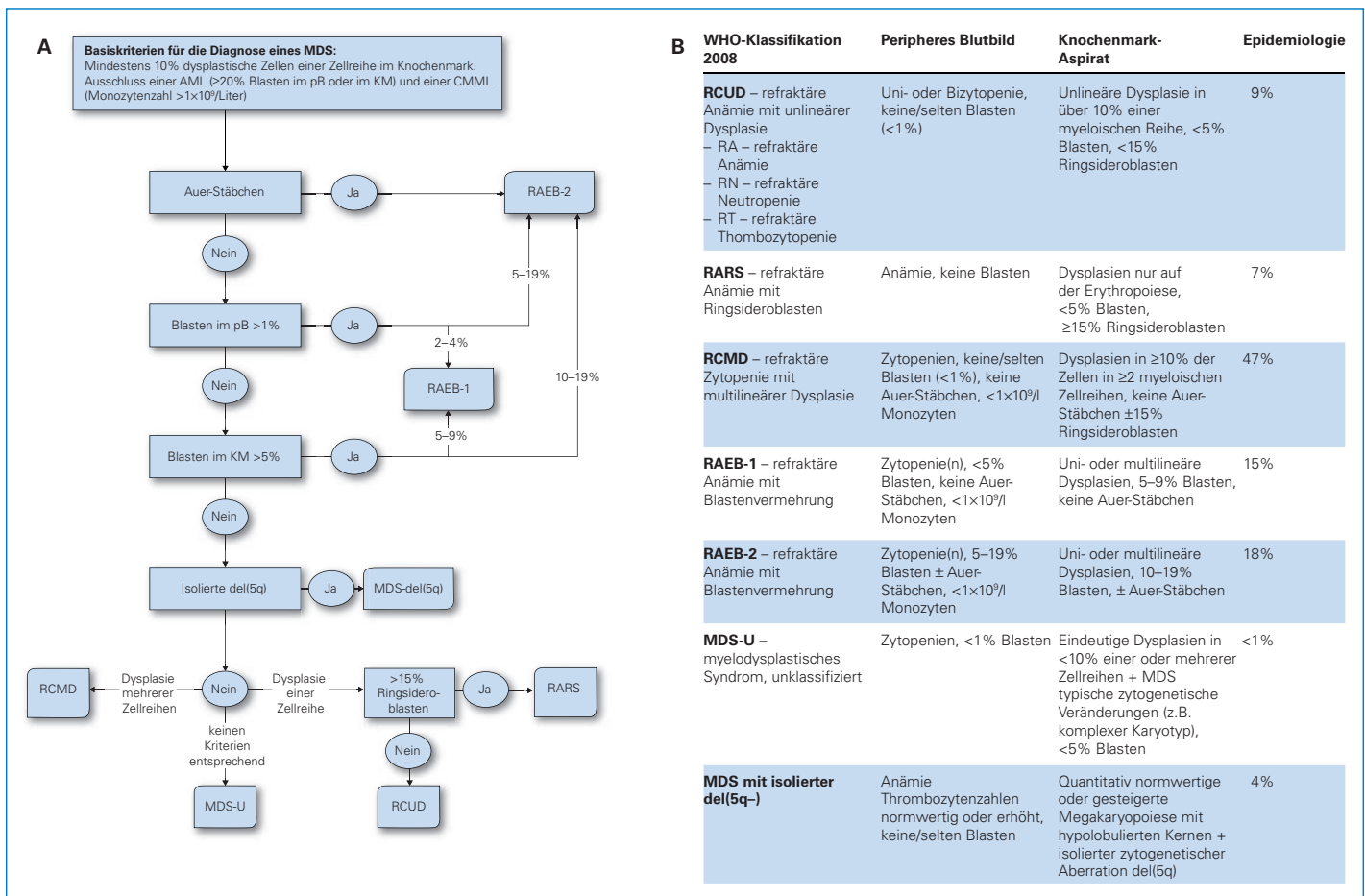
#### HCT-CI

Der Komorbiditäts-Index für hämatopoietische Stammzelltransplantation (HCT-CI) hilft, aufgrund der Organfunktion die transplantationsbedingte Mortalität abzuschätzen (<http://hctci.org>). Der HCT-CI ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Abklärung von Patienten, bei denen man eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation in Erwägung zieht.

### Allgemeine und supportive Behandlungsprinzipien

#### Neutropenie/Infektionen

Eine generelle Primärprophylaxe mit Antibiotika und/oder Fungistatika ist nicht empfohlen. Bezüglich der Sekundärprophylaxe im Falle einer Infekneigung muss individuell aufgrund des Erreger- und Resistenzspektrums entschieden werden. Alle Patienten mit Neutrope-



**Abbildung 3**

**A:** Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf ein MDS (pB – peripheres Blutbild, KM – Knochenmark, del – Deletion, RCUD – refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie, RARS – refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, RCMD – refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie, RAEB – refraktäre Anämie mit Blastenexzess). Adaptiert nach N Engl J Med. 2009;361:1872–85.

