

Myelodysplastische Syndrome Biologie & Krankheitsverlauf Therapieoptionen

Michael Pfeilstöcker

III. Medizinische Abteilung
Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
LBI f. Leukämieforschung u. Hämatologie
Hanusch Krankenhaus
Wien



1

Themen Biologie - Krankheitsverlauf

- Was ist MDS ?
- Wer ist von MDS betroffen ?
- Was verursacht MDS ?
- Wie entsteht MDS ?
- Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
- Wie wird die Diagnose gestellt ?
- Welche Untersuchungen sind notwendig ?



2

Themen

- Was ist MDS ?
- Wer wird von MDS betroffen ?
- Was verursacht MDS ?
- Wie entsteht MDS ?
- Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
- Wie wird die Diagnose gestellt ?
- Welche Untersuchungen sind notwendig ?



3

MDS
heterogene Gruppe
erworbener Erkrankungen
der Blutbildung



4

MDS
heterogene Gruppe
erworbener Erkrankungen
der Blutbildung

jeder Patient hat „seine eigene“
spezifische Erkrankung



5

MDS

was haben sie gemeinsam ?



6

MDS

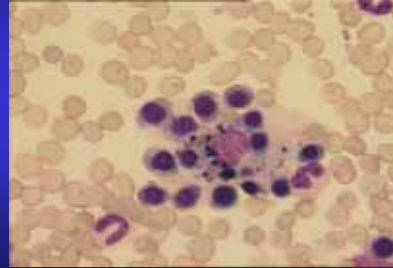
was haben sie gemeinsam ?

typische Dysplasiezeichen in der Morphologie
spezifische genetische Veränderungen



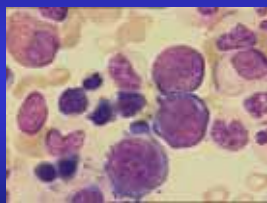
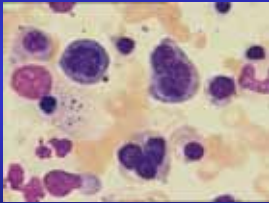
Dysplasiezeichen

Rote Zellreihe:



Dysplasiezeichen

Rote Zellreihe:



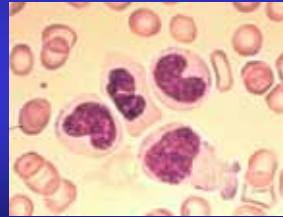
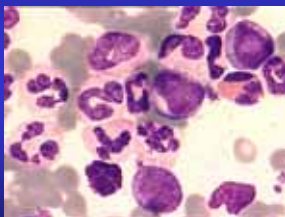
Dysplasiezeichen

Rote Zellreihe - Ringsideroblasten:



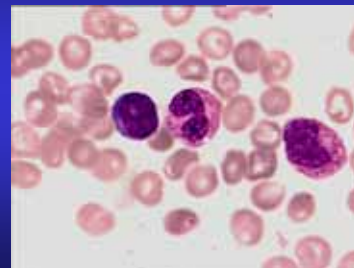
Dysplasiezeichen

Weisse Zellreihe:



Dysplasiezeichen

Weisse Zellreihe - Pseudopelger:



Dysplasiezeichen MDSPatiententag2010

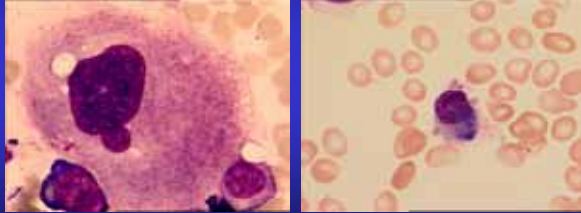
Weisse Zellreihe - Blasten:



13

Dysplasiezeichen MDSPatiententag2010

Blutplättchenbildung:



14

MDSPatiententag2010

Die Folgen :

- verminderte Zellzahlen im Blut (Zytopenien)
- Reifungs- und Funktionsdefekte der Blutzellen
- Risiko der Entwicklung einer akuten Leukämie

15

MDSPatiententag2010

FAB Klassifikation
Bennett et al 1982

Kriterien: Blasten, Ringsideroblasten, monozytäre Anteile

refraktäre Anämie	RA
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	RARS
refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß	RAEB
RAEB in Transformation zur akuten Leukämie	RAEBt
chronisch myelomonozytäre Leukämie	CMML

