

inhoud

Hoofdstuk1 : Wat is myelodysplastisch syndroom?

Hoofdstuk2 : Incidentie van MDS?

Hoofdstuk3: Oorzaken van MDS?

Hoofdstuk 4 : Wat zijn de symptomen van MDS?

- *anemie*
- *trombopenie*
- *neutropenie*

Hoofdstuk 5 : Hoe wordt de diagnose gesteld?

Hoofdstuk 6 : Types MDS?

- *refractaire anemie*
- *refractaire anemie met ringsideroblasten*
- *refractaire anemie met excess aan blasten*
- *refractaire anemie met excess aan blasten in transformatie*
- *MDS met 5q- syndroom*
- *CMMoL*

Hoofdstuk 7 : Behandeling van MDS?

- *laag risico MDS*
- *hoog risico MDS*

Hoofdstuk 8: Besluit

WAT IS MYELOYDYSPLASTISCH SYNDROOM?

Myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt ook wel myelodysplasie genoemd en staat voor een groep van beenmergstoornissen waarbij de productie van bloedcellen ernstig verstoord is.

De normale bloedaanmaak speelt zich af in het beenmerg. Het beenmerg is het weke, sponsachtige weefsel in het midden van de beenderen, dat de bloedcellen aanmaakt. Alle bloedcellen ontstaan uit **stamcellen** in het beenmerg. Stamcellen rijpen uit tot 3 soorten bloedcellen.

De rode bloedcellen =erythrocyten, zijn van belang voor het zuurstoftransport naar de weefsels, een tekort geeft bloedarmoede.

De witte bloedcellen =leukocyten, er zijn veel verschillende soorten en ze zijn nodig voor de afweer tegen bacteriën, virussen en andere infectiebronnen.

De bloedplaatjes=trombocyten, nodig voor de bloedstolling.

Die bloedcellen circuleren in het lichaam in een heldere vloeistof, plasma genaamd.

De vorming van rijpe bloedcellen uit stamcellen verloopt niet in één enkel stap.

De stamcellen vormen eerst **onrijpe bloedcellen, blasten** genaamd.

Deze ondergaan eerst nog een aantal veranderingen vooraleer ze volledig ontwikkeld zijn.

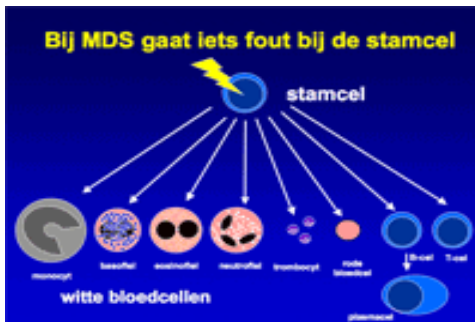
Het kenmerk bij myelodysplastische aandoeningen is de combinatie van een hyperactief beenmerg met een laag gehalte bloedcellen.

Bij MDS vormt zich een probleem ter hoogte van de stamcellen. Het resultaat van deze gestoorde aanmaak zijn misvormde en niet goed uitgegroeide bloedcellen.

Door de slechte kwaliteit van de geproduceerde bloedcellen wordt een belangrijk deel van deze bloedcellen al vernietigd voordat zij het beenmerg verlaten. Daardoor ontstaat een tekort aan bloedcellen.

We spreken van cytopenie indien u te weinig van een bepaald type bloedcel hebt.

Een tekort aan rode bloedcellen heet anemie of bloedarmoede.
een tekort aan witte bloedcellen heet leukocytopenie.
een tekort aan bloedplaatjes heet trombocytopenie.
Een algemene vermindering van alle bloedcellen noemt men een pancytopenie.



INCIDENTIE VAN MDS?

Myelodysplastische aandoeningen kunnen optreden op elke leeftijd, maar is wel zeldzaam op kinderleeftijd en betrekkelijk zeldzaam bij jong volwassenen.