**B:** WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome von 2008. Adaptiert nach World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; ISBN 978–92–832–2431–0.

nie sollten aber ein Breitspektrumantibiotikum (z.B. Levofloxacin oder Amoxicillin/Clavulansäure) für Notfälle bei sich haben und müssen instruiert werden, sich bei Fieber beim Hausarzt oder dem behandelnden Spezialisten zu melden. Bei prolongiertem Fieber trotz intravenöser Breitspektrumantibiotika muss bei MDS immer auch an eine invasive Pilzinfektion (z.B. Aspergillpneumonie, hepato lienale Candidiasis) gedacht werden.

**Anämie**

Je nach Zentrum wird die Transfusionsgrenze unterschiedlich gehandhabt. Sicher muss jeder kardiovaskulär symptomatische Patient transfundiert werden. Bei uns werden im Wesentlichen asymptomatische, ambulante Patienten bei einer Hb-Konzentration von <60 g/l transfundiert. Individuell wird die Grenze aber auch höher angesetzt. Die Gabe von Erythropoietin kann bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zu einer Einsparung von Transfusionen führen. Patienten, die <2 Erythrozytenkonzentrate pro Monat benötigen und bei denen der endogene Erythropoietin-Spiegel <500 U/l liegt, haben die besten Ansprechraten (Tab. 6 ↩).

Erythropoietin ist für diese Indikation in der Schweiz nicht zugelassen, vor Behandlungsbeginn muss beim

Krankenversicherer eine Kostenübernahme aus der Grundversicherung beantragt werden. Die Dosierungen sind deutlich höher als für die renale Anämie. Die Behandlung kann mit Erythropoietin 40 000–60 000 U ein- bis dreimal pro Woche subkutan oder Darbepoetin alfa 150–500 mcg 1x/Woche subkutan erfolgen. Die Zugabe von G-CSF (Filgrastim) kann zu höheren Ansprechraten führen. Auch für G-CSF muss vorgängig eine Kostenübernahme des Krankenversicherers beantragt werden. Die Dosierung beträgt 1–2 mcg/kg ein- bis dreimal/Woche subkutan [13].

**Thrombozytopenie/Blutungen**

Bei manifesten Blutungen sollen unabhängig von der Thrombozytenzahl Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden. Zur Blutungsprophylaxe verwenden wir unter Therapie einen Transfusionstrigger von ≤10 G/l Thrombozyten. Aber auch fixe, zum Beispiel wöchentliche Transfusionsschemata oder blutungsgesteuerte Transfusionsschemata sind etabliert [14]. 15 bis 60 Minuten nach der Transfusion muss eine erneute Thrombozytenmessung erfolgen. Sollte das Inkrement der Thrombozytenzahl wiederholt tiefer als erwartet ausfallen (<5 G/l), muss an eine HLA-Alloimmunisierung gedacht werden.

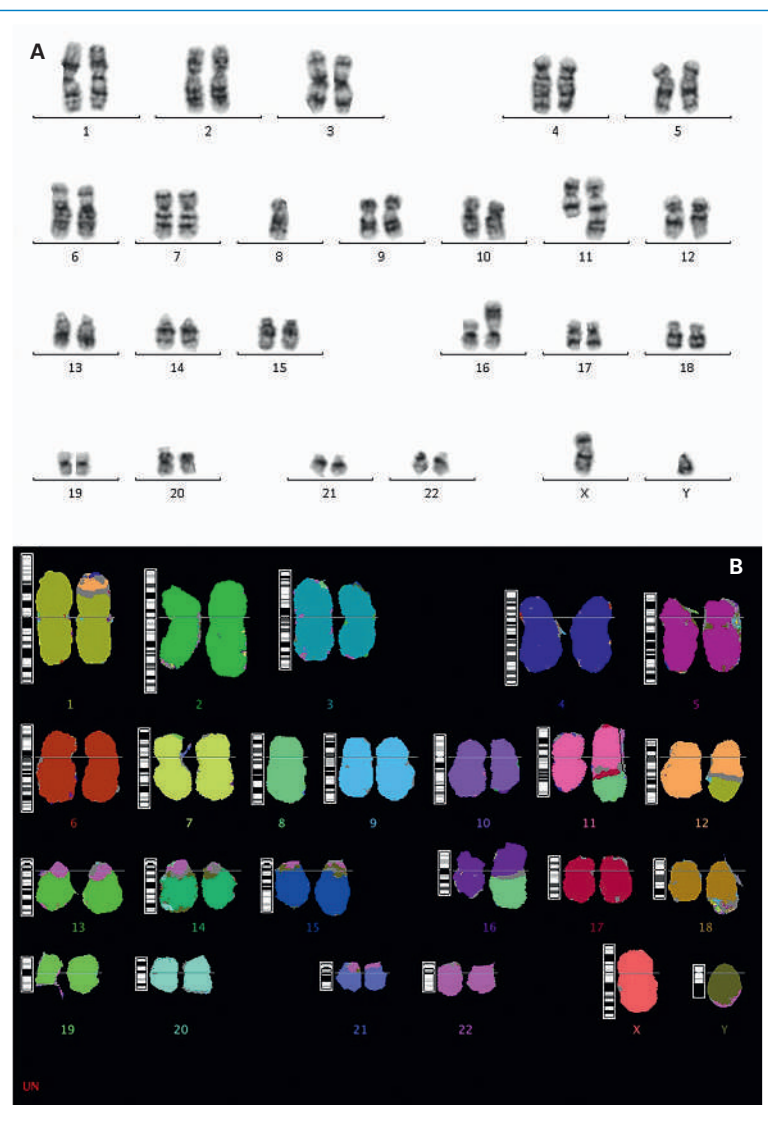


**Tabelle 6**

Erwartetes Ansprechen auf Therapie mit Wachstumsfaktoren (Erythropoietin, G-CSF).

