

# Immunosuppressiv behandling af det myelodysplastiske syndrom

Mathilde Skaarup Larsen & Hans Carl Hasselbalch

## Resumé

**Introduktion:** Det myelodysplastiske syndrom er karakteriseret ved cytopeni i en eller flere cellelinjer. Indtil for få år siden var det eneste behandlingstilbud transfusion og behandling af infektioner. Flere nye behandlingsprincipper er introduceret i de seneste år, herunder behandling med antithymocytglobulin (ATG) og ciclosporin, som beskrives i denne artikel.

**Materiale og metoder:** Syv patienter behandlet med ATG og ciclosporin på H:S Rigshospitalet, Afdeling L, præsenteres og diskuteres med baggrund i tidligere publicerede undersøgelser.

**Resultater:** To af de syv patienter opnåede et komplet respons, én et partielt respons og én et minor respons. Sygehistorier på de tre førstnævnte beskrives.

**Diskussion:** Ved myelodysplastisk syndrom medfører en erhvervet defekt i den fælles stamcelle en kompromitteret celledifferentiering med dysplasi til følge. Et autoimmunt T-cellerespons i knoglemarven med en overproduktion af cytokiner, især TNF- $\alpha$ , antages at bidrage til den intramedullære apoptose og dermed den perifere cytopeni. Heri ligger rationalet for at behandle med ATG, hvis effekt formentlig bl.a. beror på en elimination af den CD8+-lymfocytmædierede knoglemarvssuppression.

Det myelodysplastiske syndrom (MDS) er karakteriseret ved knoglemarvssvigt med cytopeni af en eller flere cellelinjer pga. en kvalitativ defekt i hæmatopoiesen. Behandlingsmulighederne ved MDS har indtil for få år siden overvejende bestået af transfusionsbehandling [1-3]. Inden for de seneste år er flere nye behandlingsprincipper beskrevet, herunder immunosuppressiv behandling med antithymocytglobulin (ATG) og ciclosporin [4-13]. Med baggrund i en litteraturgennemgang rapporteres om de foreløbige resultater af behandling med ATG og ciclosporin på H:S Rigshospitalet.

## Materiale og metoder

I perioden fra juli 2000 til oktober 2001 fik syv MDS-patienter behandling med ATG og ciclosporin. ATG-dosis var enten 20 mg/kg/dag i tre dage eller 40 mg/kg/dag i fire dage i.v. Ciclosporin 5 mg/kg blev givet per os fra dag 5 og herefter vejledt af serumciclosporin- og serumkreatininværdier. Desuden fik patienterne prednisolon 1 mg/kg i ti dage mod bivirkninger, og forebyggende over for infektioner fluconazol 50 mg dagl. i gennemsnitlig 115 dage, aciclovir 800 mg dagl. i gennemsnitlig 115 dage og sulfamethoxazol og trimethoprim 800/160 mg 2  $\times$  dagl.  $\times$  3/uge i gennemsnitlig 258 dage. Tre af patienterne (nr. 1, 5 og 6) fik behandlingen som led i en skandinavisk multicenterundersøgelse.

Behandling med ATG blev indledt med forskellig varighed i forhold til diagnosen MDS. Patienterne blev fulgt fra ATG-behandlingens start og indtil anden behandling blev iværksat, eller mediant 6 mdr. (spændvidde 3-11 mdr.). Komplet respons (CR) blev defineret ved ophør af behov for blodtransfusion i minimum 3 mdr. og normaliseret Hb-koncentration, leukocytaltal og trombocytaltal. Partielt respons (PR) blev defineret ved ophør med behov for blodtransfusion i minimum 3 mdr. og Hb-koncentration  $\geq 6,0$  mM og trombocytaltal  $>150$  mia./l. Minor respons (MR) blev defineret som 50% reduktion i transfusionsbehov og/eller en 100% stigning i trombocytaltal. Kategorien *no response* omfattede de patienter, som hverken opnåede nedsat transfusionsbehov eller forbedrede hæmatologiske værdier.

## Resultater

Patientdata og behandlingsresultaterne fremgår af **Tabel 1** og **Tabel 2**. To patienter (nr. 1 og nr. 2) opnåede CR, nr. 1 endda komplet histopatologisk respons. En patient (nr. 5) opnåede PR. Sygehistorier for disse patienter er beskrevet nedenfor.

