

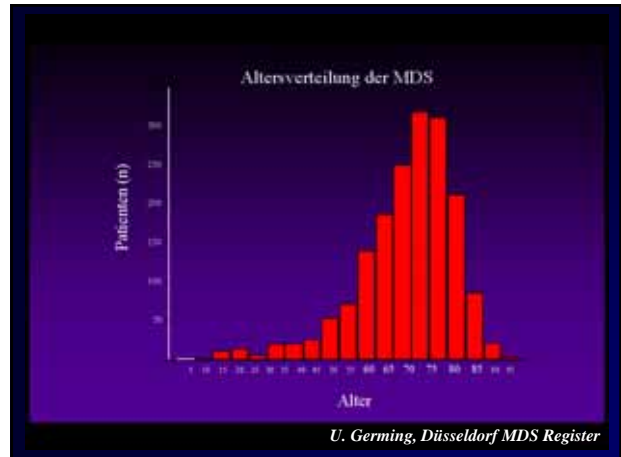


KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN, LINZ

1. INTERNE ABTEILUNG
HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE,
HÄMOSTASEOLOGIE UND
KNOCHENMARK-TRANSPLANTATION
PRIM. PROF. DR. A. WELTERMANN

MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME (MDS) : NEBENWIRKUNGEN

OTTO KRIEGER



SYMPTOM: PANZYTOPENIE

⊖ ANÄMIE
HB < 10 g/dl

⊖ NEUTROPENIE
PMN < 2,0 G/l

⊖ THROMBOZYTOPENIE
PLT < 100 G/l



SYMPTOM: PANZYTOPENIE

⊖ ANÄMIE
PAT. IST MÜDE, KURZATMIG, HAT SCHWIMMEL,
HERZKLOPFEN, BLASSE (ev. GELBE) HAUTFARBE

⊖ NEUTROPENIE
PMN < 2,0 G/l

⊖ THROMBOZYTOPENIE
PLT < 100 G/l



DAS FATIGUE-SYNDROM (CHRONISCHE MÜDIGKEIT)

- ❶ MÜDIGKEIT, LUSTLOSIGKEIT, SCHWÄCHE
- ❷ DESINTERESSE, MOTIVATIONSVERLUST
- ❸ SCHLAFSTÖRUNGEN
- ❹ TRAURIGKEIT, FRUST, SEELISCHE
ERSCHÖPFUNG
- ❺ KONZENTRATIONSSTÖRUNGEN
- ❻ VERLUST DES INTERESSES AM LEBEN
- ❼ ENTFREMDUNG VON FREUNDEN, FAMILIE



DAS FATIGUE-SYNDROM (URSACHEN)

- ❶ TUMORERKRANKUNG SELBST
- ❷ FOLGEN DER THERAPIE (CHEMOTH. ua)
- ❸ HORMONMANGEL (Schilddrüse, NNR, Sexualh.)
- ❹ PSYCHISCHE FOLGEN DER KRANKHEIT
(Angst, Depression, Stress)
- ❺ SCHLAFSTÖRUNGEN
- ❻ MANGELERNÄHRUNG
- ❼ CHRONISCHE INFEKTE
- ❽ MANGEL AN KÖRPERL. TRAINING



SYMPTOM: PANZYTOPENIE

⊖ ANÄMIE

PAT. IST MÜDE, KURZATMIG, HAT SCHWIMMEL,
HERZKLOPFEN, BLASSE (ev. GELBE) HAUTFARBE

⊖ NEUTROPENIE

ERHÖHTES RISIKO VON INFEKTIONEN (HAUT,
HNO, LUNGENENTZÜNDUNG, HARNWEGSINFEKT)