16

WHO Klassifikation 1999: MDSPatiententag2010
(Harris et al)

Berücksichtigt Zytogenetik und Dysplasie in mehreren Zelllinien

- Refraktäre Zytopenie mit "multilineage" Dysplasie (RCMD)
- Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß RAEB
 - Untergruppen 5-9% Blasten RAEB-I
 - 10-20% Blasten RAEB-II
- 5q- Syndrom

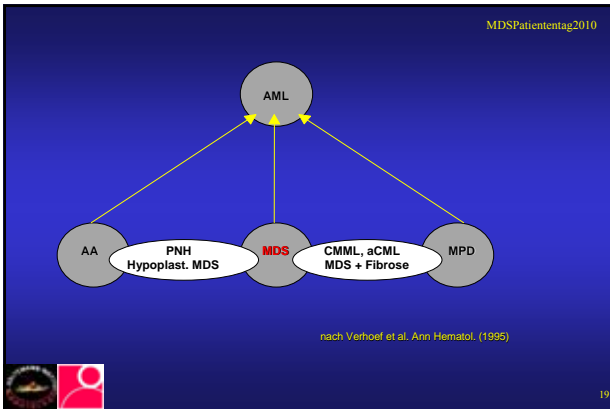
Gruppe MDS/MPN

17

WHO Klassifikation 2008: MDSPatiententag2010
(Swerdlow et al)

- Refraktäre Zytopenie mit „unilineage“ Dysplasie (RCUD)
 - Untergruppen RA, RN, RT
- MDS unklassifiziert wird definiert

18



- MDSPatiententag2010
- ## Themen
- Was ist MDS ?
 - **Wer wird von MDS betroffen ?**
 - Was verursacht MDS ?
 - Wie entsteht MDS ?
 - Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
 - Wie wird die Diagnose gestellt ?
 - Welche Untersuchungen sind notwendig ?
- 20

MDSPatiententag2010

MDS

eine Erkrankung des höheren Alters

Mittleres Alter ca. 70 Jahre
 –80% der Patienten > 60 Jahre

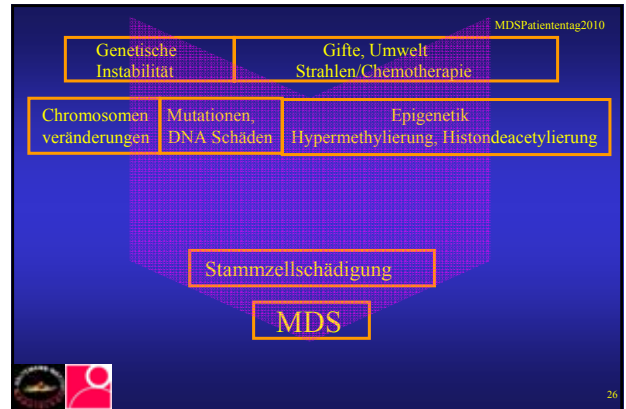
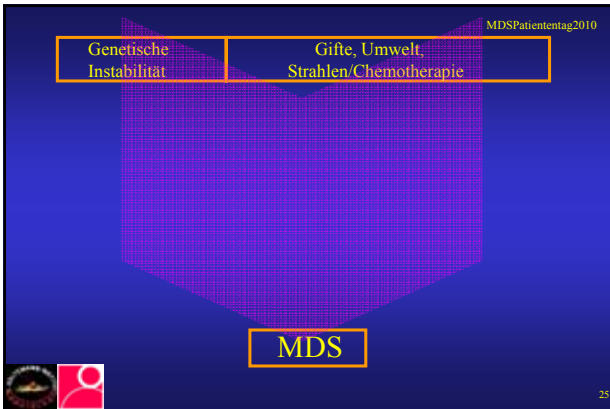
3-6 / 100.000 / Jahr Gesamtbevölkerung
 20-25 / 100.000 / Jahr Bevölkerung >70a

21

- MDSPatiententag2010
- ## Themen
- Was ist MDS ?
 - Wer wird von MDS betroffen ?
 - **Was verursacht MDS ?**
 - Wie entsteht MDS ?
 - Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
 - Wie wird die Diagnose gestellt ?
 - Welche Untersuchungen sind notwendig ?
- 22