In deze brochure praten we enkel over de volwassene.

De gemiddelde leeftijd waarbij de diagnose gesteld wordt, is tussen de 65 en 75 jaar.

90% van de gediagnostiseerde patiënten zijn ouder dan 50 jaar.

Mannen zijn meer geneigd om de ziekte te krijgen dan vrouwen.

Dit ziet men het meest bij de oudere bevolkingsgroep.

Bij de jong volwassenen is het percentage man/vrouw ongeveer gelijk.

OORZAKEN VAN MDS?

Ongeveer 90% van de patiënten hebben geen voor de hand liggende reden om deze ziekte te ontwikkelen= **primaire MDS**.

Aangenomen wordt dat tijdens de vele delingen van beenmergcellen fouten zijn opgetreden, die uiteindelijk tot de ziekte geleid hebben. Daarom is MDS ook typisch een ziekte van ouderen.

Toch stelt men vast dat er verschillende omgevingsgebonden risicofactoren bestaan.

Langdurige blootstelling aan hoge hoeveelheid scheikundige stoffen zoals benzeen en ioniserende stralen (=radioactief) zijn beschouwd als potentiële oorzaken van MDS.

Tevens kan het gebruik van chemotherapie (vooral alkylantia) en bestraling als deel van een behandeling bij een vorige ziekte leiden tot **secundaire MDS. (10%-20%)**

Vroeger werd MDS gelinkt aan de naam 'pre-leukemie'.

In tegenstelling tot leukemie, waarbij één specifiek type van bloedcellen, de witte bloedcellen, in extreem hoge mate wordt geproduceerd, spreekt men bij MDS van een verstoorde productie van sommige, of zelfs alle bloedcellen.

Maar de stamcellen in het beenmerg van patiënten met MDS kunnen soms ontsporen en kwaadaardig worden. In het ergste geval kan zich dat ontwikkelen richting acute myeloïde leukemie (= AML). De kans dat MDS acute leukemie wordt, hangt sterk af van het type MDS.

Sommige vormen van MDS ontsporen nooit, andere veel vaker.

MDS is een bloedziekte die niet besmettelijk of erfelijk is

WAT ZIJN DE SYMPTOMEN VAN MDS?

Ongeveer 1/5 van de patiënten hebben geen symptomen en worden 'per toeval' vastgesteld bij een routine onderzoek.

Anemie

Bij de personen die wel symptomen vertonen, ziet men in 80% van de gevallen anemie.

Door de bloedarmoede kan algemene zwakte en bleekheid met onverklaarbare, toenemende vermoeidheid gezien worden. Kortademigheid bij lichte inspanningen is ook typerend.

Trombopenie

De symptomen van trombopenie zijn vooral

- gemakkelijk blauwe plekken krijgen.
- moeilijk te stoppen bloedingen
- puntvormige bloedingen.
- bloed in de urine of stoelgang
- bloedend tandvlees.
- neusbloedingen.

Aandachtspunten:

- bij neusbloeding kan u best met een nieuwe zakdoek 5 tot 10 minuten druk uitoefenen op de plaats van de bloeding.
- gebruik een zachte tandenborstel en overleg met uw tandarts ivm flossen gezien dit het bloedingsrisico kan verhogen.
- vermijd asperine-derivaten.
- overleg steeds met uw arts of verpleegkundige voor u naar de tandarts gaat

Neutropenie

Door een tekort aan witte bloedcellen kunt u gemakkelijker infecties oplopen.

Het is van belang **de eerste tekenen** te herkennen.

Indien u symptomen van infectie vertoont, neemt u best onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

symptomen zijn vooral:

- koorts hoger dan 38C.
- rillingen.
- aanhoudende hoest.
- diarree die langer dan 48u duurt.
- branderig gevoel bij het urineren.
- uitgesproken vermoeidheid of zwakte.