⊖ THROMBOZYPENIE

PLT < 100 G/l



SYMPTOM: PANZYTOPENIE

⊖ ANÄMIE

PAT. IST MÜDE, KURZATMIG, HAT SCHWIMMEL,
HERZKLOPFEN, BLASSE (ev. GELBE) HAUTFARBE

⊖ NEUTROPENIE

ERHÖHTES RISIKO VON INFEKTIONEN (HAUT,
HNO, LUNGENENTZÜNDUNG, HARNWEGSINFEKT)

⊖ THROMBOZYPENIE

NASENBLUTEN, ZAHNFLEISCHBLUTUNGEN
(ZAHNARZT !), BLUTERGÜSSE, HAUTBLUTUNGEN



MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME WHO KLASSEIFIKATION 2008:

- ❶ REFRAKTÄRE ZYTOPENIE MIT „UNILINEAGE“ DYSPLASIE
 - Refraktäre Anaemie (RA)
 - Refraktäre Thrombozytopenie (RT)
 - Refraktäre Neutropenie (RN)
- ❷ REFRAKTÄRE ANAEMIE MIT RING-SIDEROBLASTEN (RARS)
 - „unilineage“ erythroide Dysplasie
- ❸ REFRAKTÄRE ZYTOPENIE MIT „MULTILINEAGE“ DYSPLASIE (RCMD) +/- Ring-sideroblasten
- ❹ REFRAKTÄRE ZYTOPENIE MIT EXCESS VON BLASTEN
 - RAEB 1 (< 10% KM-blasten)
 - RAEB 2 (10-19% KM-blasten)
- ❺ MDS MIT ISOLIERTEM DEL 5Q
 - < 5% KM-blasten
- ❻ MDS UNKLASSIFIZIERT (MDS-U)

WELCHE MDS-THERAPIE FÜR WELCHEN PATIENTEN ?

MIT WELCHEN NEBENWIRKUNGEN IST ZU RECHNEN ?



apropos ... NEBENWIRKUNGEN

4.8 Nebenwirkungen:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
 Sehr selten sind schwere/mittlere Blutungen wie z.B. unübliche Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestellter Hypertonie und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.
 Blutungsrisiko (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Purpura usw.) mit verlängerter Blutungsdauer. Diese Wirkung kann 4 bis 6 Tage nach Absetzen der Acetylsalicylsäure anhalten. Bei chirurgischen Eingriffen kann es daher zu einem Blutungsrisiko kommen.
Erkrankungen des Nervensystems:
 Kopfschmerzen, Verwirr., gestörtes Hörvermögen, Ohrenschmerzen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
 Gastrointestinale Ulzera und Perforationen.
 Bestehende (Hämorrhoiden, Malaria) oder akute gastrointestinale Blutungen, die zu Eisenmangelanämie führen können. Bei höheren Dosierungen treten diese Blutungen häufiger auf.
 Abdominale Schmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen.
Leber- und Gallenerkrankungen:
 Erhöhungen der Transaminasen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
 Hautreaktionen, z.B. Urtikaria.
Erkrankungen des Immunsystems:
 Überempfindlichkeitsreaktionen (Anamnese, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen, Asthma, Quincke Ödeme).
4.9 Überdosierung:
 Vergiftungen können eine Gefahr für ältere Patienten und vor allem für kleine Kinder sein.
 Therapeutische Überdosierung oder häufige akute/intermittierende Vergiftungen können tödlich sein.
Symptome
 bei mäßiger Vergiftung:
 Tinnitus, Hörstörung, Kopfschmerzen, Verwirr. und Verwirrtheit wurden beobachtet. Sie können durch eine Dosiskorrektur kontrolliert werden.
 bei schwerer Vergiftung:
 Fieber, Hyperemesis, Koma, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, respiratorische Insuffizienz, schwere Nierenfunktionsstörungen.