Variable	Punktzahl 0	Punktzahl 1
Transfusionsbedarf	<2 Einheiten/Monat	≥2 Einheiten/Monat
Serum EPO-Spiegel	<500 U/l	≥500 U/l

Voraussichtliches Ansprechen auf Erythropoietin: 0 Punkte = 74%,  
1 Punkt = 23%, 2 Punkte = 7%

**Abbildung 4**

Befund eines komplexen Karyotyps, der Dank multicolor-FISH (mFISH) aufgeklärt werden konnte: 45,XY,t(1;12)(p31;q13),-8,der(11)t(8;11)(q13;q23),der(16)t(8;16)(q13;p13).?1.

Der Einsatz von Thrombopoietin-(TPO-)Agonisten kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht empfohlen werden. Eine grosse, randomisierte Phase-III-Studie mit Romiplostim bei Low- und Intermediate-risk-MDS wurde wegen einer erhöhten Progressionsrate zu AML im Verum-Arm nach der Interimsanalyse gestoppt. Allerdings zeigten die am ASH 2012 präsentierten Follow-up-Daten bei 250 Patienten keine signifikanten Unterschiede mehr in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Progression zu AML. Die TPO-Agonisten sind also für MDS-Patienten

nicht vom Tisch. In ausgewählten Fällen kann schon heute bei Niedrigrisiko-MDS nach vorgängiger Anfrage beim Kostenversicherer und nach sorgfältiger Aufklärung des Patienten über die möglichen Risiken eine Behandlung im Sinn eines individuellen Heilversuchs erwogen werden. In Analogie zu den Empfehlungen bei der Anämie-Behandlung bei MDS kann auch für die Thrombozytopenie mittels eines einfachen Scores auf das erwartete Therapieansprechen für TPO-Agonisten geschlossen werden. Aus der Thrombozyten-Transfusionsrate (cut-off 6 Einheiten in den letzten 12 Monaten) und dem TPO-Serumspiegel (cut-off 500 pg/ml) errechnet sich eine hohe (ca. 70%), mittlere (ca. 45%) und niedere (ca. 20%) Ansprechrate. Patienten mit hohen TPO-Spiegeln und hohem Transfusionsbedarf sprechen dabei am wenigsten gut an.

Tranexamsäure (3× 1000 mg/Tag) ist bei Schleimhautblutungen hämostatisch wirksam, auch bei tiefen Thrombozytenzahlen.

### Eisenüberladung

Der Behandlung der sekundären Eisenüberladung bei MDS könnte ein eigener Artikel gewidmet werden, das Thema wird intensiv diskutiert. Jedes Erythrozytenkonzentrat enthält etwa 250 mg Eisen, und da der Körper die Eisenexkretion nicht steuern kann, führt der chronische Transfusionsbedarf unweigerlich zur Eisenüberladung. Observationsstudien und retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine konsequente Eisenchelationstherapie bei MDS von Vorteil sein könnte: Es wurde gezeigt, dass eine Eisenüberladung ein unabhängiger negativer Prognoseparameter für das Gesamtüberleben ist. Auch wurde unter Eisenchelierung eine Verbesserung der Hämatopoese beobachtet. Aufgrund der Dynamik der Erkrankung und der langen Dauer bis zum Eintreten eines eventuellen Nutzens ist die Eisenchelierung nur bei Niedrigrisiko-Patienten ein Thema. Der Nutzen der Eisenchelierung mit Deferasirox wird aktuell in einer internationalen, prospektiven, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie untersucht, an der auch Schweizer Zentren teilnehmen (Telesto-Studie, NCT00940602). In diese Studie können Niedrigrisiko-Patienten mit einem Ferritin >1000 mcg/l und einer Vorgeschichte von mindestens 15 Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen eingeschlossen werden. Die Resultate sollen Aufschluss darüber geben, ob den Patienten mit Niedrigrisiko-MDS tatsächlich konsequent eine Eisenchelierung angeboten werden sollte.