- MDSPatiententag2010
- Genetische Prädisposition
 Entgiftungsgene.
 Veränderungen in Genen, die Blutbildung steuern.
 - Umweltfaktoren (Benzol, Nikotinabusus)
 - Zytostatika- bzw. Strahlenexposition
- Primäres MDS - ohne bekannte Vorerkrankung
 Sekundäres MDS - nach Chemo/Strahlentherapie
- 23

- MDSPatiententag2010
- ## Themen
- Was ist MDS ?
 - Wer wird von MDS betroffen ?
 - Was verursacht MDS ?
 - **Wie entsteht MDS ?**
 - Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
 - Wie wird die Diagnose gestellt ?
 - Welche Untersuchungen sind notwendig ?
- 24



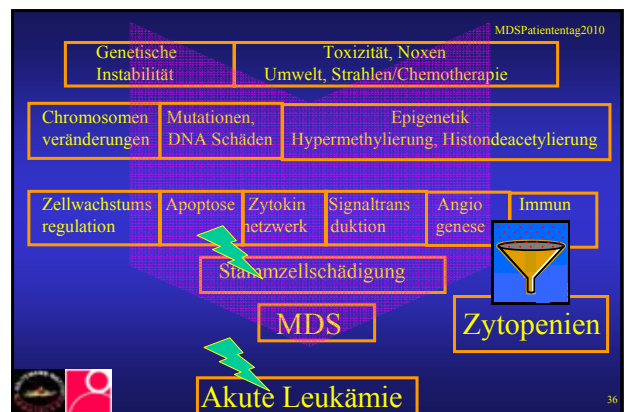
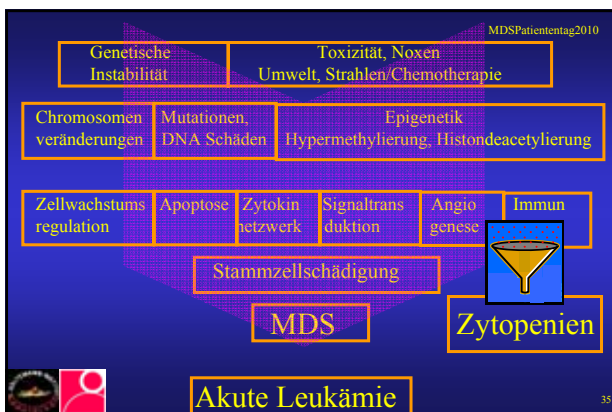
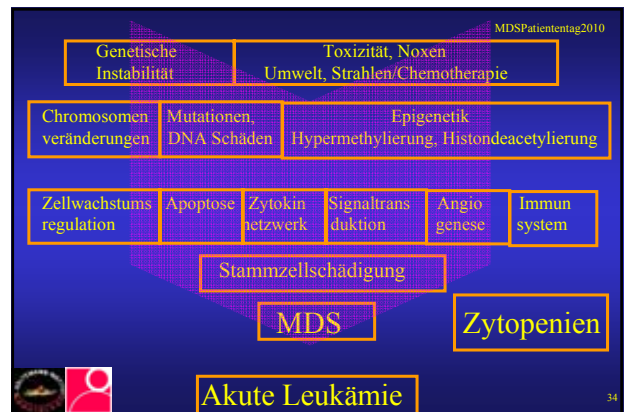
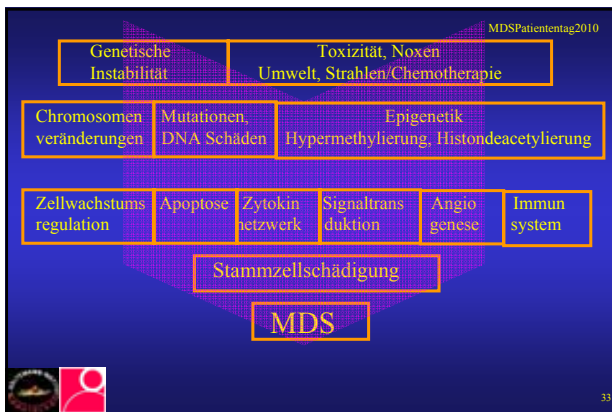
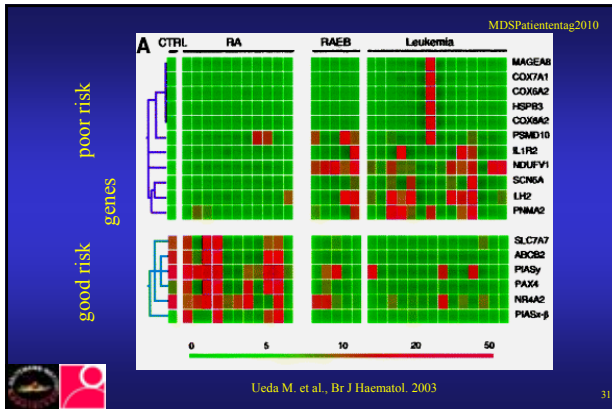
MDSPatiententag2010