### Patient nr. 1

En 53-årig mand havde gennem mange år været bloddonor. Ved en af tapningerne i 1999 fandtes moderat anæmi, som blev tolket som B<sub>12</sub>-mangel. Et tiltagende transfusionsbehov hver anden uge førte til indlæggelse. Patienten havde også blødning fra tandkødet og sort afføring. Hb var 2,7 mM, trombocytaltal 17 mia./l og leukocytaltal normalt. En knoglemarvsbiopsi i juni 2000 viste MDS af typen refraktær anæmi med overskud af blaster. I juli 2000 fik patienten behandling med ATG. Efter infusion af ca. 600 mg ATG blev patienten akut påvirket og fik kulderystelser, temperaturstigning og blodtryksfald, hvorfor behandlingen seponeredes. To dage senere sås moderat parenkymatos leverpåvirkning. Patienten blev fra juli til november 2000 behandlet med desferrioxamin 2 g dagl.  $\times$  5/uge. Ferritinværdien før behandling var 909  $\mu$ g/l, efter behandling 997  $\mu$ g/l. Patienten havde fortsat behov for hyppige transfusioner med blod og blodplader frem til september 2000, herefter blev han transfusionsfri indtil april 2001. I november 2000 var alle blodværdier normaliseret, og knoglemarvsbiopsien var normal. I april 2001 blev patienten atter pankytopen, og en ny knoglemarvsbiopsi viste RAEB-t.

### Patient nr. 2

En 52-årig tidligere rask mand blev indlagt i 1999 pga. anæmi

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Kliniske data for syv patienter med myelodysplastisk syndrom.

Patient nr.	Alder, år	Køn	Tidligere behandling	FAB-klasse	Knoglemarvscellularitet	Cytogenetik
1	53	M	Ingen	RAEB	Hypo-hyperplastisk	Normal
2	52	M	Folinsyre, B <sub>12</sub> , pred, danazol, ciclosporin, Epo, gammaglobulin	RA	Hyperplastisk	Normal
3	57	K	Ingen	RAEB	Hyperplastisk	-7 og 50XX, +8, +9, +14, +21
4	59	M	Daunorubicin + Ara-C: kortvarig effekt	RAEB	Hyperplastisk	-7
5	57	M	Danazol + desferrioxamin: ingen effekt Epo + G-CSF: ingen effekt	RA	Hyperplastisk	Normal
6	61	M	Danazol: ingen effekt Epo: beskedent effekt	RA	Hyperplastisk	Normal
7	65	M	Ingen	RAEB	Hyperplastisk	45XY, -2, -7, -14, -17, add (20) (p11)

Forkortelser: Epo = erythropoietin; RA = refraktær anæmi; RAEB = refraktær anæmi med overskud af blaster.

Tabel 2. Effekten af antitymocytaglobulin (ATG) hos syv patienter med det myelodysplastiske syndrom (MDS).

Patient nr.	Tid fra diagnosen MDS	Dosis ATG	Bivirkninger	Followup (mdr.)	Behandlingsrespons
1	6 dage	I alt givet 600 mg	Temperaturstigning; Blodtryk (BT)-fald; Faktor 2,7,9-fald	9½	Komplet respons
2	20 mdr.	40 mg/kg/dag i fire dage	Ingen	10	Komplet respons
3	18 dage	40 mg/kg/dag i fire dage	Serumsyge med palmar/ plantar erytem/eksantern	5	Minor respons
4	2 mdr.	40 mg/kg/dag i fire dage	Leukopeni	3	No response
5	10 mdr.	20 mg/kg/dag i tre dage	Hæmolyse – Leukopeni	11	Partielt respons
6	67 mdr.	20 mg/kg/dag i tre dage	Temperaturstigning – BT-fald	6	No response
7	2½ mdr.	40 mg/kg/dag i fire dage	Temperaturstigning	3	No response

(Hb 2,7 mM, leukocyttal 2,9 mia./l og trombocytal 465 mia./l). Plasmacobalamin og E-folat var normale. En knoglemarvsbiopsi taget på et lokalsygehus viste MDS af typen refraktær anæmi (RA). Senere knoglemarvsbiopsier viste reticulinfibrose og dysplastiske træk. I september 2000 fandt man desuden en IgG lambda M-komponent. Der var 2% plasmaceller i knoglemarven, men ingen osteolytiske knoglefoci radiologisk. En cytogenetisk analyse af knoglemarvsceller viste normale forhold. Diagnosen MDS med *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) blev derfor stillet. Behandlingsforsøg med prednisolon (1 mdr.), danazol (2 mdr.), erythropoietin (3 mdr.) og ciclosporin (2 mdr.) var uden effekt. I december 2000 fik patienten ATG. Ved behandlingsstart var der et transfusionsbehov ca. hver uge/14. dag. I de følgende 6 mdr. aftog transfusionsbehovet jævnt og ophørte ca. 6 mdr. efter start på ATG-behandlingen, hvor leukocyt- og trombocytallet også normaliseredes. Fra april 2001 til oktober 2001 fik patienten behandling med gammaglobulin 0,4 g/kg/dag i tre dage med en måneds mellemrum. Desuden fik patienten fra februar til maj og fra juli til august 2001 deferoxamin 2 g dagl. × 5/uge. Ferritinværdien før behandling var 3.166 µg/l, i maj 2001 var den 2.040 µg/l, og i september 2001 var den 1.704 µg/l. Knoglemarven fra marts 2001 viste som tidligere myelodysplastiske