### Fertilität

Die Fertilitäts-erhaltung ist für jüngere Patienten mit kurativem Therapieansatz vor intensiver Chemotherapie oder allogener Blutstammzelltransplantation ein wichtiges Thema. Dabei steht für Männer mit der Kryokonservierung von Spermien eine einfache Methode zur Verfügung. Die Beratung von jungen Frauen ist ungleich schwieriger; wir empfehlen deshalb in jedem Fall die Kontaktaufnahme mit einem Zentrum für Reproduktionsmedizin. Dieses sollte in der Betreuung von Tumorpatientinnen erfahren sein. Bei jüngeren Frauen mit Thrombozytopenie muss zudem an das Unterdrücken des Menstruationszyklus gedacht werden, zum Beispiel mit

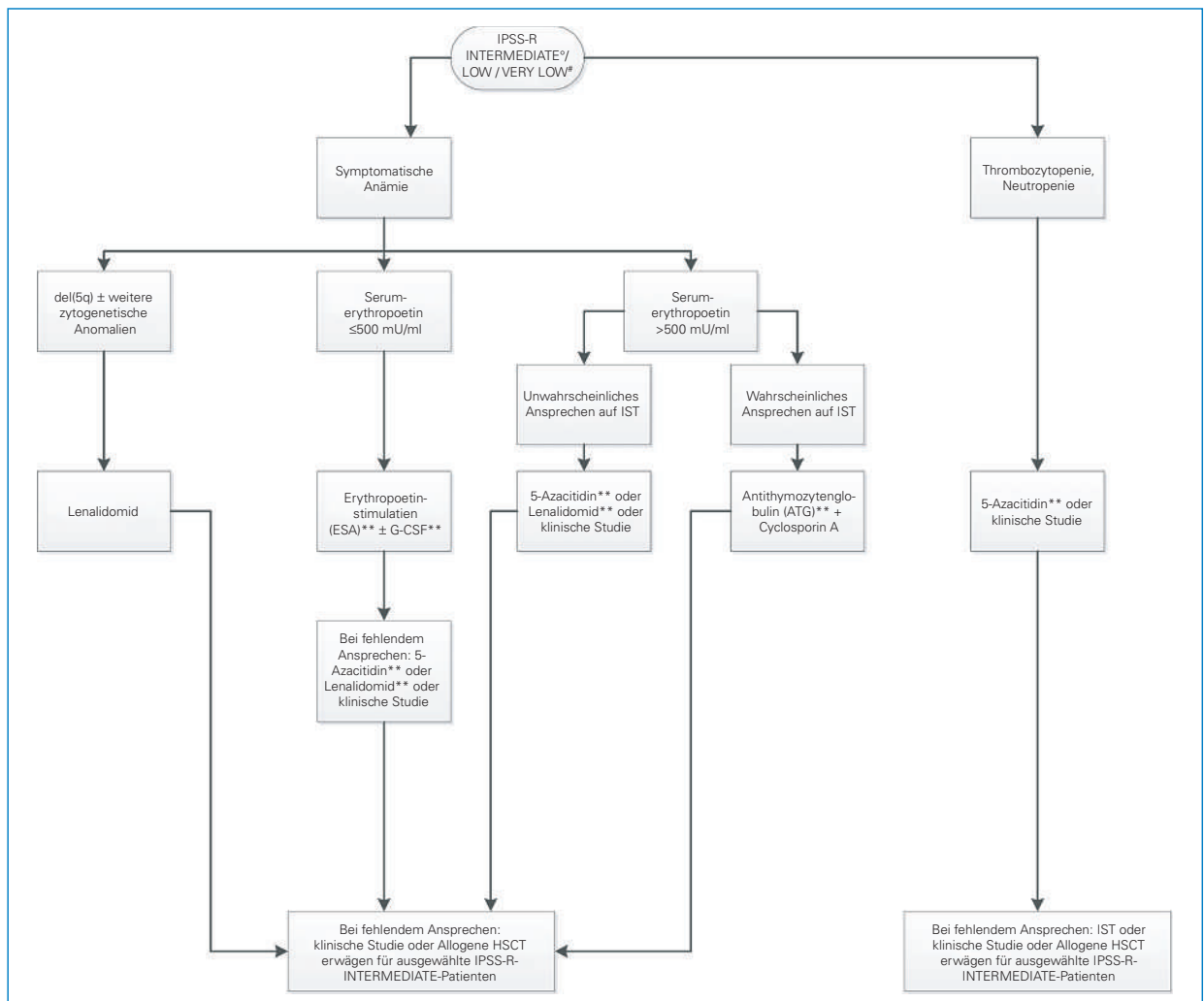


Abbildung 5

Flow-chart bei IPSS-R «very low», «low» und «intermediate» risk, adaptiert nach NCNN-Empfehlungen für die Therapie des MDS (v.2.2014, MDS-7 und MDS-8).

° Patienten mit Intermediate Risk werden aufgrund der variablen Alter, Performance-Status, LHD und Ferritin klassiert und als Hoch- oder Niedrigrisiko-MDS behandelt.

# Bei klinisch signifikante(r/n) Zytopenie(n) wird beste supportive Therapie als Zusatzbehandlung verordnet.

\*\* In der Schweiz für die Indikation nicht zugelassen. Wird nur mit Zustimmung des Krankenversicherers vergütet.