apropos ... NEBENWIRKUNGEN

4.8 Nebenwirkungen:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
 Sehr selten sind schwere/mittlere Blutungen wie z.B. unübliche Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestellter Hypertonie und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.
 Blutungsrisiko (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Purpura usw.) mit verlängerter Blutungsdauer. Diese Wirkung kann 4 bis 6 Tage nach Absetzen der Acetylsalicylsäure anhalten. Bei chirurgischen Eingriffen kann es daher zu einem Blutungsrisiko kommen.
Erkrankungen des Nervensystems:
 Kopfschmerzen, Verwirr., gestörtes Hörvermögen, Ohrenschmerzen (Tinnitus) können Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
 Gastrointestinale Ulzera und Perforationen.
 Bestehende (Hämorrhoiden, Malaria) oder akute gastrointestinale Blutungen, die zu Eisenmangelanämie führen können. Bei höheren Dosierungen treten diese Blutungen häufiger auf.
 Abdominale Schmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen.
Leber- und Gallenerkrankungen:
 Erhöhungen der Transaminasen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
 Hautreaktionen, z.B. Urtikaria.
Erkrankungen des Immunsystems:
 Überempfindlichkeitsreaktionen (Anamnese, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen, Asthma, Quincke Ödeme).
4.9 Überdosierung:
 Vergiftungen können eine Gefahr für ältere Patienten und vor allem für kleine Kinder sein.
 Therapeutische Überdosierung oder häufige akute/intermittierende Vergiftungen können tödlich sein.
Symptome
 bei mäßiger Vergiftung:
 Tinnitus, Hörstörung, Kopfschmerzen, Verwirr. und Verwirrtheit wurden beobachtet. Sie können durch eine Dosiskorrektur kontrolliert werden.
 bei schwerer Vergiftung:
 Fieber, Hyperemesis, Koma, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, respiratorische Insuffizienz, schwere Nierenfunktionsstörungen.



THERAPIE VON MDS

(M.A.Boogaerts, EHA 1998)

THE „MISSIONARY“ APPROACHES for LOW + INTERMED.-I RISK



CYTOKINE THERAPY
DIFFERENTIATION TH.
TARGETED THERAPY
IMMUNOSUPPRESSIVE TH.
LOW DOSE CHEMOTHERAPY

THE „CRUSADER“ TACTICS for INTERMED.-II+HIGH RISK



INTENSIVE TREATMENT
(ICE, FLAG, FLAG-IDA, CLAEQ)
AUTO-PBPCT
ALLO-SCT
MUD - SCT

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ THERAPIE - OPTIONEN :

SUPPORTIVE THERAPIE (TRANSFUS.TH,
EISENCHELATOREN, EPO, GCSF)
IMMUNOSUPPRESSIVA, IMMUN-MODULATOREN
EXPERIMENTELLE THERAPIEN (ANGIOGENESE-
HEMMER, FTI)
CHEMOTHERAPIE, DEMETHYLIERENDE SUBST.
HISTON DEACETYLASE INHIBITOREN (HDAC-I)
STAMMZELL - TRANSPLANTATION

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ TRANSFUSIONSTHERAPIE :

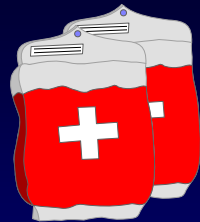
INFEKTIONS-RISIKO
FLÜSSIGKEITSEINLAGERUNG
ALLERGISCHE REAKTIONEN

1 ERY-KONZENTRAT ENTHÄLT
200mg EISEN

45 KONZENTRATE / JAHR -> 9 g FE

FE-ÜBERLADUNG nach 10 - 20 TRANSFUSIONEN

-> SIDEROSE (LEBER, HERZ, ENDOKRINUM)
-> ORGANYSFUNKTION, HERZTOD



THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ THERAPIE MIT EISENCHELATOREN (1) :

DEFEROXAMIN / DFO (**DESFERAL**) seit 1962

20-60 mg/kg/d subcutane Infusion (20-30min 1/2; Urin, Faeces)

NW: lokal, Augen, Wachstumsverz., **Problem: „Non compliance“**

DEFERIPRONE / L1 (**FERRIPROX**)

75 mg/kg/d po (3xtgl) (3-4 h 1/2; Urin)

NW: GI-Trakt, **Agranulozytose**, Arthralgien, Leberenzymerrh.