træk samt overvægt af lambda-positivt reagerende plasmaceller interstitielt.

**Patient nr. 5**

Patienten blev henvist til H:S Rigshospitalet i januar 2000 med tiltagende anæmisymptomer gennem 6 mdr. På lokalsygehuset blev der målt Hb 4,6 mM, leukocyttal 2,3 mia./l og normalt trombocytal. En knoglemarvsbiopsi viste RA. Patienten havde initialt et ugentligt transfusionsbehov. Der var biokemisk ingen mistanke om hæmolyse, B<sub>12</sub>- eller folinsyremangel. Behandling med danazol blev seponeret efter ca. 2 mdr. uden effekt. Patienten blev behandlet med erythropoietin i en måned og herefter i endnu 2 mdr. i kombination med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Lenograstim var også virkningsløs. ATG-behandling blev indledt 11 måneder efter, at diagnosen var stillet. I forbindelse med behandlingen sås der komplicerende hæmolyse, og ATG blev derfor givet over fem i stedet for tre dage. Patienten fik under hele forløbet deferoxamin 2 g dagl. × 5/uge, fra april 2001 blev dosis øget til 2,5 g. Ferritinværdien før behandling var 4.519 µg/l. Seks måneder efter at ATG var givet, blev patienten transfusionsfri og havde ved undersøgelsens afslutning været transfusionsfri i 4 mdr.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Af de øvrige patienter opnåede en (nr. 3) MR med trombocytstigning fra 15 mia./l før behandling til 30 mia./l to mdr. efter behandling, og leukocytstigning fra 1,9 mia./l til 5,8 mia./l efter behandling. Behandlingseffekten varede kun i 1½ måned.

### Diskussion

De nuværende behandlingsmuligheder for MDS omfatter bl.a. vækstfaktorbehandling, lavdosis kemoterapi (melphalan), differentieringsinducerende (f.eks. lavdosis Ara-C) eller hypometylerende (f.eks. 5-aza-2'-deoxycytidin) behandling, farnesyltransferaseinhibitorer, intensiv kemoterapi og autolog og allogent stamcelletransplantation (KMT), herunder minitransplantation. Allogent KMT er begrænset til meget få patienter, men kan føre til helbredelse [1-3]. Vækstfaktorbehandling (erythropoietin alene eller i kombination med G-CSF eller GM-CSF) har effekt på Hb-værdierne hos ca. 30% [14] og behandling med melphalan (2 mg dagl. i 1 mdr.) kan føre til et behandlingsrespons hos ca. 20-30% [15].

Ved MDS er knoglemarven oftest normo- eller hypercellulær [1], men alligevel ses der perifer cytopeni pga. ineffektiv hæmatopoiese som følge af en øget intramedullær apoptose af tidlige hæmatopoietiske forstadier [1-3]. En subgruppe af patienter med MDS har en hypoplastisk knoglemarv, hvor differentialdiagnosen over for aplastisk anæmi (AA) kan være vanskelig [3, 6]. MDS har i øvrigt flere fælles karakteristika med AA [3]. Ved begge er plasma-TNF- $\alpha$ - og interferon- $\gamma$  (INF)-niveauet forhøjet. Meget tyder på, at der sker en T-celle-medieret hæmning af forstadier i knoglemarven ved AA. Disse patienter har ofte et øget antal aktiverede CD8<sup>+</sup>-T-celler, og analyser af T-celle-receptor (TCR)-V- $\beta$ -repertoiret viser forekomst af oligoklonal ekspansion af T-lymfocytter, som kan være medvirkende til myelosuppressionen. Det samme kan være tilfældet ved MDS, idet der hos nogle MDS-patienter er påvist cirkulerende CD8<sup>+</sup>-celler, der hæmmer proliferationen af myeloide forstadier, ligesom der også hos MDS-patienter er påvist oligoklonal ekspansion af T-celler ved analyse af TCR-V- $\beta$ -repertoiret [12]. Disse fund taler for, at AA og MDS i nogle tilfælde har fælles patogenese i form af cellemedieret marvsuppression [3]. Til støtte for en sammenhæng mellem MDS og en autoimmun proces taler også, at autoimmune manifestationer er relativt hyppige ved MDS, og at der hos patienter med MDS er påvist monoklonal gammopati, polyklonal hypergammaglobulinæmi, hypogammaglobulinæmi, forekomst af forskellige autoantistoffer og måske en overrepræsentation af flere autoimmune sygdomme [16].