Aandachtspunten:

- handhygiëne.
- persoonlijke hygiëne.
- drink voldoende water.
- vermijd nauw contact met verkouden mensen.
- vermijd rauwe voedingsmiddelen, gekookt voedsel dat niet correct bewaard werd in de koelkast.
- Ook het gebruik van vitamines en voedingssupplementen moet steeds gemeld worden aan de arts of verpleegkundige, gezien sommige producten uw aandoening kunnen verergeren.

HOE WORDT DE DIAGNOSE GESTELD?

Om de diagnose te stellen zijn bloed- en beenmergonderzoek nodig.

De stalen worden onder de microscoop beoordeeld op de aanwezigheid van de typische 'dysplastische' afwijkingen.

Daarnaast wordt het aantal stamcellen (=blasten) geteld. Een teveel aan blasten kan wijzen op een ontwikkeling richting acute myeloïde leukemie. (zie ook : oorzaken van MDS)

Na het beenmergonderzoek, wordt een deel van het opgezogen beenmerg gekweekt om de chromosomen te analyseren (= cytogenetisch onderzoek)

Hierbij wordt gekeken naar chromosoomafwijkingen **in de afwijkende cellen.**

Sommige afwijkingen zijn heel typerend voor MDS en helpen om de diagnose met zekerheid te stellen.

Er is een subgroep MDS met een typische chromosoomafwijking: het **5q- syndroom**, (vijf-kuu-min).

MDS is niet altijd gemakkelijk te herkennen, omdat andere aandoeningen, zoals infecties, of gebruik van bepaalde medicatie ook afwijkingen van het beenmerg kunnen veroorzaken die erg op MDS kunnen lijken.

In dat geval is het beter een paar maand te wachten en het beenmergonderzoek te herhalen.

De indeling en naamgeving is complex met veel afkortingen. Ze wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van anemie, leucopenie of trombopenie, het percentage blasten in het beenmerg, en de aanwezigheid van specifieke chromosoomafwijkingen.

De indeling ziet er als volgt uit:

- *REFRACTAIRE ANEMIE =RA*
- *REFRACTAIRE ANEMIE
MET RINGSIDEROBLASTEN =RARS*
- *REFRACTAIRE ANEMIE MET EXCESS AAN BLASTEN =RAEB*
- *REFRACTAIRE ANEMIE
MET EXCESS AAN BLASTEN IN TRANSFORMATIE
=RAEBt*
- *MDS MET 5Q- SYNDROOM*
- *CHRONISCHE MYELOMONOCYTAIRE LEUKEMIE =CMML*

refractaire anemie

De cellen in het beenmerg die rode bloedcellen produceren, zien er abnormaal uit.

Er ontstaat een verlaagd aantal rode bloedcellen waardoor er bloedarmoede of anemie ontstaat.

De anemie is veroorzaakt door een aanmaakstoornis die niet verholpen kan worden ijzertabletten.

De bloedarmoede reageert dus niet op het toedienen van ijzertabletten, vandaar de naam 'refractair'.

De klachten van anemie of bloedarmoede worden opgevangen door het toedienen van een bloedtransfusie.

refractaire anemie met ringsideroblasten.

Dit type van MDS vertoont dezelfde veranderingen als refractaire anemie, maar er zijn bijkomende afwijkingen.

De voorlopercellen (= blasten) vertonen meer defecten.

Daardoor zijn ze ook steeds minder in staat om gebruik te maken van ijzer om hemoglobine aan te maken.

De hemoglobine is van belang om zuurstof te vervoeren.

In de plaats daarvan wordt het ijzer opgeslagen in de zich ontwikkelde rode bloedcel waarbij er zich een karakteristieke ring wordt gevormd.

Het ijzer stapelt zich op rondom de rode bloedcel en vormt een karakteristieke ring rondom de cel = ringsideroblast.

Bloedarmoede is terug de meest voorkomende klacht.
maar ook de witte cellen en de bloedplaatjes zijn verlaagd.

refractaire anemie met excess aan blasten

Bij deze vorm is er een toename van abnormale stamcellen (= blasten) in het beenmerg.

Dit wisselt tussen 5-20% blasten.

Deze groep patiënten hebben zowel een verlaagd gehalte aan bloedplaatjes als witte en rode bloedcellen in hun bloed.

refractaire anemie met excess aan blasten in transformatie

Bij dit type van MDS is er terug een toename van abnormale stamcellen (= blasten) in het beenmerg.

Maar hier loopt het percentage op tot 20-30% blasten.

De behandeling hangt af van de leeftijd en conditie van de patiënt.

De behandeling toont gelijkenissen met die van acute leukemie.

De prognose is slecht, maar behandeling met chemotherapie met al dan niet stamceltransplantatie zal de overleving verlengen.

MDS 5q- syndroom

Bij dit type van MDS is er een typische chromosoomafwijking waarbij men gezien heeft dat er stukje van chromosoom 5 verdwenen is .

Voor dit type is een specifieke therapie beschikbaar **in studieverband**.

Het betreft het middel Lenalidomide (=Revlimid).

CMML of chronische myelomonocytaire leukemie

Bij dit type MDS zijn niet alleen de voorlopers van de rode bloedcellen abnormaal, maar ook is een specifiek type van de witte bloedcellen, namelijk de **monocyten** zeer verhoogd in aantal.

De behandeling bij de jongere groep patiënten is meestal hoge dosis chemotherapie al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie.

Vaak komt deze vorm van MDS/ chronische leukemie echter voor bij ouderen, die deze zware therapie niet zullen verdragen.

Therapie met Hydroxyureum (=Hydrea) werkt bij velen levensverlengend.

Ook kan gebruik gemaakt worden van R/Viadaza. (zie ook p.19)

Heel verwarrend lijkt de naam van deze vorm op het ziektebeeld chronisch myeloïde leukemie (CML).
werkzaam bij CMML en atypische CML.

De therapie voor CML is Imatinib (=Glivec) is echter niet werkzaam bij CMML en atypische CML.

BEHANDELING VAN MDS?

De behandeling van MDS kan alle kanten uit, variërend van helemaal geen therapie tot hoge dosis chemotherapie inclusief stamceltransplantatie.

Het is daarom noodzakelijk om precies te weten om welk type MDS het gaat.

Voor een groot deel van de patiënten zal de keuze van behandeling bepaald worden aan de hand van het IPSS. (= International Prognostic Scoring System)

In dit systeem worden patiënten in verschillende risicogroepen gecategoriseerd.

De leeftijd, algemene conditie van de patiënt, het percentage abnormale blasten in het beenmerg, de chromoomafwijkingen, zijn op zich risicofactoren die de prognose bepalen en tevens ook een basis vormen bij het bepalen van de beste therapie.

Niet alle patiënten zullen onmiddellijk therapie krijgen omdat in sommige gevallen geen bewijs is dat therapie gelijkstaat aan verlengde levensduur.

Bij deze groep patiënten zullen enkel regelmatige bloedcontroles nodig zijn.

Hier spreekt men van een afwachtende houding.

De onderverdelingen van het IPSS zijn:

- laag risico MDS +intermediair -1: **LAAG risico MDS**
- intermediair- 2 + hoog risico: **HOOG risico MDS**

Omdat ieder ziektebeeld uniek is, kan de behandelend arts besluiten af te wijken van de behandelingen die hieronder zijn beschreven.

Behandeling bij laag risico MDS:

De behandeling van MDS is grotendeels gericht op de beheersing van de symptomen die ontstaan door de tekorten aan verschillende bloedcellen in de bloedbaan.

Patiënten met een milde vorm van MDS (minder dan 5% blasten in het beenmerg), zullen meestal transfusies met rode bloedcellen en bloedplaatjes toegediend krijgen en worden behandeld met antibiotica om infecties te voorkomen of te bestrijden.