DEFERASIROX / ICL670 (**EXJADE**)

20-30 mg/kg/d po (1x tgl) (8-16 h 1/2; Faeces)

NW: Kreatininerh., Exanthem, Leberenzymerrh., **Problem: Preis**

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ NEBENWIRKUNGEN VON DEFERASIROX (**EXJADE** ®) :

ÜBELKEIT, ERBRECHEN, DURCHFÄLLE
KOPFSCHMERZEN
HAUTAUSSCHLÄGE
LEBER- bzw. NIERENWERTE-VERÄNDERUNGEN
GENAUES MONITORING !

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ THERAPIE MIT EISENCHELATOREN (3) :

BEI WELCHEN PATIENTEN ? :

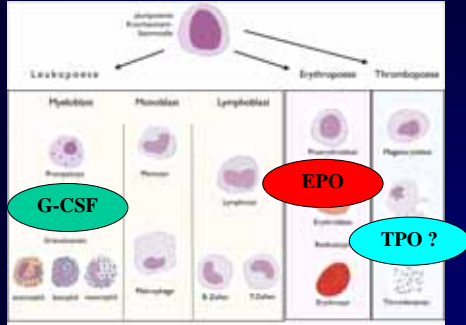
für „low risk“ Pat. (MDS Subtyp, IPSS, Komorbidität)
oder TX-Kandidaten

Beginn wenn Transfusionsbedürftigkeit (> 20-30 U)
zunimmt

Serum Ferritin > 2000ng/ml (ohne Inflammation,
Hepatopathie)

Monitoring Serum-Ferritin

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN mit WACHSTUMSFAKTOREN



THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ THERAPIE MIT WACHSTUMSFAKTOREN : (z.B. ERYTHROPOIETIN, DARBEPOETIN, G-CSF)

EPO - THERAPIE: Beginn 40-60 000 IE /Woche sc
Erhaltung: 30 000 IE /W.
wenn kein Ansprechen (CR,PR,HI) n. 8 Wochen
-> + **G-CSF** 200-300 mcg /W

bei RARS initial EPO+G-CSF

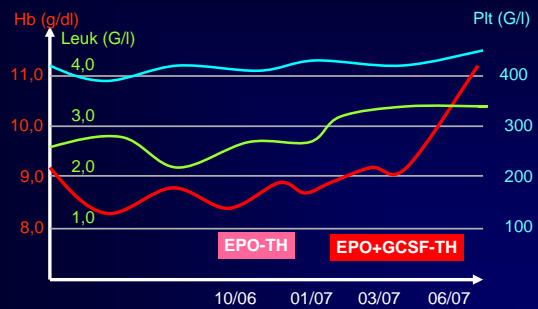
THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ WICHTIGE NEBENWIRKUNGEN VON :

- 1. G-CSF:** KOPF-KNOCHEN-MUSKELSCHMERZEN
ÜBELKEIT, ERBRECHEN
MILZVERGRÖSSERUNG (!)
- 2. EPO:** GRIPPE-ÄHNLICHE SYMPTOME
HYPERTONIE
THROMBOSEN

Pat: M.F.,w, 81j., Dg. Refraktäre Anämie

Anämie seit 03/2000, zunehmende Fatigue-Sy.
KM: 46,XX / EPO-Spiegel: 162 mU/ml



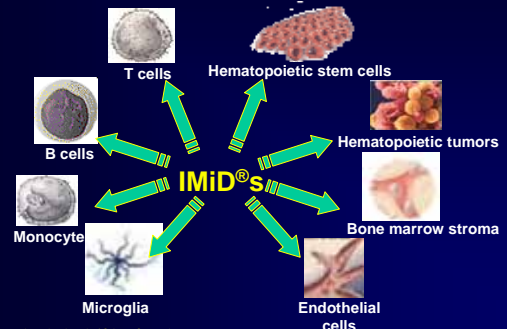
THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ THERAPIE VON PAT. MIT 5q- SYNDROM :