Immunosuppressiv behandling med ATG eller ciclosporin har gennem mange år været anvendt i behandlingen af AA [3], og inden for de seneste år er dette behandlingsprincip blevet anvendt til patienter med MDS [4-13]. De foreløbige behandlingsresultater har været lovende, idet ca. 35% af patienterne er blevet transfusionsfri efter behandlingen [10]. ATG er et polyklont immunoglobulin, der er fremstillet ved immunisering af heste eller kaniner med tymocytter fra mennesker. Det

indeholder en blanding af flere forskellige antistoffer og har derfor en bred antistofspecifitet (antistof mod T-celler, mod aktiverede B-celler, monocytter, *natural killer cells* m.m.) [7].

Der er således flere mulige virkninger af ATG på MDS. En mulighed er, at ATG er lymfocytotoksisk over for en oligoklonal T-celle-population. ATG er i en undersøgelse af responderende patienter i forhold til ikke-responderende patienter vist at virke på MDS ved at eliminere CD8<sup>+</sup>-lymfocyt-medieret suppression af granulocyt-/monocyt-forstadier [12].

Behandling med ATG ved MDS har vist responsrater på mellem 0% og 40% [5, 10, 13]. Effekten af immunosuppressiv behandling har været belyst kasuistisk i talrige arbejder. Herudover har de fleste studier kun omfattet få patienter, som i varierende grad har udvist et behandlingsrespons [4-6, 13]. I en enkelt undersøgelse af otte patienter med MDS fandtes ingen at respondere på ATG [13]. Senest er der rapporteret den største serie af 61 MDS-patienter [10]. Behandling med ATG medførte hos 34% af patienterne ophør med blodtransfusioner, som hos ca. 80% var af længere varighed (median 36 mdr.). Tilsvarende sås stigning i trombocyt- og neutrofil-tallene (ca. 50%) [10].

I vores undersøgelse responderede ca. 60% af patienterne (4/7). De blev fulgt i 3-11 mdr. og responderede efter henholdsvis 1½, 2, 6 og 6 mdr. Seks patienter (1, 2, 4, 5, 6 og 7) blev behandlet med deferoxamin under/samtidig med ATG-behandlingen. Det kan ikke udelukkes, at deferoxamin kan have bidraget til Hb-stigningen, idet deferoxaminbehandling hos en undergruppe af MDS-patienter kan inducere et erytroid respons [17]. En af patienterne med CR fik ud over ATG og ciclosporinbehandling med højdosis gammaglobulin fra 2 mdr. før sidste transfusion blev givet. Måske har gammaglobulinbehandling ved en immunmodulerende effekt bidraget til en effektiv hæmatopoiese og dermed en normalisering af Hb-koncentrationen.

De varierende resultater af effekten af ATG-behandling ved MDS kan bl.a. forklares ved en heterogen patientpopulation. I den første større serie patienter, der blev behandlet med ATG, havde ca. en tredjedel en hypocellulær knoglemarv, som kan repræsentere en overgangsform mellem MDS og AA [5]. Herudover medvirker forskelle i MDS-undertyper, idet bl.a. refraktær anæmi med ringsideroblaste (RARS) kun sjældent responderer på ATG [5]. Sammenligneligheden mellem undersøgelseerne vanskeliggøres også af forskelle i responskriterier, manglende information om responskriterier og observationslængden efter ATG-behandlingen. Sidstnævnte er af særlig betydning, idet behandlingsrespons - herunder også CR - kan indtræde op til et halvt år efter ATG-behandling. Som hos en af vores patienter. Endelig varierer undersøgelserne med hensyn til efterfølgende behandling med ciclosporin. Det er vist, at monoterapi med ciclosporin kan have effekt hos en subgruppe af MDS-patienter [6]. En additiv effekt af ATG og ciclosporin kan derfor ikke udelukkes, hvilket også er baggrunden for randomiserede undersøgelser af effekten af

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

svær immunosuppressiv kombinationsbehandling med ATG, ciclosporin og fludarabin over for ATG ± ciclosporin.