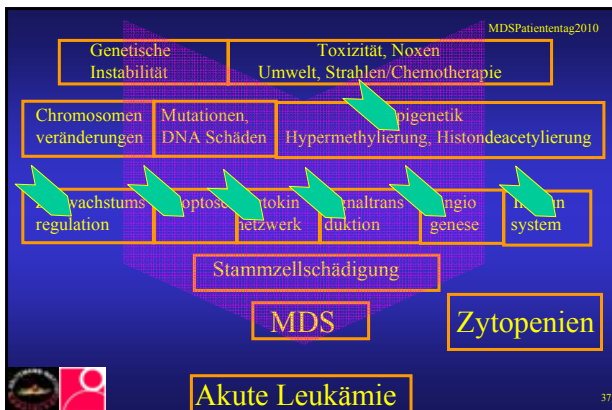
Liste (Auszug) von bei MDS Pat. veränderten Genen

Bcl-2	Überexpression	Apoptose
CSF1R	Mutationen	Zytokinrezeptor
		Tyrosinkinase
FLT3	Mutationen (ITD)	Rezeptortyrosinkinase
KIT	Überexpression	SCF Rezeptor
MDR1	Expression	Multidrugresistance gene
MDM2	Überexpression	p53 Suppressor
MPL	inadequate Expr.	TPO Rezeptor
GCSFR	Punktmutationen	Zytokinrezeptor
NF1	Mutationen/Verlust	hemmt ras
Ras	Mutat./Überexpr.	versch Signaltransduktionswege
Telomerase	erhöhte Aktivität	Telomerstabilität
p53	Mutationen	Zellzyklus

Nach Olney u. LeBeau Cytogenetics and Molecular Biology of MDS 2002

30





- MDSPatiententag2010
- ## Themen
- Was ist MDS ?
 - Wer wird von MDS betroffen ?
 - Was verursacht MDS ?
 - Wie entsteht MDS ?
 - **Welche Symptome kennzeichnen MDS ?**
 - Wie wird die Diagnose gestellt ?
 - Welche Untersuchungen sind notwendig ?
- 38

MDSPatiententag2010

Symptome der Anämie

Hauptsymptom ist die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit

ZENTRALNERVENSYSTEM
allgemeine Müdigkeit, Schwäche, Leistungsabfall, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Depression

HAUT/MUSTRUPFASSE
Blässe von Haut und Schleimhäuten, Niedrige Hauttemperatur

MAGEN/DARMTÖRUNGEN
Appetitverlust, Übelkeit, Durchfall und Verstopfung

HERZ/KREISLAUFSYSTEM
beschleunigter Herzschlag, Herzklopfen, Atemnot bei Belastung

GENTALSYSTEM
Libidoverlust, Ausbleiben der Periode

IRREGULÄR bezeichnet extreme Müdigkeit und Energiemangel, die durch Schlaf nicht behebbar sind.

39

- MDSPatiententag2010
- ## Themen
- Was ist MDS ?
 - Wer wird von MDS betroffen ?
 - Was verursacht MDS ?
 - Wie entsteht MDS ?
 - Welche Symptome kennzeichnen MDS ?
 - **Wie wird die Diagnose gestellt ?**
 - **Welche Untersuchungen sind notwendig ?**
- 40

MDSPatiententag2010

Diagnose:

Klinik:

Krankengeschichte:
Patient berichtet über
Anämiesymptomatik,
Blutungsneigung,
Infektneigung
Schmerzen

Körperliche Untersuchung:
Anämiezeichen, Blutungszeichen, Hinweise auf Infektionen
Vergrößerung von Leber oder Milz (möglich, nicht obligat)

→ **Unspezifisch !!**

41

MDSPatiententag2010

Diagnose:

Labor:

Blutbild: Anämie (hyperchrom, makrozytär - Anisozytose), meist Thrombozytopenie, Leukozytopenie,

Chemie: Harnsäure, LDH (eher gering erhöht), BSG (erhöht)
B12, Folsäure, Eisen, Ferritin (Speichereisen)