IMiD®s (e.g. Revlimid)

Immunomodulatory Drugs (IMiD®s) are Multi-Functional Agents



THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

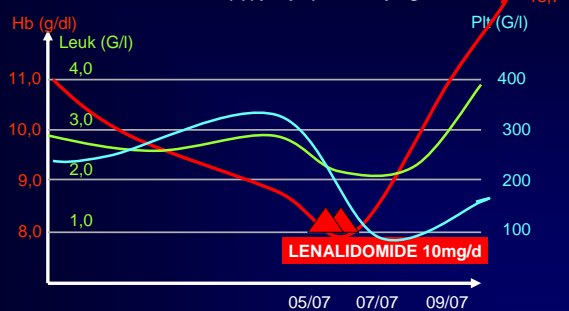
○ NEBENWIRKUNGEN VON LENALIDOMID (REVLIMID®):

BLUTBILDVERÄNDERUNGEN (ZYTOPENIE)
ERBRECHEN, VERSTOPFUNG
MUSKELSCHWÄCHE
HAUTAUSSCHLÄGE
HERZ: QT-VERLÄNGERUNG ua.

THROMBOSEN (bes. mit Cortisonpräparaten) ->
PROPHYLAXE!

Pat: H.M., w, 74j., Dg. Refraktäre Anämie/ 5q- SYNDROM

Anämie seit 11/2000, zunehmender Hb-Abfall, Fatigue-Sy.
KM: 46,XX,del(5)(q13q33) / EPO-Spiegel: 49 mU/ml



THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ ANDERE IMMUNTHERAPIEN :

1. **ANTITHYMOZYTEN-GLOBULIN (ATG)**
FIEBER, SCHWINDEL, SERUMKRANKHEIT
ÜBELKEIT, SCHMERZEN
2. **CYCLOSPORIN (SANDIMMUN®)**
HAUT-HAARVERÄNDERUNGEN
NIERENSCHÄDEN, DEPRESSIONEN, KRÄMPFE
3. **(METHYL) PREDNISOLON**
STAMMFETTSUCHT, DIABETES, HYPERTONIE,
HAUTVERÄND., MAGEN-ULCERA, OEDEME uva.

-> **ALLE MEDIKAMENTE FÖRDERN DIE
INFEKTNEIGUNG!**

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ DEMETHYLIERUNGS-SUBSTANZEN

MDS-Zellen zeigen atyp.DNA-Methylierungsmuster >
Hypermethylierung z.b. für Zellzyklus-Inhibitoren
Induzierung einer Hypomethylation -> Reexpression
inaktivierter Gene

VIDAZA (5-AZACITIDIN) (FDA approved 2004)
75mg/m² sc 7d/Mo

NW: BLUTBILDVERÄNDERUNG (ZYTOPENIE)
ERBRECHEN, DURCHFÄLLE
LOKALE HAUTREAKTIONEN, JUCKREIZ
SCHWINDEL, KOPFSCHMERZEN

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ HOCHDOSIERTE CHEMOTHERAPIE = LEUKÄMIETHERAPIE

+/- STAMMZELL-TRANSPLANTATION

STAMMZELL - TRANSPLANTATION

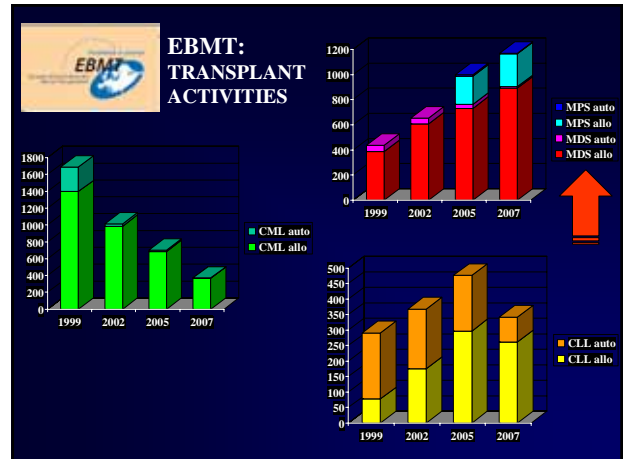


THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ STAMMZELL – TRANSPLANTATION (TX) :