Sammenfattende repræsenterer ATG og ciclosporin nye lovende behandlingsformer til patienter med MDS, en patientgruppe, som tidligere stort set kun kunne tilbydes understøttende behandling i form af blodtransfusioner og behandling af komplicerende infektioner. Behandlingens ultimative placering inden for denne sygdomsgruppe, herunder om behandlingen påvirker overlevelsen [10], vil blive yderligere belyst i de nærmeste år. Foreløbig synes ung alder, kort varighed af blodtransfusionsafhængighed og tilstedeværelsen af vævstypen HLA DRB115 at være nogle af de faktorer, som bevirker en gunstig effekt af denne nye behandlingsform [11].

**Summary**

Mathilde Skaarup Larsen & Hans Carl Hasselbalch:

**Immunosuppressive treatment of the myelodysplastic syndrome.**

Ugeskr Læger 2003;165:2654-7.

**Introduction:** The myelodysplastic syndrome (MDS) is featured by cytopenia in one or more cell lineages. Until recently the only possible treatment was supportive care with transfusions and antibiotics, but new options have now become available. In this article the results of immunosuppressive treatment are described and discussed.

**Material and methods:** We present seven patients who were treated with antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine. Previous series of patients with MDS treated with ATG are summarized.

**Results:** Two of the seven patients treated with ATG and cyclosporine achieved a complete response, one had a partial response and one had a minor response.

**Discussion:** In MDS an acquired insult to the hemopoietic stem cell leads to impaired differentiation and myelodysplasia. A model of MDS pathophysiology suggests that transformation of normal stem cells induces an autoimmune T cell response with the bone marrow as the target organ. This autoimmune attack results in chronic overproduction of pro-apoptotic cytokines, especially TNF- $\alpha$ . This may contribute to a dysplastic morphology and increased apoptosis in the marrow. It is suggested that the mechanism of action of ATG in MDS may involve elimination of CD8+ lymphocyte mediated suppression of granulocyte/monocyte progenitor cells.

- Barrett J, Sauntharajah Y, Mollrem J. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol* 2000;37:15-29.
- Okamoto T, Okada M, Yamada S et al. Good response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndromes having the HLA-DRB1\*1501 allele. *Leukemia* 2000;14:344-6.
- Mollrem JJ, Caples M, Mavroudis D et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haem* 1997;99:699-705.
- Jonasova A, Neuwirtova R, Cernak J et al. Cyclosporin a therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haem* 1998;100:304-9.
- Killick SB, Marsh JCW, Gordon-Smith EC et al. Effects of antithymocyte globulin on bone marrow CD34+ cells in aplastic anaemia and myelodysplasia. *Br J Haem* 2000;108:582-91.
- Asano Y, Maeda M, Uchida N et al. Immunosuppressive therapy for patients with refractory anemia. *Ann Hematol* 2001;80:634-8.
- Aivado M, Rong A, Stadler M et al. Favourable response to antithymocyte or antilymphocyte globulin in low-risk myelodysplastic syndrome patients with a non-clonal pattern of X-chromosome inactivation in bone marrow cells. *Eur J Haematol* 2002;68:210-6.
- Mollrem JJ, Leifer E, Bahceci E et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002;137:156-63.
- Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam J et al. HLA-DR15(DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1570-4.
- Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wiedner ED et al. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression. *Blood* 2002;100:3639-45.
- Steenma DP, Dispenzieri A, Moore SB et al. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;101:2156-8.
- Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haem* 1997;99:344-51.
- Denzlinger C, Bowen D, Benz D et al. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *Br J Haem* 2000;108:93-5.
- Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997;24:483-9.
- Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haem* 1996;94:288-99.

Reprints: Hans Carl Hasselbalch, Medicinsk Afdeling, Hæmatologisk-Onkologisk Afsnit, Amtssygehuset Roskilde, Køgevej 7-13, DK-4000 Roskilde.

Antaget den 7. maj 2003.

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling L, og

Amtssygehuset Roskilde, Medicinsk Afdeling, Hæmatologisk-Onkologisk Afsnit.

**Litteratur**

- Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Sem Hematol* 1996;33:95-110.
- Dansy R. Myelodysplasia. *Curr Opin Oncol* 2000;12:13-21.