Spezielle Blutuntersuchungen: zur Differentialdiagnose und zur Therapieplanung

42

MDSPatiententag2010

Differentialdiagnose:

Neoplasien, Knochenmark - Karzinose
 maligne Lymphome / Haarzelleukämie,
 Immunthrombozytopenie,
 AIDS
 Infektanämie, Tbc
 B12, Folsäuremangel, nutritiv toxisch (Alkohol, Blei)
 Hepathopathie,
 Hypothyreose,
 Hypersplenie
 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
 Aplastische Anämie (bes. bei hypozellulären Formen)
 Fanconi Anämie, kongenitale Dyserythropoese
 toxische KM Schädigung (Antirheumatika)

43

MDSPatiententag2010

Diagnose:

Knochenmarkpunktion:

Zytologie, Morphologie, Zytochemie (Eisenfärbung!),
 Zytogenetik, Molekularbiologie, Histologie

44

MDSPatiententag2010

45

MDSPatiententag2010

Verlauf der MDS Erkrankungen

- Niedrig Risiko MDS
- Hoch Risiko MDS
 - Abschätzung : Prognosefaktoren
 - Wichtig für Therapieplanung
 - Therapieziele
 - Therapiemethode

46

MDSPatiententag2010

Mögliche Prognosefaktoren bei MDS

- ⇒ Klinik: Alter, Geschlecht, vorangegangene Therapie
 Transfusionsbedürftigkeit
- ⇒ Knochenmarksmorphologie
 (Dysplasien, Blastzellanteil, Zellularität, Fibrose, ALIPs)
- ⇒ Klassifikationen (FAB/WHO)
- ⇒ Zellzahlen (Zytopenien), Eosinophile, Basophile
- ⇒ Blutchemie (LDH, ...)
- ⇒ Zytogenetik (Aberrationen, klonale Evolution)
- ⇒ Immunologie (FACS, CD34, CD33, CD13, FAS/Apo)
- ⇒ Molekularbiologie (verschiedenste Parameter
 Genexpressionsprofile, Proteomics)
- ⇒ In vitro Kulturverhalten (CFUs)

47

MDSPatiententag2010

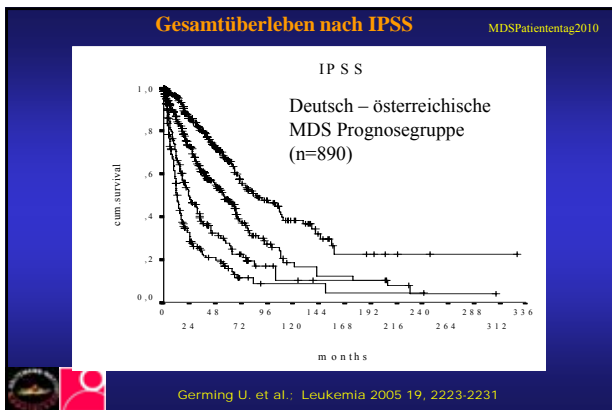
IPSS (International prognostic scoring system)

Punkte	0	0,5	1,0	1,5	2,0
KM Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp	Gut Normal, -y, 5q-, 20q-	Mittel andere	Schlecht Komplex, chr 7		
Anzahl Zytopenien Hb<10, ANC<1500, PLT<100000	0/1	2/3			

Risikogruppen: low 0, int-1 0.5-1.0, int-2 1.5-2.0, high 2.5-3.5 Punkte

Greenberg et al 1997

48



IPSS - caveats: nur „unbehandelte“ Patienten
keine Aussage bezüglich Therapieansprechen
nur für primäre MDS

Fortschritte ? –
W-PSS (WHO Typ, Zytogenetik, Transfusionsbedarf) – Cazzola 2005
IPSS BM-Path – Bennett 2003
IPSS-LDH – Germing 2005
Individualisierter IPSS nach Alter/Geschlecht – Nösslinger 2006 (abstr)
Differenzierte Zytogenetik – Haase 2006 (abstr)

Prognosefaktoren versus prädiktive Faktoren !