IST = immunsuppressive Therapie


Norethisteron oder GnRH-Analoga. Selbstverständlich muss unter Chemotherapie eine sichere Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

### Gezielte krankheitsmodifizierende Therapie

Die Behandlungsziele einer Therapie des MDS sind eine Verlängerung des Lebens und eine Verbesserung der Lebensqualität. Die allogene Blutstammzelltransplantation bleibt weiterhin der einzige kurative Ansatz. Sie kommt aber aufgrund der Altersverteilung und der Komorbiditäten von Patienten mit MDS nur für die Minderheit in Frage. Grundsätzlich haben sich für MDS-Patienten Therapieschemata bewährt, die zwischen Niedrigrisiko- und Hochrisiko-MDS unterscheiden. Damit sollen diejenigen Patienten, bei welchen das Risiko einer Transformation zur AML im Vordergrund steht (Hochrisiko: IPSS-R «high» und «very high»), von den-

jenigen, bei welchen die Beschwerden aufgrund der Zytopenien dominieren (Niedrigrisiko: IPSS-R «very-low», «low», die meisten «intermediate»), abgegrenzt werden. Selbstverständlich sind diese Therapieempfehlungen aber nicht bindend. Die Therapieentscheidungen dürfen nicht statisch erfolgen, sondern müssen zusätzliche Faktoren wie die Krankheitsdynamik miteinbeziehen.

### Niedrigrisiko-MDS

Neben der supportiven Behandlung und der Therapie mit Wachstumsfaktoren kommen in dieser Patientengruppe folgende Medikamente zum Einsatz (Abb. 5 )

#### Lenalidomid

Lenalidomid ist eine Weiterentwicklung des besser bekannten Thalidomids. Der genaue Wirkmechanismus von Lenalidomid ist noch nicht vollständig geklärt, bekannt sind aber seine anti-angiogenen, anti-inflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften. Besonders

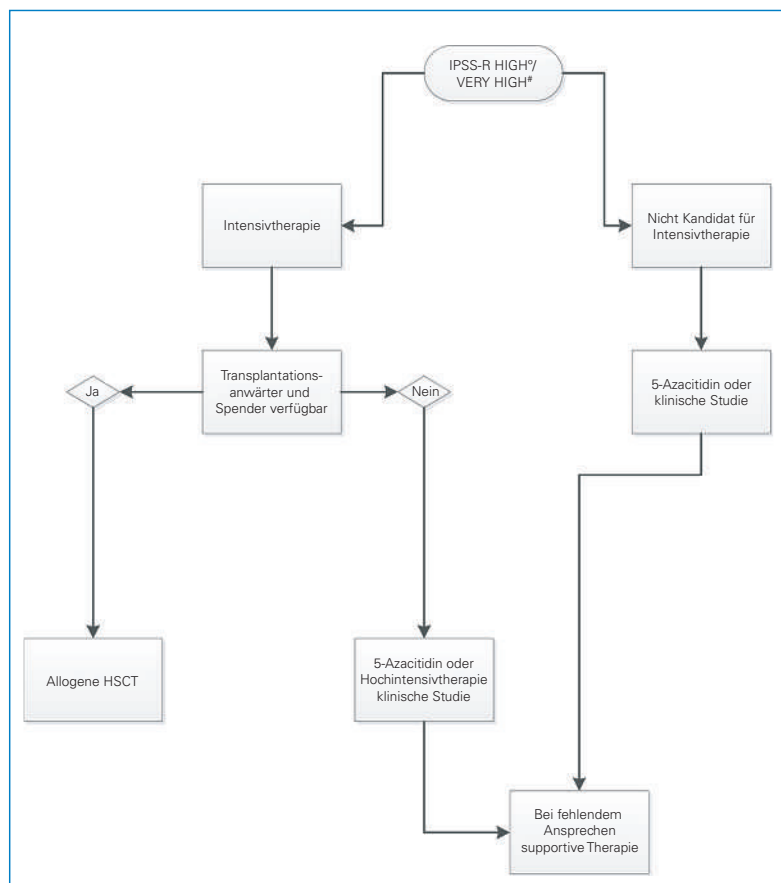
wirksam ist die Behandlung bei MDS-Patienten mit del(5q). Bei diesen Patienten findet sich ein Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 5, einer Region, die unter anderem das Gen *RPS14* beinhaltet. Die Suppres-

sion dieses Gens führt im Tiermodell zu einem Block der erythroiden Differenzierung bei gleichzeitiger Proliferation der Megakaryopoese, dem gleichen Phänotyp also, den wir auch bei Patienten mit del(5q) beobachten. Unter der Behandlung mit Lenalidomid wird unter anderem die Expression von *RPS14* hochreguliert, und die Haploinsuffizienz für andere, durch die Deletion verlorene Gene scheint die betroffenen Zellen für die Lenalidomid-induzierte Apoptose zu sensibilisieren.

Die Wirksamkeit von Lenalidomid ist aber nicht auf del(5q) beschränkt, sondern findet sich auch bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit anderem Karyotyp, allerdings ist das Therapieansprechen bei diesen Patienten etwas weniger ausgeprägt [14].