Ondersteunende therapie staat niet gelijk aan behandeling voor de onderliggende ziekte, maar wel het onder controle houden van de symptomen en bijkomende complicaties die veroorzaakt worden door de ziekte.

Klachten van bloedarmoede worden behandeld met transfusies; Het hemoglobine gehalte wordt nagezien door de arts, die dan volgens vastgestelde richtlijnen bepaalt indien er al dan niet bloed moet toegediend worden.

Dit wordt met de patiënt besproken, soms wordt beslist om toch bloed toe te dienen alhoewel de hemoglobine waarde volstaat. Dit kan zijn om vb een langere periode te overbruggen, bij infectie, de individuele toestand van de patiënt.

Transfusies kunnen ook bijwerkingen geven zoals:
transfusiereacties met eventueel koorts,
ijzer-opstapeling.

Sommige patiënten die gedurende hun ziekte periode reeds veel transfusies gehad hebben, kunnen een bijkomende therapie krijgen om het hoge gehalte van opgestapeld ijzer in het lichaam te verwijderen.

Dit noemt men '**ijzer-chelatie**'.

De arts bepaalt het beste product, in samenspraak met de patiënt.

Eenmaal het aantal witte bloedcellen laag is, wordt het risico op infecties groter.

Klachten van infecties worden behandeld met **antibiotica**.

Antibiotica kan ook reeds preventief gestart worden.

Soms wordt gebruik gemaakt van groeifactoren zoals **EPO** (erythropoïetine), dit is een hormoon die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert.

Het gebruik van EPO blijkt enkel bij 15-20% van de patiënten zijn voordeel te bewijzen.

Dit wordt het meest gebruikt bij patiënten met RA en RAEB die niet transfusie-afhankelijk zijn.

Een andere groeifactor, **G-CSF** stimuleert op zijn beurt de aanmaak van de witte bloedcellen.

Het nadeel bij deze behandeling is dat deze zeer dure groeifactoren geïnjecteerd moeten worden en wanneer gestopt wordt met de behandeling, het aantal rode en witte bloedcellen spijtig genoeg terug daalt.

Het is terug de arts die beslist welke patiënt hiervoor het best in aanmerking komt.

Klachten van trombopenie worden behandeld door middel van transfusies met bloedplaatjes.

Ook dit wordt telkens nagezien door de behandelende arts.

Bij het **5q- syndroom**, kan Lenalidomide worden gegeven, een nieuw type geneesmiddel (in studieverband) dat het immuunsysteem beïnvloed door onder andere abnormale witte bloedcellen te vernietigen en ontstekingen te remmen. Dit produkt geeft bij twee derde van de patiënten een goede verbetering van het ziektebeeld.

Dit uit zich in een stijging van het hemoglobine-gehalte met het verdwijnen van de anemie (=bloedarmoede)
Transfusies zijn dan niet meer nodig, wat bijdraagt aan de kwaliteit van leven voor deze groep patiënten.
Bovendien verdwijnt bij een deel van hen de specifieke chromosoomafwijking.

Daardoor kan men afleiden dat Lenalidomide echt iets doet aan de oorzaak van de ziekte.
Lenalidomide is al beschikbaar als middel voor Multiple Myeloom.
Men verwacht dat het ook snel zal geregistreerd worden voor de indicatie 5q- syndroom.

Bij hypoplastische MDS (= MDS waarbij er weinig abnormale cellen in het beenmerg aanwezig zijn)
kan ATG (=antithymocyte globuline) worden gegeven,
een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt.

Behandeling bij een hoog risico MDS:

Patiënten met een ernstige vorm van MDS (meer dan 5% blasten in het beenmerg) zullen een meer agressieve behandeling ondergaan.

De keuze van de behandeling zal afhangen van de leeftijd en de lichamelijke toestand van de patiënt.

Omdat bij ongeveer 40% van de patiënten met MDS-RAEB uiteindelijk acute leukemie optreedt (meestal AML) wordt MDS op dezelfde manier behandeld als AML.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe vormen van behandeling.

Patiënten jonger dan 60 jaar:

De standaard behandeling bestaat in eerste instantie uit twee chemotherapie kuren. Beide worden door middel van een speciaal ingebracht infuus in de bloedbaan gegeven.

Als derde kuur wordt meestal een allogene stamceltransplantatie uitgevoerd.

De enige therapie die tot nu toe de meest genezende resultaten biedt, is een allogene stamceltransplantatie.

Deze behandeling kan leiden tot een lange periode afwezigheid van ziekteverschijnselen en soms tot volledig herstel. Bij de meeste patiënten leidt dit tot een verdwijnen van de abnormale cellen.

Patiënten ouder dan 60 jaar:

De keuze van de behandeling zal afhangen van de leeftijd en de lichamelijke toestand van de patiënt.

De gebruikelijke behandeling bestaat uit twee kuren chemotherapie.

Het betreft een behandeling met verschillende leukemie-dodende geneesmiddelen (Daunorubicine en ARA-C).

Het doel van deze therapie is de abnormale cellen te doden.

Als dit lukt zijn er geen abnormale cellen meer zichtbaar in het beenmerg en herstellen de normale bloedcellen zich weer volledig. Dit wordt een complete remissie genoemd.

Zo kan bij een aantal patiënten de ziekte teruggedrongen worden.

Dit lukt echter niet bij allen en vaak komen de leukemiecellen na korte of langere tijd weer terug.

De medische wetenschap blijft daarom zoeken naar methoden die (nog) beter werken.

Recentelijk is een nieuw middel voor de behandeling van hoog risico MDS geregistreerd: 5- azacytidine of VIDAZA .

Bij oudere patiënten in de groep intermediair-2 of hoog risico die niet in aanmerking komen voor hoge dosis chemotherapie, wordt gebruik gemaakt van het middel Azacitidine (=Vidaza).

Deze (hypomethylerende) stoffen zijn nieuwe geneesmiddelen die frequenter gebruikt worden bij de behandeling van myelodysplastische syndromen met intermediair risico 2 en met hoog risico.

Dit middel probeert de afwijkende regulatie van het DNA weer op orde te krijgen.

Ze worden vaak beter verdragen dan hoge dosissen chemotherapie. Deze produkten hebben vaak pas na meerdere maanden een meetbaar effect.

Het middel wordt gedurende 7 dagen onderhuids (=subcutaan) één maal daags, toegediend, met een rustperiode van drie weken.

Er zijn 6 cycli van telkens vier weken nodig.

Patiënten moeten voor de behandeling met Vidaza geneesmiddelen tegen misselijkheid en braken krijgen.

De behandeling wordt daarna voortgezet zolang de patient er baat bij heeft.

Bijwerkingen van Vidaza:

- verlaagd gehalte aan witte, rode bloedcellen en bloedplaatjes.
- misselijkheid
- huidreacties ter hoogte van de insteekplaats.

BESLUIT?

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is niet één ziektebeeld, maar een verzameling van beenmergziekten met als gemeenschappelijk kenmerk dat er fouten zijn in de aanmaak van bloedcellen.

MDS kan betrekkelijk onschuldig zijn, maar kan zich ook ontwikkelen tot een ernstig ziektebeeld dat intensieve behandeling vergt.

De prognose hangt af van de leeftijd van de patiënt, het type MDS en de aan- of afwezigheid van specifieke chromosoomafwijkingen in de beenmergcellen.

TOT SLOT

Indien er na het lezen van deze brochure iets nog niet helemaal duidelijk is, of als u nog bijkomende vragen heeft, aarzel dan niet om deze te stellen.

Het team van de afdeling hematologie.