50



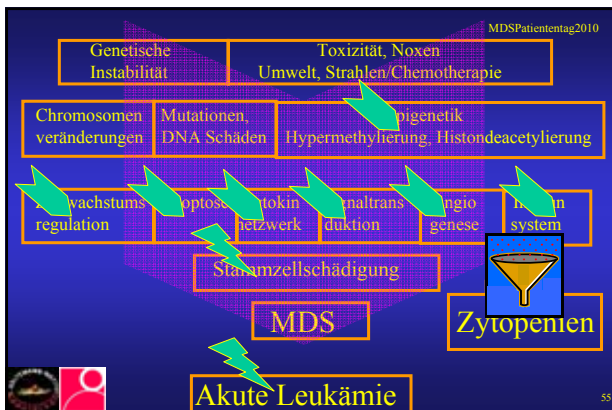
Therapie:

**wen
wann
wie
behandeln???**

52

- Überlegungen vor Therapieentscheidung** MDSPatiententag2010
- Klassifikationen - MDS Subtyp
 - Prognosefaktoren
 - Prognosescores, spontaner Verlauf
 - Prädiktive Faktoren
 - Sagen Therapieerfolg voraus
 - Einfluss der Pathophysiologie
 - Patientenfaktoren
 - Co-Morbidität, Soziale Faktoren, Alter
- 53

- Therapieziele:** MDSPatiententag2010
- ⇒ Verbesserung der Blutbildung
bei Niedrigrisiko MDS
 - ⇒ Verlängerung des Überlebens:
bei Hochrisiko MDS
 - ⇒ Verhinderung des Übergangs in AML
- 54



MDSPatiententag2010

Therapiemöglichkeiten

Supportive Therapie (unterstützende Therapie)
Behandlung und Linderung der Symptome und Folgen der Zytopenien

Aggressive zytoreduktive Therapie
Versuch durch Chemotherapie oder Knochenmarkstransplantation die erkrankten Zellen zu zerstören, Platz schaffen für gesunde Blutbildung

Verbesserung der Blutbildung im Knochenmark
Versuch einer kausalen Therapie

56

MDSPatiententag2010

Therapiemöglichkeiten (1)

Supportive Therapie (unterstützende Therapie)
Behandlung und Linderung der Symptome und Folgen der Zytopenien

57

MDSPatiententag2010

Behandlung der Anämie

- Regelmässige Gabe von Erythrozytenkonzentraten
 - Richtwert ist Hb 8 mg/dl
 - Persönliches Beschwerdebild
 - Andere Erkrankungen
- Gabe von Erythropoetin
 - Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor für rote Blutzellen (im Organismus von der Niere produziert)




58

MDSPatiententag2010

Erythrozytensubstitution



- Plus
 - Rasche Wirkung
 - Immer Wirksam
- Minus
 - an das Krankenhaus gebunden (zeitaufwändig)
 - beschränkte Wirkungsdauer
 - Gefahr der Eisenüberladung

59

MDSPatiententag2010

Durch Transfusion entsteht Eisenüberladung

- Gabe von Eisenchelatoren
 - Medikamente die helfen, das überschüssige Eisen aus dem Körper zu eliminieren
- Medikamente
 - Deferoxamin (Desferal®) als Infusion (vorzugsweise Dauerinfusion)
 - Deferasirox (Exjade®) zum Schlucken

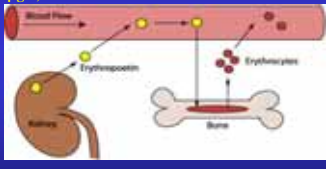



60

Therapie mit Erythropoetin

MDSPatiententag2010

- Erythropoetin alpha oder beta (Erypo®, Neorecormon®)
 - bis zu 10.000 U/d;
 - (+/- G-CSF 300 µg/d)
- Darbepoetin alpha (Aranesp®)
 - bis 300 µg 1 mal pro Woche

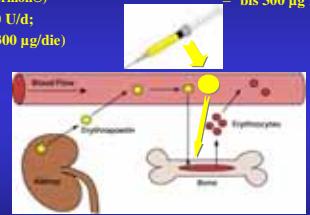


61

Therapie mit Erythropoetin

MDSPatiententag2010

- Erythropoetin alpha oder beta (Erypo®, Neorecormon®)
 - bis zu 10.000 U/d;
 - (+/- G-CSF 300 µg/die)
- Darbepoetin alpha (Aranesp®)
 - bis 300 µg 1 mal pro Woche



62

Therapie mit Erythropoetin

MDSPatiententag2010

Epo – prädiktive Faktoren

Serum Epo	Punkte	Transfusionen	Punkte	Score	Response
<500 U/l	0	< 2U/mo	0	0	74 %
≥500 U/l	1	≥ 2 U/mo	1	1	23 %
				2	7 %

- Bei fehlendem Ansprechen nach 6-12 Wochen ENDE der Therapie !

63

Supportive Therapie: Thrombozytopenie

MDSPatiententag2010

- Bei Blutungsneigung Gabe von Thrombozytenkonzentraten
- Medikamente mit ähnlicher Wirkung wie Erythropoietin auf Erythrozyten für Thrombozytopenie in Erprobung
 - Romiplostim (Nplate)
 - Eltrombopag (Revolade)



64

Supportive Therapie: Leukopenie

MDSPatiententag2010



Granulozyten bekämpfen Bakterien, die in den Körper gelangen

65

Supportive Therapie: Leukopenie

MDSPatiententag2010

Bei Fieber und Infekten

- antibiotische Therapie
- Gabe von G-CSF (Wachstumsfaktor für weiße Blutzellen)



66

Therapiemöglichkeiten (2)

MDSPatiententag2010

Aggressive zytoreduktive Therapie

Versuch durch Chemotherapie oder Knochenmarkstransplantation die erkrankten Zellen zu zerstören, Platz schaffen für gesunde Blutbildung

Allogene Stammzelltransplantation:

dauerhafte immunologische Kontrolle der Erkrankung



67

Aggressive zytoreduktive Therapie

MDSPatiententag2010

- Chemotherapie wie bei akuter Leukämie
 - für Hochrisikopatienten ?
 - Erlaubt das (biologische) Alter und der AZ des Patienten eine aggressive Therapie ?
 - Ist die Therapie angesichts des Verlaufes sinnvoll ?
- Stammzelltransplantation (allogen)
 - Derzeit einzige Chance auf Heilung
 - Hohe therapiebezogene Mortalität
 - Mit reduzierter Intensität ? – Rückfallrisiko ?



68

Palliative Therapie mit Chemotherapie bei Leukozytose

MDSPatiententag2010

- Es gibt Krankheitsphasen (vor allem bei CMML) in denen die weissen Blutzellen ansteigen
- Reduktion der Zellen mit Hydroxyurea (Litalir) oder niedrig (oder mittelhoch) dosierter Chemotherapie



69

Therapiemöglichkeiten (3)

MDSPatiententag2010

Verbesserung der Blutbildung im Knochenmark

Versuch einer kausalen Therapie



70

- Immunmodulatorische Therapie
 - Thalidomid, Lenalidomid
- Epigenetische Therapien
 - Azanukleoside: 5-Azacytidin
 - Histondeacetylasehemmer



71

Immunmodulatorische Therapie

MDSPatiententag2010

- Thalidomid:
 - Hemmt das Gefäßwachstum
 - Blutbildverbesserung bei 30-50% der Patienten
 - Genauer Wirkungsmechanismus beim MDS unbekannt
 - ABER NEBENWIRKUNGEN ! (Müdigkeit, Verstopfung, Taubheitsgefühl an Händen und Füßen, Venenverschlüsse)



72

MDSPatiententag2010

Immunmodulatorische Therapie

- Lenalidomid (Revlimid®)
 - Bei Patienten mit 5q- (Veränderung der Zytogenetik) gutes Ansprechen
 - Keine Nebenwirkungen wie Thalidomid
 - ABER Verminderung der Thrombozyten und Leukozyten
 - Mögliche Erfolge:
 - Normalisierung des Blutbilds
 - Transfusionsunabhängigkeit
 - Zytogenetische Remission



73

MDSPatiententag2010


- Immunmodulatorische Therapie
 - Thalidomid, Lenalidomid
- Epigenetische Therapien
 - Azanukleoside: 5-Azacytidin
 - Histondeacetylasehemmer




74

MDSPatiententag2010

Gleicher Genotyp, unterschiedlicher Phänotyp



Genom gleich, unterschiedliches Epigenom



75

MDSPatiententag2010

Gleicher Genotyp, unterschiedlicher Phänotyp



Genom gleich, unterschiedliches Epigenom



76

MDSPatiententag2010

Gleicher Genotyp, unterschiedlicher Phänotyp

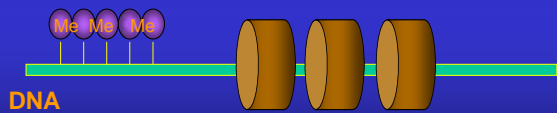


Genom ähnlich, unterschiedliches Epigenom




77

MDSPatiententag2010



DNA




78

MDSPatiententag2010

Demethylierende Substanzen

- 5-Azacitidin (Vidaza)
 - Kann unter die Haut gespritzt werden
 - Ansprechen zumeist erst nach 3-6 Zyklen
 - Verbesserung der Blutbildung
 - Überlebensvorteil
- Decitabine
 - muss in die Vene gespritzt werden, keine Zulassung,
- können vorübergehend wie Chemotherapie zu einer Verminderung von Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten führen



79

MDSPatiententag2010

HDAC Inhibitoren


- Valproinsäure
 - Gegen Epilepsie wirksam
 - Auch bei MDS geprüft – wirksam aber Nebenwirkungen
- Neue Substanzen in Entwicklung
 - Vorinostat (bei Lymphomen in Verwendung)
 - Viele weitere
- Kombinationen




80

MDSPatiententag2010

Neue Substanzen



Die Pipelines sind voll !!!



81

MDSPatiententag2010

MDS - Zukunft

- **Biologische Klassifikation**
biologische Prognoseparameter
Identifikation von Patienten, die von spezifischer Therapie profitieren
- **Therapieziele:**
nicht nur symptomatische Therapie sondern:
Krankheitsprozess auf Stammzellniveau erfassen,
AML Übergang verhindern/ nachhaltig zu verzögern
Überleben verlängern



82

MDSPatiententag2010

Algorithmus zur Therapie des Niedrig-Risiko MDS (IPSS Low-grade und Intermediate I)


Anämie, Granulopenie, Thrombopenie

Supportive Therapie inklusive der Eisenchelation!

```

  graph TD
    A[Anämie, Granulopenie, Thrombopenie] --> B[Supportive Therapie inklusive der Eisenchelation!]
    B --> C{Dell(5q) isoliert oder mit anderen Aberration}
    B --> D{EPO < und/oder niedriger Transfusionsbedarf}
    B --> E{EPO > und/oder hoher Transfusionsbedarf}
    C --> F[Lenalidomid]
    D --> G[ESA ± G-CSF]
    E --> H[Valproinsäure]
    E --> I[Klin. Studie]
    E --> J[Azanukleosid ?]
    H --> K[ATG/CSA]
    I --> K
    J --> K
    K --> L{Hypoplast MDS HLA-DR15+}
  
```

R. Stauder et al Wien Klin Wochenschr 2008, 120: 523-537



83

MDSPatiententag2010


Algorithmus zur Therapie des Hochrisiko-MDS (IPSS Intermediate II und High grade)

Intensive Therapie möglich

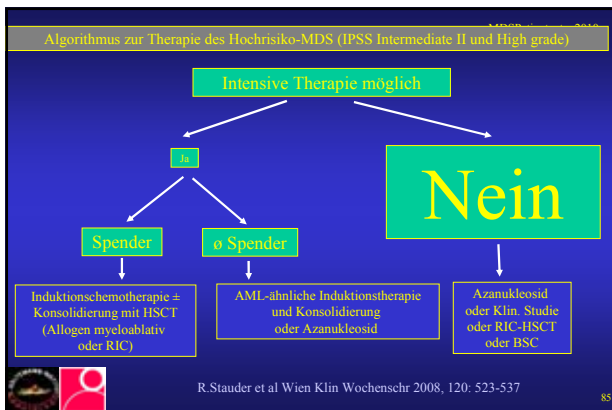
```

  graph TD
    A[Intensive Therapie möglich] --> B{Ja}
    A --> C{Nein}
    B --> D{Spender}
    B --> E{ø Spender}
    D --> F[Induktionstherapie = Konsolidierung mit HSCT (Allogen myeloablativ oder RIC)]
    E --> G[AML-ähnliche Induktionstherapie und Konsolidierung oder Azanukleosid]
    C --> H[Azanukleosid oder Klin. Studie oder RIC-HSCT oder BSC]
  
```

R. Stauder et al Wien Klin Wochenschr 2008, 120: 523-537



84



MDSPatiententag2010

Überlegungen vor Therapieentscheidung

- Klassifikationen - MDS Subtyp
- Prognosefaktoren
- Prädiktive Faktoren
- Patientenfaktoren
- Therapieziele
- Wünsche des Patienten

Eine gemeinsame Entscheidung !!