Lenalidomid wird nicht wie beim Multiplen Myelom mit 25 mg, sondern mit 10 mg/Tag für 21 Tage eines 28-Tage-Zyklus dosiert. Die Hauptwirkung ist ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration, der bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit del(5q) erwartet werden darf [15, 16]. Im Schnitt findet sich der Hämoglobinanstieg bereits nach vier Wochen Behandlung. Von allen Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tun dies 90% innerhalb der ersten drei Therapiemonate. Dieser Anstieg in der Hämoglobinkonzentration wird vor allem in den ersten Therapiezyklen mit einer Verschlechterung der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl erkauft. Thrombotische Ereignisse sind bei Patienten mit MDS unter Lenalidomid nicht gehäuft, bei Patienten mit stattgehabten Thrombosen ist aber dennoch Vorsicht geboten. Auch das leukämogene Risiko scheint nicht erhöht.

Ein Therapieversuch sollte mindestens 3–4 Monate dauern, im Falle eines hämatologischen Ansprechens sollte auch das zytogenetische Ansprechen untersucht werden. Wird eine komplette zytogenetischen Remission erreicht, wird in der Regel eine Weiterbehandlung für 6–12 Monate empfohlen, anschliessend kann im Falle einer anhaltenden zytogenetischen Remission ein Therapiestopp erwogen werden. Lenalidomid ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge von myelodysplastischem Syndrom mit niedrigem oder intermediärem Risiko in



**Abbildung 6**  
Flow-chart bei IPSS-R «high» und «very high» risk, adaptiert nach NCNN-Empfehlungen für die Therapie des MDS (v.2.2014, MDS-9).

- ° Patienten mit Intermediate Risk werden aufgrund der variablen Alter, Performance-Status, LHD und Ferritin klassiert und als Hoch- oder Niedrigrisiko-MDS behandelt.
- # Bei klinisch signifikante(r/n) Zytopenie(n) wird beste supportive Therapie als Zusatzbehandlung verordnet.

**Tabelle 7**

Hämatologisches Therapieansprechen.

Beurteilbare Zelllinie	Bedingung für Beurteilung	Hämatologisches Ansprechen (HI-E, HI-T und HI-N)
Erythropoiese (E)	Hämoglobin vor Therapie <110 g/l	Während 8 Wochen: Hb-Anstieg >15 g/l und/oder Ec-Transfusionsbedarf minus 4 Einheiten (nur Transfusionen bei Hb ≤90 g/l werden gerechnet)
Thrombopoiese (T)	Thrombozyten vor Therapie <100 G/l	Patienten mit Tc >20 G/l: Anstieg um ≥30 G/l Patienten mit Tc <20 G/l: Anstieg auf >20 G/l und um mindestens 100%
Granulopoiese (N)	Neutrophile Granulozyten vor Therapie <1 G/l	Anstieg der PMN um mindestens 100% und absolut um >0,5 G/l

Progression nach einem hämatologischen Ansprechen, falls mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Mindestens 50% Reduktion von Maximalwert für Thrombozyten und neutrophile Granulozyten
- Hb-Abfall um ≥15 g/l
- Transfusionsabhängigkeit



**Tabelle 8**Knochenmark-Therapieansprechen (falls  $\geq 8$  Wochen anhaltend).

<b>Komplette Remission (CR)</b>	Knochenmark: $\leq 5\%$ Blasten, normale Durchreifung aller Zellreihen Peripheres Blut: Hämoglobin $\geq 110$ g/l, Thrombozyten $\geq 100$ G/l, Neutrophile $\geq 1$ G/l
<b>Partielle Remission (PR)</b>	Gleiche Kriterien wie für CR ausser: Rückgang der KM-Blasten um $\geq 50\%$ , aber auf $> 5\%$
<b>Komplette Knochenmark-Remission</b>	CR im Knochenmark ( $\leq 5\%$ Blasten, normale Durchreifung aller Zellreihen), aber keine Normalisierung der PB-Werte
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	Keine PR erreicht, keine PD
<b>Krankheitsprogression (PD)</b>	Falls $< 5\%$ Blasten: Anstieg um $\geq 50\%$ auf $> 5\%$ Blasten Falls 5–10% Blasten: Anstieg um $\geq 50\%$ auf $> 10\%$ Blasten Falls 10–20% Blasten: Anstieg um $\geq 50\%$ auf $> 20\%$ Blasten oder Neue Transfusionsabhängigkeit oder $\geq 50\%$ Reduktion von Maximalwert für Tc und PMN oder Hb-Abfall um $\geq 20$ g/l
<b>Zytogenetisches Ansprechen (<math>\geq 20</math> Metaphasen)</b>	Komplett: falls initiale Aberration nicht mehr nachweisbar Partiell: $\geq 50\%$ -Reduktion der initialen Aberration

Verbindung mit einer zytogenetischen Deletion-5q-Anomalie mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien.

#### Immunmodulatorische Therapie

Es scheint eine Untergruppe von MDS-Patienten zu geben, bei denen T-Zell-vermittelte autoimmunologische Mechanismen im Vordergrund stehen. Prädiktoren für ein Ansprechen auf die immunmodulatorische Therapie sind vor allem junges Alter, weibliches Geschlecht, kurze Krankheitsdauer, tiefer IPSS-R-Score sowie HLA-DR15. Auch ein hypoplastisches Knochenmark, das Vorhandensein eines PNH-Klons und erhöhte endogene Thrombopoietin-Konzentrationen wurden als prädiktive Faktoren genannt. Die Behandlung besteht klassischerweise in der Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) und Ciclosporin [17]. Ein Therapieansprechen ist innerhalb von 3–4 Monaten zu erwarten. Auch eine Studie mit Alemtuzumab, einem Anti-CD52-Antikörper, hat bei selektionierten Patienten vielversprechende Resultate gezeigt [18].

#### Histon-Deazetylase-Inhibitoren (HDACi)


Das Antiepileptikum Valproat ist als Inhibitor der Histon-Deazetylase ein mögliches krankheitsmodifizierendes Molekül bei hämatologischen Neoplasien. Valproat wurde in einer kleinen Studie bei MDS-Patienten mit oder ohne all-trans-Retinoid verabreicht und zeigte interessante Resultate [19]. Aktuell werden ältere und neuere Histon-Deazetylase-Inhibitoren als Mono- oder Kombinationstherapien in zahlreichen Studien untersucht. Konklusive Daten für MDS-Patienten stehen noch aus.

#### Androgene

Danazol ist ein Androgen, dem immunmodulatorische Eigenschaften und das Potential zur Unterdrückung eines

neoplastischen hämatopoetischen Klons nachgesagt werden. Es ist Hämatopoese-stimulierend und virilisierend. Die meisten Hämatologen kennen den einen oder anderen Patienten, der auf die Gabe von Danazol transfusionsunabhängig geworden ist, die Evidenz für die Behandlung ist aber schwach, das Medikament in der Schweiz nicht für diese Indikation zugelassen und deshalb nicht als Therapie der ersten Wahl zu empfehlen [20, 21]. Bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, fehlendem Ansprechen auf die etablierten Erst- und Zweitlinienbehandlungen und fehlenden anderen Therapieoptionen kann ein Versuch mit Danazol unternommen werden (600–800 mg/Tag). Das Therapieansprechen sollte erst nach 3–4 Monaten abschliessend beurteilt werden.

#### Hochrisiko-MDS

Bei Patienten mit Hochrisiko-MDS muss geklärt werden, ob sie für eine intensive Chemotherapie und/oder allogene Stammzelltransplantation qualifizieren. Falls nicht, kommt primär eine Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen in Frage (Abb. 6 .

#### Azacitidin

Azacitidin hat bei MDS mit höheren Risiko in einer grossen, randomisierten Studie einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Standardmassnahmen wie Best supportive care, niedrig dosiertem Cytarabin (Ara-C) oder intensiver Chemotherapie gezeigt. Die durchschnittliche Überlebenszeit war bei Patienten, die mit Azacitidin behandelt wurden, mit 24,5 Monaten signifikant länger als diejenige der Kontrollgruppe (15 Monate) [22]. Azacitidin hemmt eine Methyltransferase und führt so zu einer Hypomethylierung der DNA. Diese Hypomethylierung bewirkt, dass ehemals stumm geschaltete Gene wieder exprimiert werden. Diese epigenetische Therapie benötigt Zeit, und in der Regel nimmt die Wirkung mit zunehmender Applikationsdauer zu.

Ein Therapiezyklus beinhaltet die subktane Gabe von 75 mg/m<sup>2</sup> Azacitidin an sieben aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen. Eine Zunahme der Zytopenien ist vor allem zu Beginn der Therapie häufig, bei den meisten Patienten reduziert sich mit zunehmender Anzahl der Zyklen aber die Hämatotoxizität. Das Ansprechen auf hypomethylierende Substanzen ist variabel, und zurzeit gibt es noch keine Marker, mit denen sich Patienten mit einem guten Ansprechen zuverlässig identifizieren liessen. Zwar wurde gezeigt, dass TET2-Mutationen bei MDS mit niedriger Blastenzahl besser auf die hypomethylierenden Substanzen ansprechen, allerdings führte dies nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [23]. Weitere Studien zeigten zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen der Zahl der methylierten Gene bzw. dem TP53-Mutationsstatus und der Prognose; eine Prognose bezüglich des Ansprechens auf hypomethylierende Substanzen liessen diese Untersuchungen aber nicht zu. Azacitidin ist in der Schweiz für die Behandlung von folgenden MDS-Patienten zugelassen:

- Nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geeignet
- MDS mit intermediärem oder hohem Risiko gemäss IPSS vom Typ refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) oder refraktäre Anämie mit 5–19%

Knochenmarksblasten (RAEB I und II) oder auch chronisch myelomonozytäre Leukämie.

#### *Intensive Chemotherapie und allogene Blutstammzelltransplantation (SCT)*

Hochrisikopatienten und ausgewählte Niedrigrisikopatienten sollten früh bezüglich einer allogenen SCT evaluiert werden. Dafür lohnt es sich, rechtzeitig mit einem Stammzelltransplantationszentrum Kontakt aufzunehmen. Generell gilt es, das krankheitsinhärente Risiko (IPSS-R-Score) gegen das therapieassoziierte Risiko (HCT-Comorbidity Index) und das Risiko von Sekundärkomplikationen (z.B. chronische Graft-versus-Host-Erkrankung) abzuwägen und mit den Patienten zu diskutieren. Auch muss die Strategie zur Überbrückung bis zur allogenen SCT festgelegt werden, da die Spendersuche und/oder -abklärung Monate in Anspruch nehmen kann und es Hinweise gibt, dass eine Reduktion der Krankheitslast für Hochrisikopatienten vor einer allogenen SCT mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet ist [24–26].

Die intensive Chemotherapie ist für Hochrisiko-MDS meist identisch mit derjenigen für Patienten mit AML und erfolgt in der Schweiz aktuell idealerweise auch in den gemeinsamen AML-/Hochrisiko-MDS-Studien HOVON 102 SAKK 30/09 (18–65 Jahre) respektive HOVON 103 SAKK 30/10 (>66 Jahre). Als mögliche weitere überbrückende Behandlung für Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie, aber für eine Stammzelltransplantation qualifizieren, stehen auch die erwähnten hypomethylierenden Substanzen zur Verfügung [27–29]. In vielen Zentren wird den Patienten mit einem Knochenmark-Blastenanteil von >5% eine Vorbehandlung vor SCT empfohlen.

Obwohl einige Patienten mit intensiver Chemotherapie und hypomethylierenden Substanzen allein bereits eine länger dauernde Remission erreichen können, bleibt die allogene SCT die einzige potentiell kurative Therapieoption. Durch die Verbesserung der Transplantationstechnik, insbesondere durch Transplantationsschemata mit reduzierter Konditionierung und durch die verbesserte supportive Behandlung, hat sich die allogene SCT auch für ältere MDS-Patienten (>50 Jahre) als Therapieoption etabliert.

### Therapieansprechen

Die Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit MDS erfolgt anhand der aktuellen Empfehlungen der Internationalen Arbeitsgemeinschaft von 2006 [30]. Die Beurteilung des hämatologischen Ansprechens (HI) ist vor allem bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zur Evaluation der Wirksamkeit einer Behandlung hilfreich. Sie basiert auf dem Verlauf der Blutwerte und der Transfusionsbedürftigkeit und ist deshalb einfach erfassbar (Tab. 7 ☺). Die Erhebung des Remissionsstatus mittels Knochenmarkpunktion ist in Studien standardisiert und in unserer Erfahrung vor allem bei Patienten mit Hoch-

risiko-MDS und einer Blastenzahl >5% im Knochenmark hilfreich (Tab. 8 ☺). Wir empfehlen Verlaufs-Knochenmarkpunktionen aber auch immer bei Verdacht auf eine Progredienz der Erkrankung und vor einem Therapiewechsel. Ausserdem evaluieren wir in regelmässigen, 3- bis 6-monatlichen Abständen das Therapieansprechen unter hypomethylierenden Substanzen oder Lenalidomid.

### Ausblick

Die Sequenzierung des Genoms der krankhaft veränderten Zellen wird weiter an Bedeutung gewinnen und dank der neuen, leistungsstarken Methoden mittel- bis langfristig den Weg in die Routinediagnostik finden. Es gilt zu klären, welche genetischen Veränderungen bezüglich Prognose und Steuerung der Therapie relevant sind. Therapeutisch werden zurzeit verschiedene Strategien verfolgt: Zum einen wird weiter nach neuen, aktiven Substanzen geforscht, zum anderen werden bereits bekannte Medikamente in neuen Kombinationen oder anderen Verabreichungsformen getestet. Azacitidin wird beispielsweise für Niedrigrisiko-MDS als orale Formulierung geprüft. Die Wirksamkeit von subkutanem Azacitidin wird in Kombination mit Lenalidomid (parallel oder sequentiell) und HDAC-Inhibitoren (z.B. Pacrinostat oder Vorinostat) untersucht. Orales und intravenöses Clofarabine, Sapacitabine sowie andere Substanzen wie Rigosertib (Multi-Kinase-Inhibitor), Tosedostat (Aminopeptidase-Inhibitor) und Inhibitoren der p38-Mitogenaktivierten Proteinkinase MAPK (z.B. ARRY614) sind ebenfalls in klinischer Erprobung, meist bei Hochrisikopatienten oder Rezidiv nach einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen. Wie bereits erwähnt, werden auch die von der Behandlung der Immuntrombopenie bekannten Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten wie Eltrombopag und Romiplostim weiterhin bei MDS-Patienten studiert, und natürlich erhofft man sich in Zukunft von der Telesto-Studie prospektive, Placebo-kontrollierte Daten zum effektiven Nutzen der Eisenchelationsbehandlung mit Deferasirox für Niedrigrisikopatienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.

#### Danksagung

Wir danken Dr. habil. Joëlle Tchinda, Leiterin Diagnostik des Onkologielabors Kinderspital Zürich, für die Bereitstellung der Abbildung des zytogenetischen Befunds, sowie Dr. Jeroen Goede, Leitender Arzt der Klinik für Hämatologie am UniversitätsSpital Zürich, für die Bereitstellung der zytomorphologischen Abbildungen aus dem peripheren Blut und aus dem Knochenmark.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Bernhard Gerber  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[bernhard.gerber\[at\]usz.ch](mailto:bernhard.gerber[at]usz.ch)

#### Literatur

Die nummerierte Literaturliste ist einsehbar auf [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).