BLUTSTAMMZELL- (KNOCHENMARK) TX
von (HLA-identem) Familien-
bzw. Fremdspender

mit STANDARD- oder dosisreduzierter
(RIC-) KONDITIONIERUNG



TX in MDS: FRAGESTELLUNGEN VOR TX

☞ WELCHE PATIENTEN ?

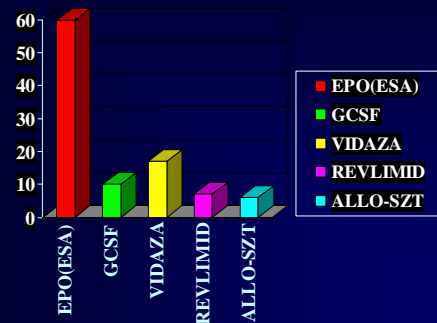
MDS-Subtyp, Progredienz ? Alter, Komorbidität

**MDS-SUBTYP : RAEB I-II, RCMD ,
IPSS: INTERMED.II & HIGH RISK,
KOMPLEXE ZYTOGENETIK**

ev. LOW-RISK MDS (z.B. RA od. IPSS LOW-
INTERMED.I), wenn :

*zunehmende Zytopenie
erhöhter Transfusionsbedarf
Acquisition von Chromosomenanomalien*

THERAPIE von MDS-PATIENTEN : (Umfrage in Frankreich)



919 Pat., ASH 2008 (Nr.2672)

WANDEL DER MDS-THERAPIE (mit der Zeit)



1980 1990 2000 2010 2020 ?

... apropos spezielle nebenwirkungen :



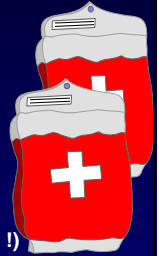
*ein flirt ist wie eine tablette ! niemand kann
die nebenwirkungen genau vorhersagen !*

THERAPIE VON MDS-PATIENTEN

○ TRANSFUSIONSTHERAPIE :

WENN **ERYTHROZYTEN-KONZENTRATE**
NICHT (MEHR) ANGENOMMEN WERDEN
 -> ANTIKÖRPERBESTIMMUNG !

WENN **THROMBOZYTEN-KONZENTRATE**
NICHT (MEHR) ANGENOMMEN WERDEN
 -> HLA-AUSTESTUNG (HLA-KOMPATIBLE !)



THERAPIE-STRATEGIEN IN MDS

RISIKO-EINSCHÄTZUNG (IPSS)
 ALLGEMEINZUSTAND
 ALTER / KOMORBIDITÄT

NIEDRIGES RISIKO
 (kein Tx-Kandidat)

Beobachtung
 Supportive Therapie
Eisenchelatoren

Th. mit Wachstumsf.
EPO +/- GCSF

ev. immunmodul. Th
 ATG + CSA

bei **PROGRESSION**

Lenalidomid, Valproat

NIEDRIGES RISIKO
 (Tx-Kandidat)

HLA-Austestung,
 ev. Beobachtung
 Supportive Therapie

Th. mit Wachstumsf.
EPO +/- GCSF

ev. immunmodul. Th
 ATG + CSA

bei **PROGRESSION**

Demethylierende Subst.

HOHES RISIKO

Tx-Kandidat ?
 HLA-Austestung,

(AML-Induktion)
Allogene (Auto) TX

wenn keine Tx möglich: