

Kölner Hämatologie-Kurs 2010 Teil II:
Aktuelle Therapie hämatologischer Erkrankungen

Aktuelle Therapie des MDS. Wo stehen wir 2010?

Wolf-Karsten Hofmann

III. Medizinische Klinik, Hämatologie und Onkologie
Universitätsmedizin Mannheim



Ist MDS gleich MDS?

Patient 1:

Hb: 6,2 g/dl
Leuko: 2,2 /nl
Thrombo: 145 /nl

65 Jahre
Keine Begleiterkrank.
Nach 18 Monaten: AML

Zytogenetik: 46XY

Molekular: BCR-ABL-
JAK (V617F)-
TET2-

Patient 2:

Hb: 6,9 g/dl
Leuko: 2,9 /nl
Thrombo: 187 /nl

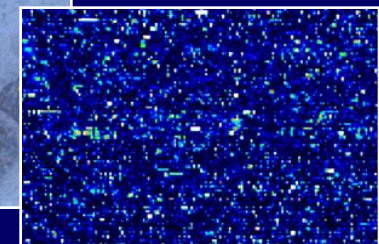
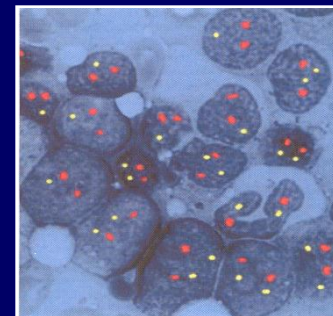
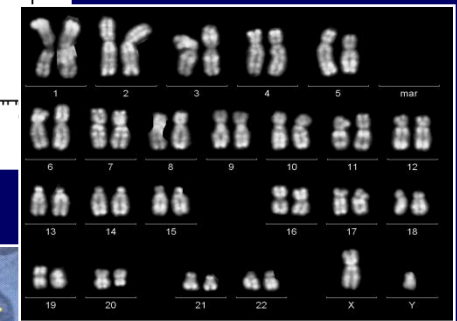
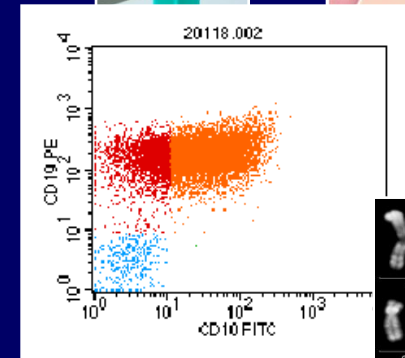
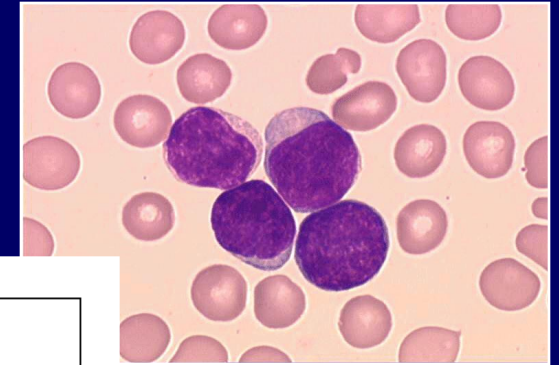
63 Jahre
KHK
Nach 11 Jahren: RA

Zytogenetik: 46XY

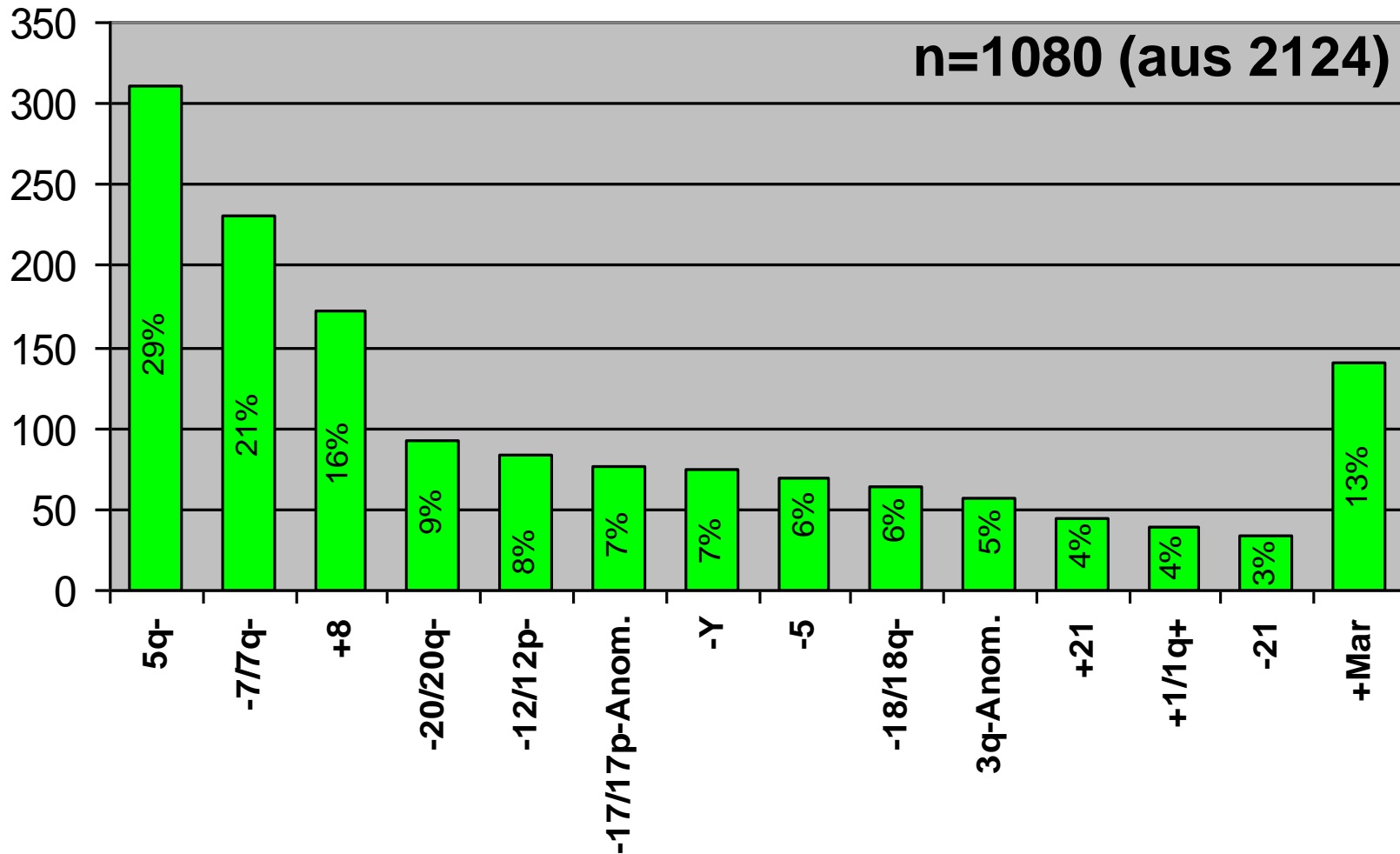
Molekular: BCR-ABL-
JAK (V617F)-
TET2+

MDS-Diagnostik 2010

- Klinik
- Morphologie
 - Peripheres Blut, Knochenmark
 - ⇒ Klassifikation (FAB, WHO)
- Immunphänotypisierung
- Zytogenetik/Molekularbiologie
 - Klassische Chromosomenanalyse
 - Nachweis MDS-spezifischer Veränderungen (FISH, PCR?)
 - ⇒ Risiko (IPSS)
- Array-basierte Methoden



Zytogenetik beim MDS



MDS - Klassifikation

- **French-American-British (FAB)**
- **World Health Organization (WHO)**
- **International Prognostic Scoring System (IPSS)**
- **WHO adapted Scoring System (WPSS)**

Therapiestrategien beim MDS

MDS-Risiko

- Eisenchelation
- Immunsuppressive Therapie
- Hämatopoetische Wachstumsfaktoren
 - Erythropoetin (\pm G-CSF)
 - Romiplostim
- Immunmodulatorische Substanzen
 - Lenalidomid
 - Thalidomid
- Demethylierende Substanzen
 - 5-Aza-Cytidin
 - Decitabin
- Differenzierungsinduzierende Substanzen
 - HDAC-Inhibitoren
 - Farnesyltransferase-Inhibitoren
 - Temsirolimus

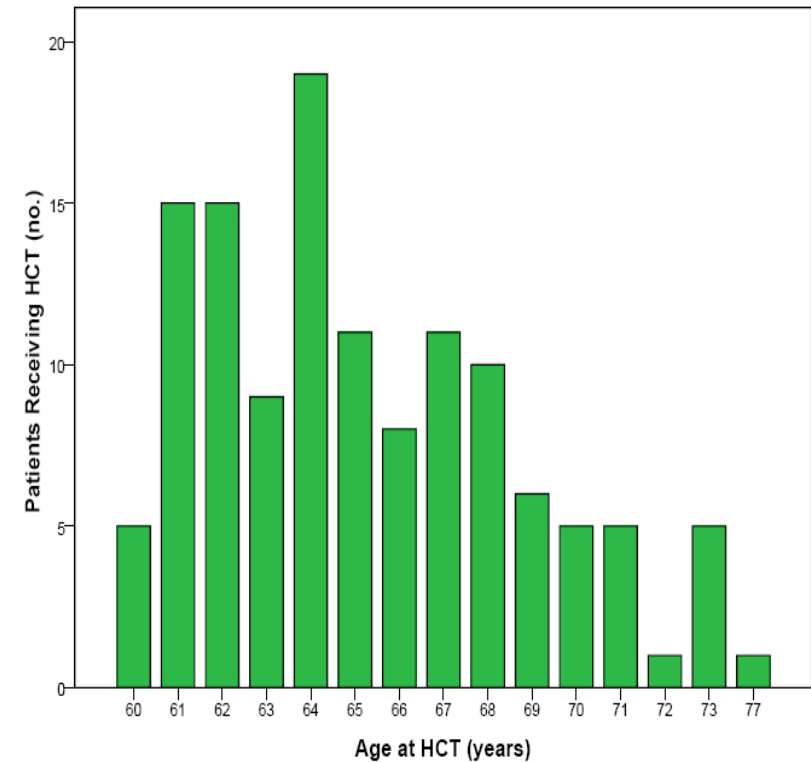
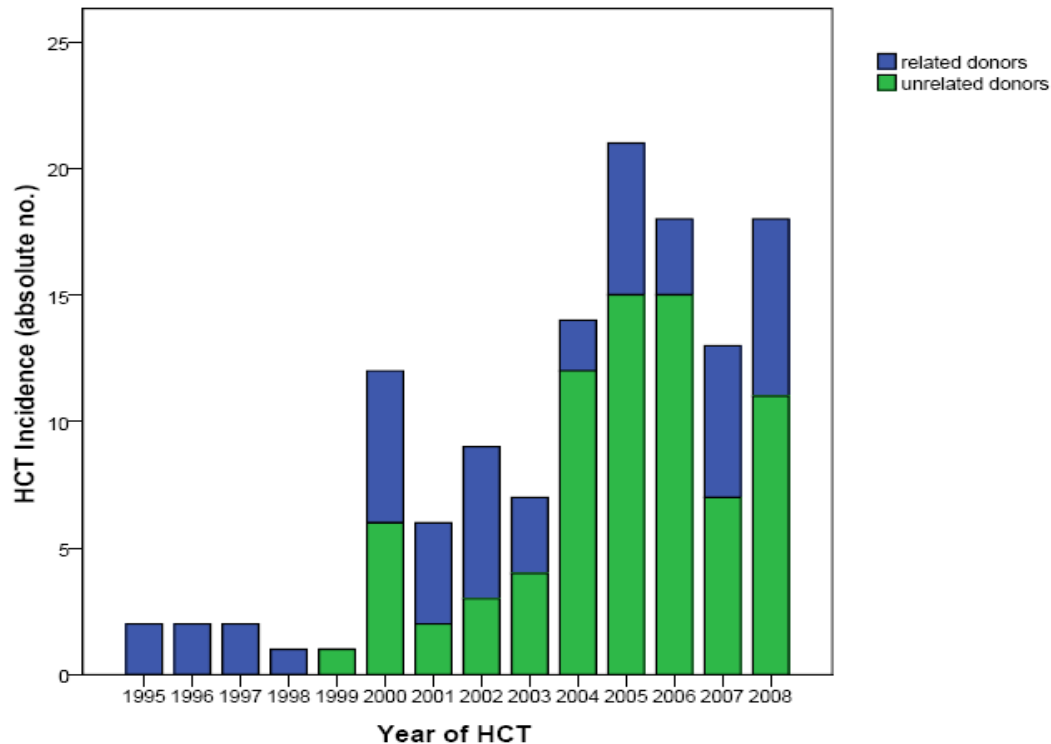
Stammzelltransplantation

- Einziger kurativer Therapieansatz
 - Überleben: 40 %
 - transplantationsassoziierte Mortalität: 20-40 %
 - Therapieergebnisse stark altersabhängig
 - Risikoadaptierte Indikationsstellung unbedingt erforderlich
- Prognostisch günstig für allogene Transplantation
 - <50 Jahre alt
 - HLA-identer Geschwisterspender
 - guter klinischer Zustand (WHO 0-1)
 - kurze Krankheitsgeschichte
- „Mini“-Transplantation (dosisreduzierte Konditionierung)
 - „Graft versus Leukemia“ Effekt

#596: Allo PBSCT beim MDS (1)

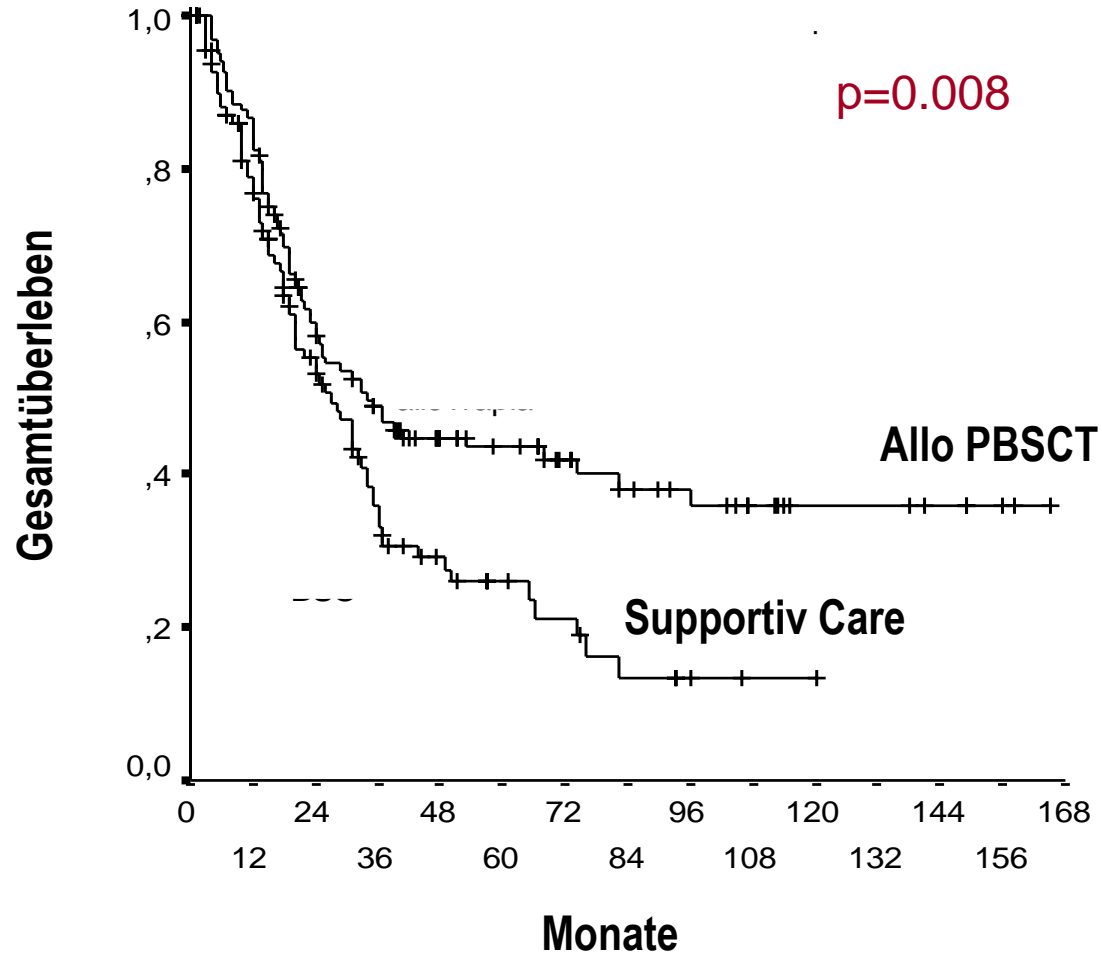
Uwe Platzbecker et al.

- n=126 MDS pts allo Tx 1995-2008
- median age 65 years [range 60-77]



#596: Allo PBSCT beim MDS (2)

Uwe Platzbecker et al.



MDS - Supportive Therapie

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik
- Transfusion von Thrombozyten nur bei Blutungszeichen

KEINE PROPHYLAKTISCHEN THROMBOZYTENGABEN

- frühzeitige Antibiotikatherapie bei Infektionen
- Behandlung von Begleiterkrankungen
 - Herzinsuffizienz
 - COPD

Analyse der Lebensqualität bei MDS-Patienten

Symptom	Current MDS diagnosis									Total (N=1000)
	Missing (N=30)	RA (N=47)	RARS (N=40)	RCMD (N=20)	RAEB (N=53)	5q- syndrome (N=37)	Unclassifiable MDS (N=108)	CMML (N=11)	AML or RAEB-t (N=13)	
Bone pain										
No	18 (67%)	30 (63.8%)	28 (70%)	10 (50%)	32 (60.4%)	24 (64.9%)	66 (61.1%)	6 (54.5%)	0 (0%)	128 (12.8%)
Yes	12 (33%)	17 (36.2%)	12 (30%)	10 (50%)	21 (39.6%)	13 (35.1%)	42 (38.9%)	5 (45.5%)	13 (100%)	128 (38.9%)
Excessive Fatigue										
No	7 (23%)	6 (12.8%)	2 (5%)	2 (10%)	6 (11.3%)	4 (10.8%)	11 (10.2%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (9.7%)
Yes	23 (77%)	41 (87.2%)	38 (95%)	18 (90%)	47 (88.7%)	33 (89.2%)	97 (89.8%)	13 (100%)	13 (100%)	297 (90.3%)
Fever										
No	22 (73%)	42 (89.4%)	35 (87.5%)	13 (65%)	35 (66%)	28 (75.7%)	71 (65.3%)	7 (63.6%)	5 (38.5%)	235 (71.4%)
Yes	8 (27%)	5 (10.6%)	5 (12.5%)	7 (35%)	18 (34%)	9 (24.3%)	4 (36.4%)	8 (61.5%)	8 (61.5%)	94 (28.6%)
Night sweats										
No	21 (70%)	34 (72.3%)	20 (50%)	8 (40%)	27 (50.9%)	21 (56.8%)	58 (53.7%)	7 (63.6%)	7 (53.8%)	184 (55.9%)
Yes	9 (30%)	13 (27.7%)	20 (50%)	12 (60%)	26 (49.1%)	16 (43.2%)	50 (46.3%)	4 (36.4%)	6 (46.2%)	145 (44.1%)
Undesired weight loss										
No	21 (70%)	35 (74.5%)	30 (75%)	16 (80%)	41 (77.4%)	34 (91.9%)	71 (65.7%)	7 (63.6%)	7 (53.8%)	248 (75.4%)
Yes	9 (30%)	12 (25.5%)	10 (25%)	4 (20%)	12 (22.6%)	3 (8.1%)	37 (34.3%)	4 (36.4%)	6 (46.2%)	81 (24.6%)
Skin rash										
No	24 (77%)	37 (78.7%)	27 (67.5%)	16 (80%)	40 (75.5%)	28 (75.7%)	78 (72.2%)	6 (54.5%)	9 (69.2%)	245 (74.5%)
Yes	7 (23%)	10 (21.3%)	13 (32.5%)	4 (20%)	13 (24.5%)	9 (24.3%)	30 (27.8%)	5 (45.5%)	4 (30.8%)	84 (25.5%)
Excess infections										
No	15 (50%)	41 (87.2%)	36 (90%)	15 (75%)	40 (75.5%)	30 (81.1%)	87 (80.6%)	6 (54.5%)	9 (69.2%)	264 (80.2%)
Yes	15 (50%)	6 (12.8%)	4 (10%)	5 (25%)	13 (24.5%)	7 (18.9%)	21 (19.4%)	5 (45.5%)	4 (30.8%)	65 (19.8%)
Bleeding or bruising										
No	15 (50%)	20 (42.6%)	24 (60%)	9 (45%)	18 (34%)	21 (56.8%)	48 (44.4%)	3 (27.3%)	3 (23.1%)	146 (44.4%)
Yes	15 (50%)	27 (57.4%)	16 (40%)	11 (55%)	35 (66%)	16 (43.2%)	60 (55.6%)	8 (72.7%)	10 (76.9%)	183 (55.6%)

Lebensqualität beim MDS = Leistungsfähigkeit

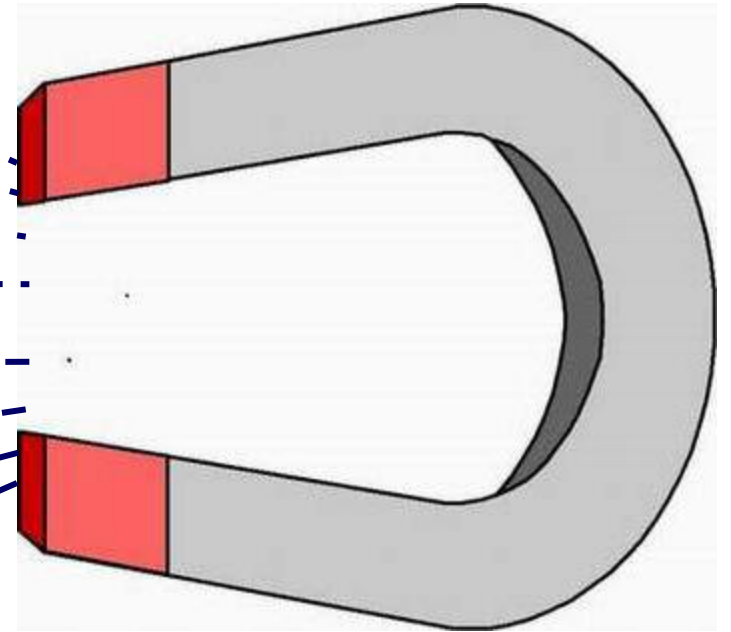
Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten

- 70 % der Patienten werden transfusionsbedürftig
- Intervall der EK-Gabe: 2-16 Wochen \Rightarrow 8-52 EK's pro Jahr
- Zufuhr von Eisen pro Jahr beim polytransfunden Patienten: bis zu 13.000 mg (**13 Gramm**)
- Verlust von Eisen pro Jahr: 400-500 mg



Erythrozyten und Eisen

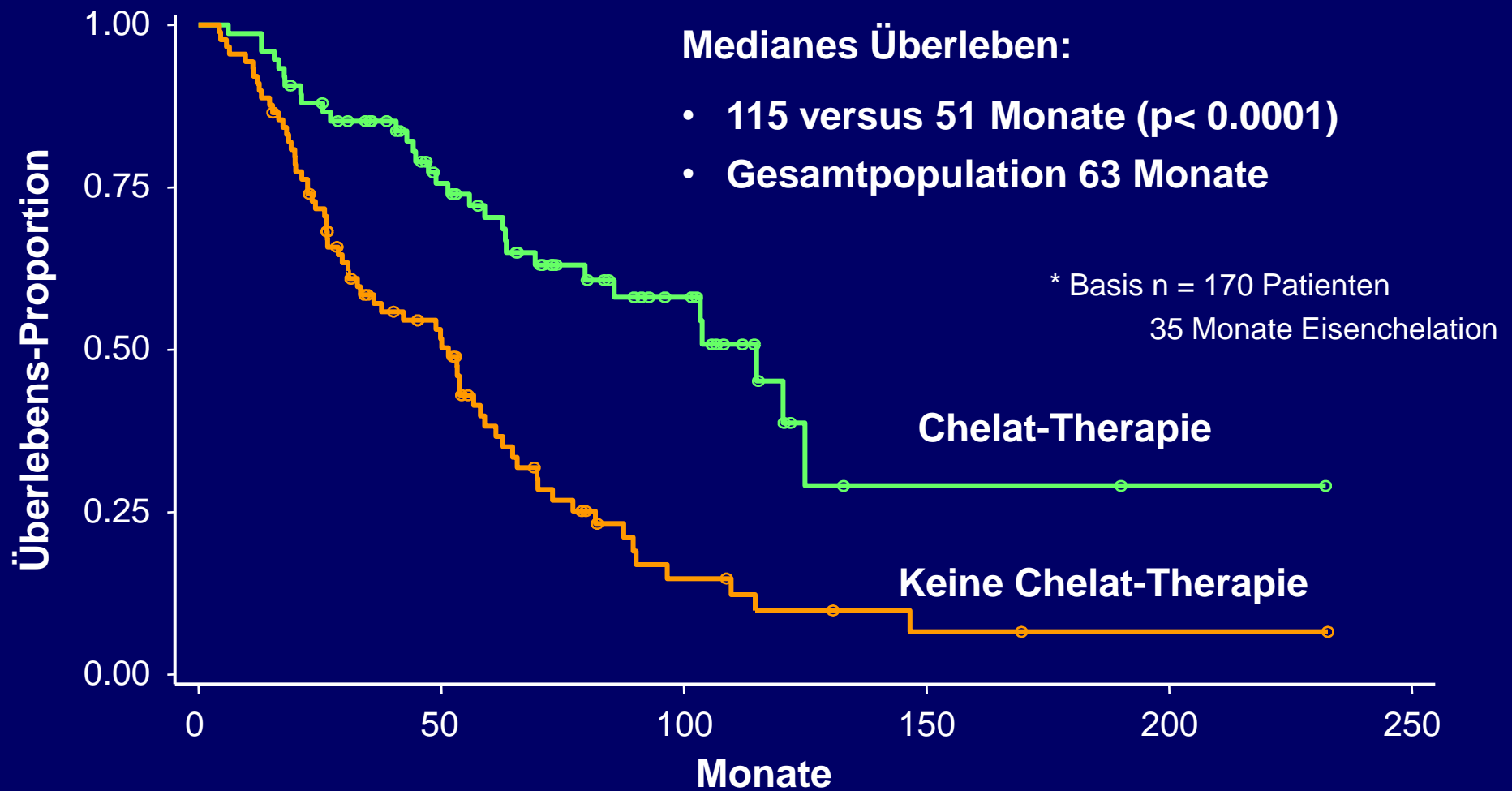
- $24-30 \times 10^{12}$ Erythrozyten
- Erythropoese: Erneuerung von 1 % der Erythrozyten pro Tag (3×10^6 Erys pro Sekunde)
- Physiologischer Eisenverlust pro Tag: 0,5-1,3 mg (abgeschilferte Epithelien, Galle, Schweißdrüsen)
- Verlust durch Menstruation: 15 mg (30 ml Blut)



Diagnostik der Eisenüberladung

	Ferritin	Biopsie	MRT	SQUID
Vorteile	nicht invasiv Monitoring Kostengünstig	validierte Referenzmethode direkte Bestimmung	nicht invasiv gesamtes Organ Monitoring	nicht invasiv repetitive Messung möglich
Nachteile	Einfluß anderer Faktoren indirekte Bestimmung des Gesamtkörper-eisens	Invasiv möglicherweise nicht repräsentativ engmaschiges Monitoring kaum möglich	technische Ausstattung indirekte Bestimmung des Gesamtkörper-Eisens	technische Ausstattung indirekte Bestimmung des Gesamtkörper-Eisens hohe Kosten

Eisenchelation beim MDS – Überlebensvorteil?



Eisenchelation beim MDS - Leitlinie

- Indikationen für eine Chelat-Therapie:
 - Ferritinspiegel > 1000 ng/ml
 - Transfusionsfrequenz von 2 EK's/Monat über mind. 1 Jahr
 - Kein Ansprechen oder Unmöglichkeit der primären Therapie
 - Patienten mit bevorstehender Transplantation
 - Frühe Chelation bei Patienten mit beeinträchtigter Organfunktion
- Keine Chelation bei Patienten mit Lebenserwartung < 1 Jahr
- Das Monitoring sollte regelmäßig erfolgen
- Bestimmung des Ferritinspiegels alle 3 Monate und/oder Untersuchung der Organfunktionen nach Ermessen des Arztes



Eisenchelatoren

Property	Deferoxamine	Deferiprone	ICL670
Chelator:iron binding	1:1	3:1	2:1
Usual dose (mg/kg/day)	25–40	75	20–30
Route of administration	Subcutaneous, intravenous (8-12 hours, 5 days/week)	Oral, 2-3 times daily	Oral, once daily
Half-life	20–30 minutes	3–4 hours	12–16 hours
Excretion	Urinary, fecal	Urinary	Fecal
Adverse effects	Local reactions, ophthalmologic, auditory, bone abnormalities, pulmonary, allergic and neurologic reactions	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/ neutropenia, arthralgia, liver enzyme elevations	Gastrointestinal disturbances, rash

Praktische Durchführung der ECT bei MDS-Patienten

Wann sollte der Eisenstatus bestimmt werden?

Bei Diagnose des MDS und in regelmäßigen Abständen in Abhängigkeit von Transfusionsrate

Welche diagnostischen Methoden sollten Verwendung finden?

Serum-Ferritin

Transferrin-Sättigung

Leber-MRI

Wie oft sollte ein Monitoring bei Eisenüberladung erfolgen?

Mindestens alle 3 Monate bei transfusionspflichtigen Patienten

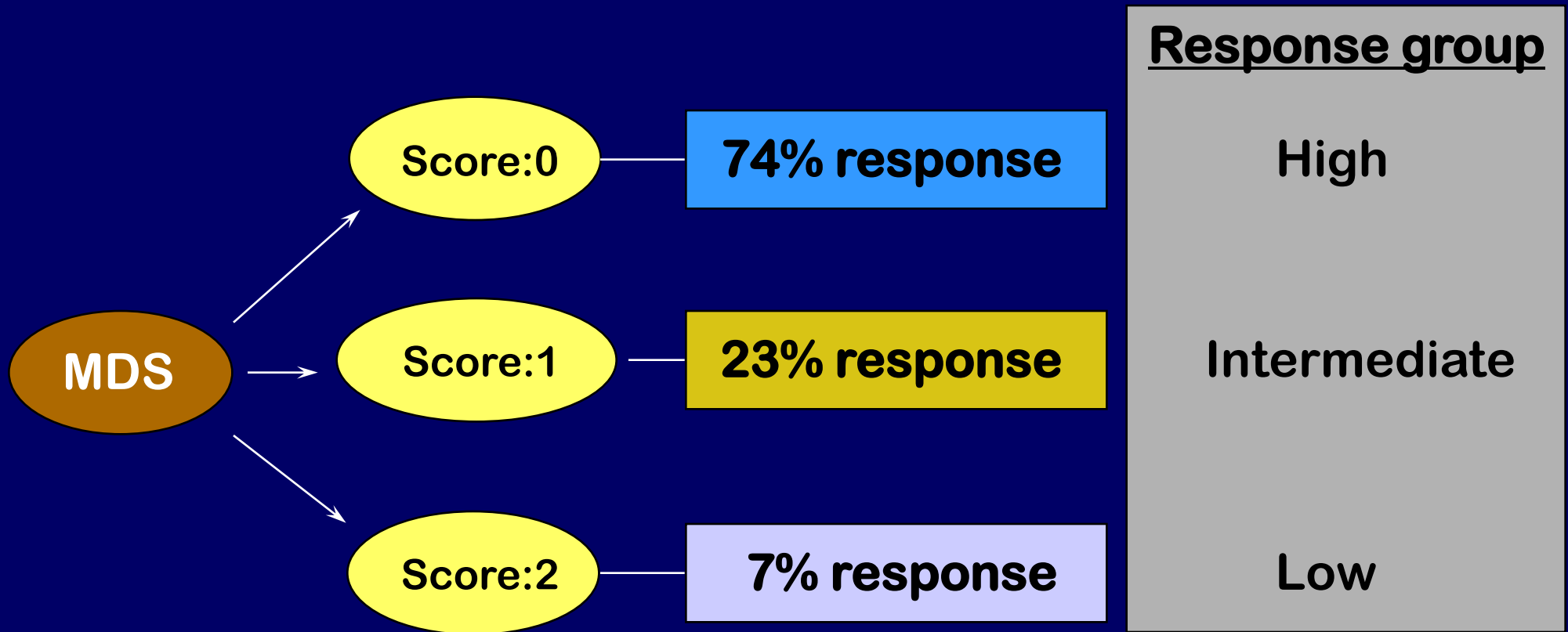
Wann sollte eine Eisenchelationstherapie in Erwägung gezogen werden?

Bei Serum-Ferritin-Spiegel von 1000–2000 ng/ml, in Abhängigkeit von der Transfusionsrate

Über welchen Zeitraum sollte eine Eisenchelation erfolgen?

So lang wie Transfusionsbedürftigkeit besteht und/oder klinische Zeichen einer Eisenüberladung vorhanden sind

Erythropoetin beim MDS



<u>Scores:</u> Serum EPO	<500	0
(U/L)	>500	1
RBC transfusion need	<2 U/mo.	0
	≥2 U/mo.	1

#2765: AMG531 (Romiplostim) bei MDS (1)

Pierre Fenaux et al.

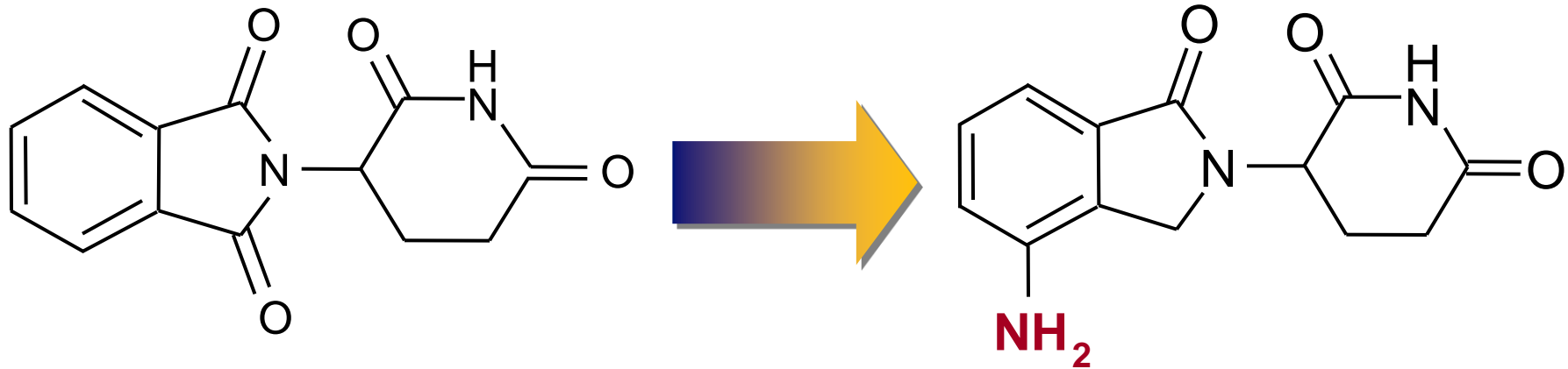
- Thrombozytopenie bei 40 % der MDS-Patienten
- Klinisch relevant (<20 /nl) bei 10 % der Niedrig-Risiko-Patienten
- 28 Patienten mit MDS
- 25 Patienten mit IPSS Low/Int-1
- 64 % der Studien-Patienten mit signifikanten Blutungszeichen
- Dosis: 250 μ g bis 1500 μ g AMG531 wöchentlich bzw. 2-wöchentlich
- Endpunkte: Inzidenz der Blutungsereignisse bzw. Ansprechen nach IWG2006

#2765: AMG531 (Romiplostim) bei MDS (2)

Pierre Fenaux et al.

- Thrombozytenwert (Median):
 - Baseline: 31 /nl
 - Nach 4 Wochen: ≥ 50 /nl
- Dauer des Anstieges: 30 Wochen (Median)
- Bei 54 % der Patienten Anstieg der Thrombozyten innerhalb von 3 Wochen
- 18 Patienten (64 %) hatten ≥ 1 Blutungsereignis
- 6 Patienten (21 %) hatten ≥ 1 schwerwiegendes Blutungsereignis
- 8 Patienten (29 %) erhielten Thrombozytenkonzentrate

Wirksamkeit von Lenalidomide



Thalidomide

Lenalidomide

Lenalidomide versus Thalidomide

- deutlich stärkerer Inhibitor TNF- α
- Stimulation der T-Zell-Proliferation
- verstärkte IL-2 und INF- γ Produktion

Lenalidomid bei MDS



Break Through?

Ansprechen beim MDS

Del 5q:	80 %
Normal:	57 %

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes

Alan List, M.D., Sandy Kurtin, C.N.P., M.S., Denise J. Roe, Dr.P.H., Andrew Buresh, M.D., Daruka Mahadevan, M.D., Ph.D., Deborah Fuchs, M.D., Lisa Rimsza, M.D., Ruth Heaton, B.S., Robert Knight, M.D., and Jerome B. Zeldis, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion

Alan List, M.D., Sandy Kurtin, C.N.P., M.S., Denise J. Roe, Dr.P.H., John Bennett, M.D., Aristotle Giagounis, M.D., Parvinder Raza, M.D., Eric Feldman, M.D., Bayard Powell, M.D., Robert Knight, M.D., Deborah Thomas, M.D., Richard Stone, M.D., Craig Reeder, M.D., Kenton Wride, M.S., John Patin, M.S., Michele Schmidt, R.N., Jerome Zeldis, M.D., and Robert Knight, M.D., for the Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators*

List et al, NEJM (2005) 352, 549-557

List et al, NEJM (2006) 355, 1456-1465

MDS-003: Ansprechen bei Del 5q

	Gesamtansprechen (%)
Patientenanzahl	148
Erythrozytäres Ansprechen	
TI	99 (67)
Minor (>50%↓)	13 (9)
TI + minor	112 (76)
Zeit bis zum Ansprechen	
Median	4.6 Wochen (1 – 49)

#944: Lenalidomid bei MDS 5q- (1)

Pierre Fenaux et al.

- Randomisierte Prüfung von Lenalidomid beim MDS 5q- hinsichtlich Effektivität zweier Dosierungen und hinsichtlich Sicherheit (AML)
- Anzahl transfusionsunabhängiger Patienten?
- Anteil der zytogenetischen Remissionen?
- Randomisierte Phase III Studie
- 205 Patienten randomisiert, 138 auswertbar
 - Placebo: Best supportive care
 - Arm 1: 5 mg Lenalidomid täglich (28 Tage)
 - Arm 2: 10 mg Lenalidomid täglich (21 Tage, 7 Tage Pause)
- Ansprechen analysiert nach 16 Wochen, Gesamtdauer 52 Wochen

#944: Lenalidomid bei MDS 5q- (2)

Pierre Fenaux et al.

- Transfusionsunabhängigkeit nach 52 Wochen:
 - Placebo: 6 %
 - 5 mg: 41 %
 - 10 mg: 56 %
- Toxizität in beiden Behandlungsarmen gleich
- Zytogenetische Remissionen etwas besser im 10 mg Arm
- Hohe Drop-off Rate (37 %) wegen fehlender Knochenmarkzytologien (hypozelluläres Knochenmark im Verlauf)

#944: Lenalidomid bei MDS 5q- (3)

Pierre Fenaux et al.

- 5 mg und 10 mg Lenalidomid sind hinsichtlich der Nebenwirkungsrate vergleichbar; es gibt eine gering bessere Ansprechrate bei MDS 5q- auf 10 mg
- Erste randomisierte Studie mit Lenalidomid beim MDS mit IPSS low und int-1
- Effektivität bis 50 % in dieser Patientengruppe
- Beginn einer Therapie mit 10 mg Lenalidomid täglich, ggf. Dosisreduktion, wenn erforderlich

#945: Verlauf des unbehandelten MDS 5q- (1)

Ulrich Germing et al.

- Analyse des Verlaufes des unbehandelten MDS 5q- als Basis für einen Vergleich mit Patienten, die Lenalidomid erhalten
- Natürlicher Verlauf des MDS 5q-?
- Leukämiehäufigkeit beim unbehandelten MDS 5q-?
- Retrospektive, multizentrische, epidemiologische Studie
- 303 Patienten
 - Medianes Alter 65 Jahre
 - 71 % Frauen

#945: Verlauf des unbehandelten MDS 5q- (2)

Ulrich Germing et al.

- Für alle Patienten medianes Überleben 72 Monate (Vergleich: Normalbevölkerung >100 Monate)
- Patienten mit alleiniger 5q- Abnormalität: 74 Monate
- Patienten mit >1 zytogenetischen Zusatzveränderung: 19 Monate
- Kumulatives Risiko Leukämieentstehung:
 - nach 2 Jahren 7 %
 - nach 5 Jahren 18 %
- Der tatsächliche Verlauf von MDS-Patienten mit 5q- ist ungünstiger als bisher immer angenommen
- Leukämierisiko nach 5 Jahren bei etwa 20 %

Immunsystem und MDS

Gestörte erythro-
poetische Proliferation

T-Zellen: IFN- γ
(Inhibition)

Gestörte
Differenzierung

Monozyten: TNF- α
(Inhibition)

Apoptose-Dysregulation

Stromazellen: Zytokine
(klonale Stimulation?)



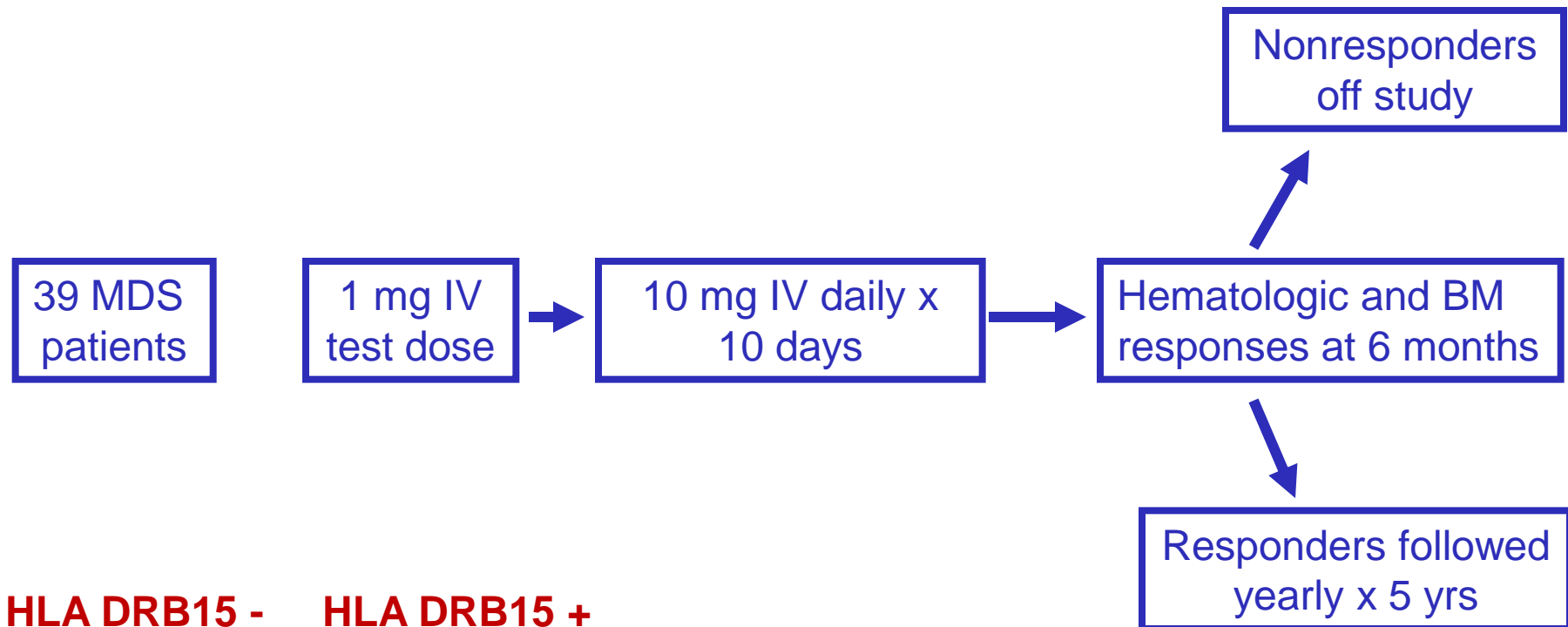
ATG (Horse vs. Rabbit) in MDS

- Randomized Trial
 - 35 patients with MDS, transfusion dependent
 - 24 RA and 10 RAEB
 - ATG horse 15 mg/kg/d and ATG rabbit 3.75 mg/kg/d (5x)
 - 12 patients (35 %) responded (4 CR, 6 GR, 2 MR)
 - All CR and GR in patients with RA (5/12, 42 %)
- Predictive factors for response to ATG
 - Hypoplastic MDS
 - Low-risk MDS
 - Short transfusion history
 - HLA-DRB1*1501

#116: Alemtuzumab beim MDS (1)

Matthew J. Olnes et al.

Studiendesign



HLA DRB15 - **HLA DRB15 +**
Age <58 yrs. **Age <72 yrs.**

#116: Alemtuzumab beim MDS (2)

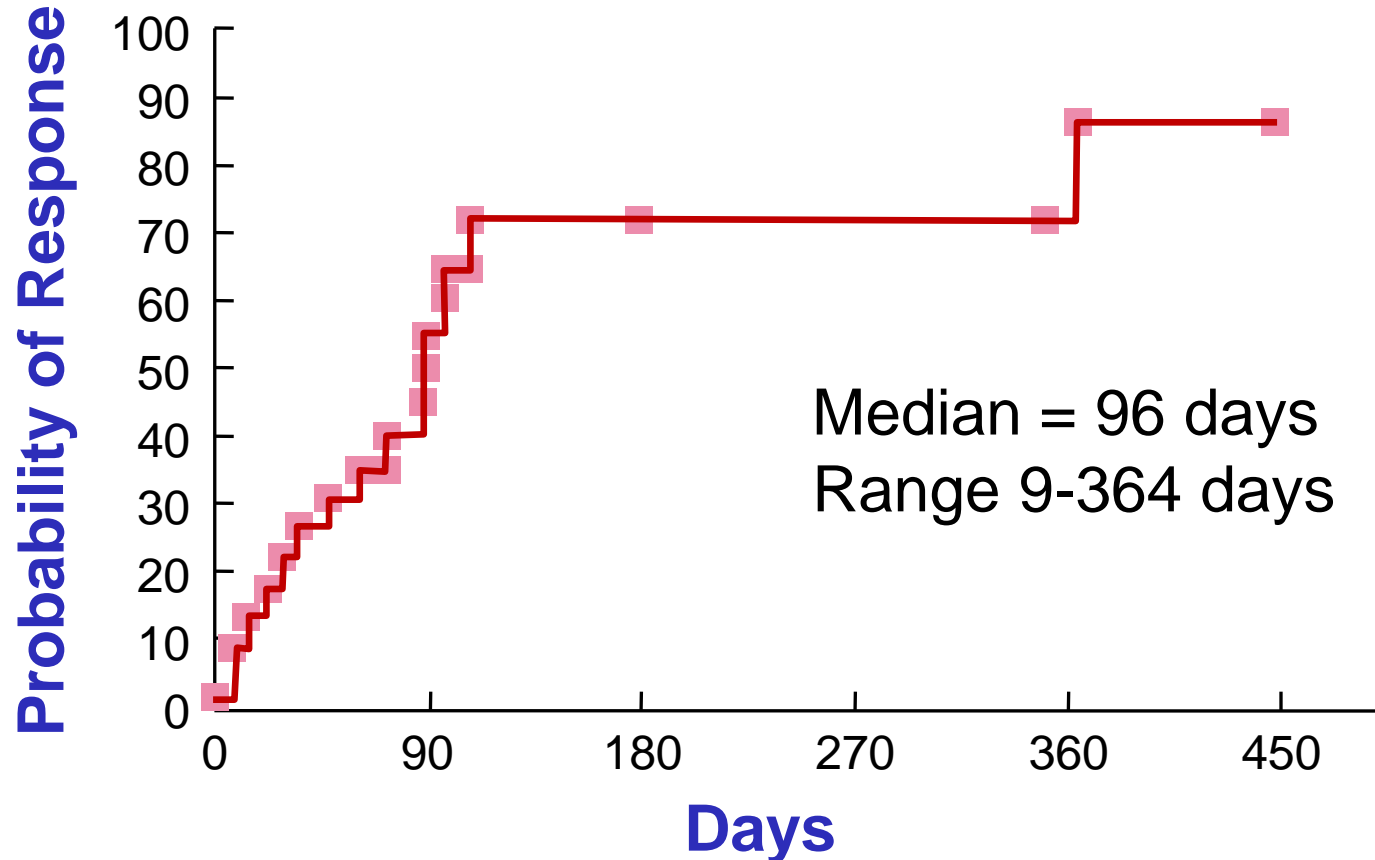
Matthew J. Olnes et al.

- 24 Patienten auswertbar
- Nebenwirkungen:
 - Infusionsreaktion (Fieber, Schüttelfrost)
 - CD4-Lymphopenie (PCP, EBV- und CMV-Reaktivierung)
- Ansprechen nach 12 Monaten:
 - Gesamtansprechen: 20/24 (83 %)
 - Komplette Remission: 5/24 (21 %)
 - Transfusionsunabhängigkeit: 12/16 (75 %)
- Non-Responder:
 - Verstorben: 2 (Sepsis, Lungen-Ca)
 - AML: 1

#116: Alemtuzumab beim MDS (3)

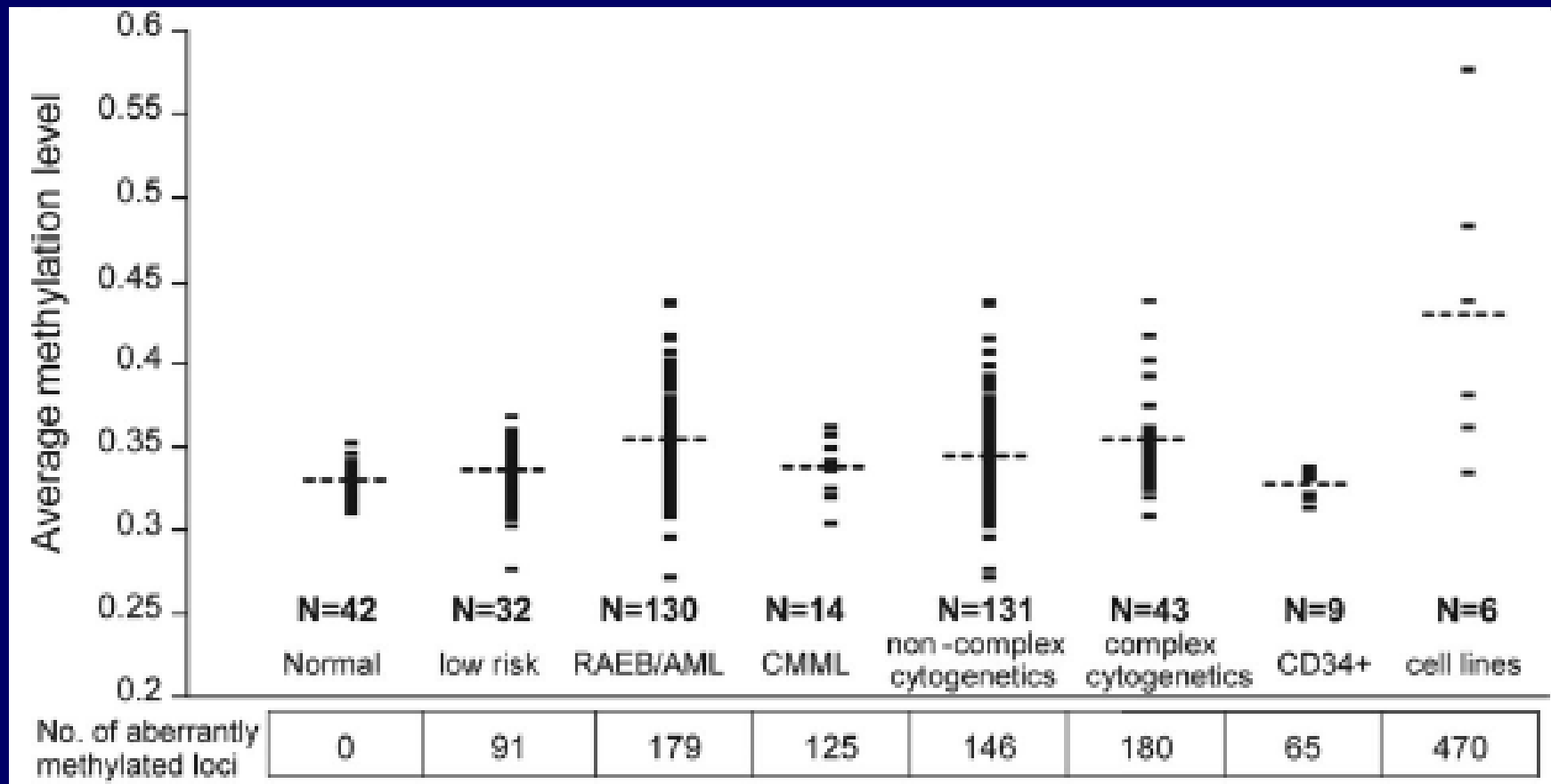
Matthew J. Olnes et al.

Zeit bis zum Ansprechen

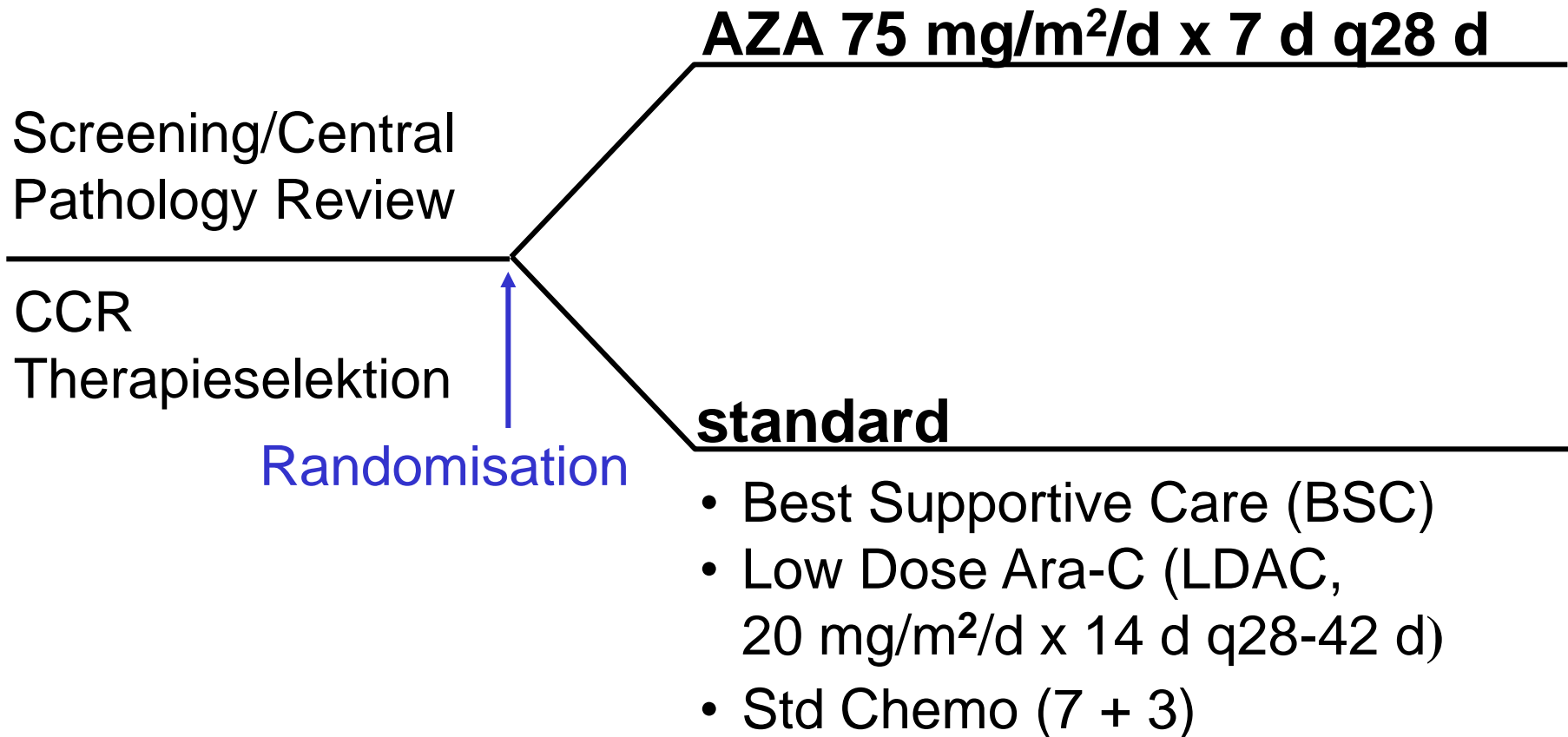


MDS-Progression: Zunehmende DNA-Methylierung

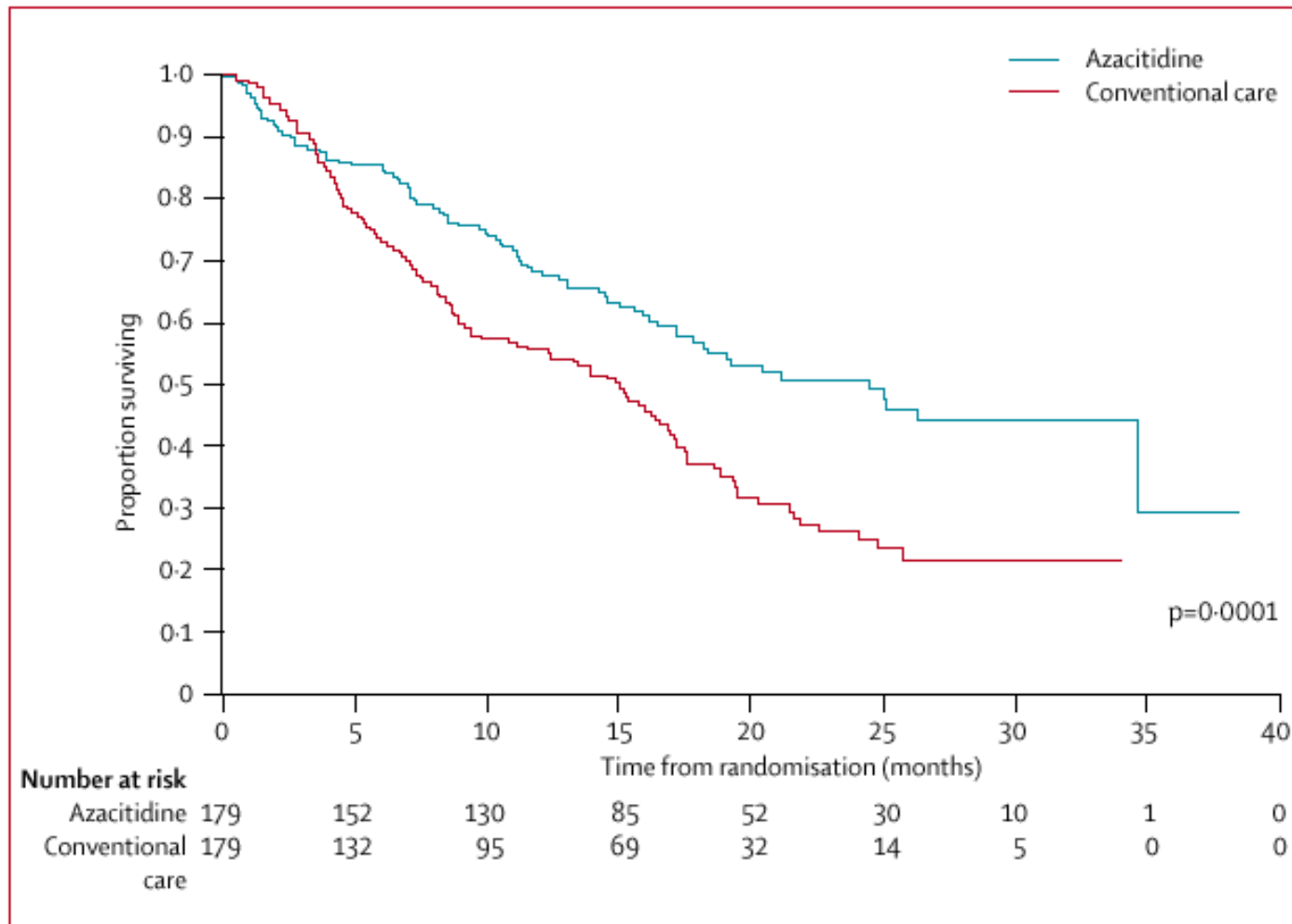
DNA-Methylierungsanalyse durch Mikroarrays



5-Aza beim MDS: Randomisierte Studie



5-Aza beim MDS: Überlebensvorteil



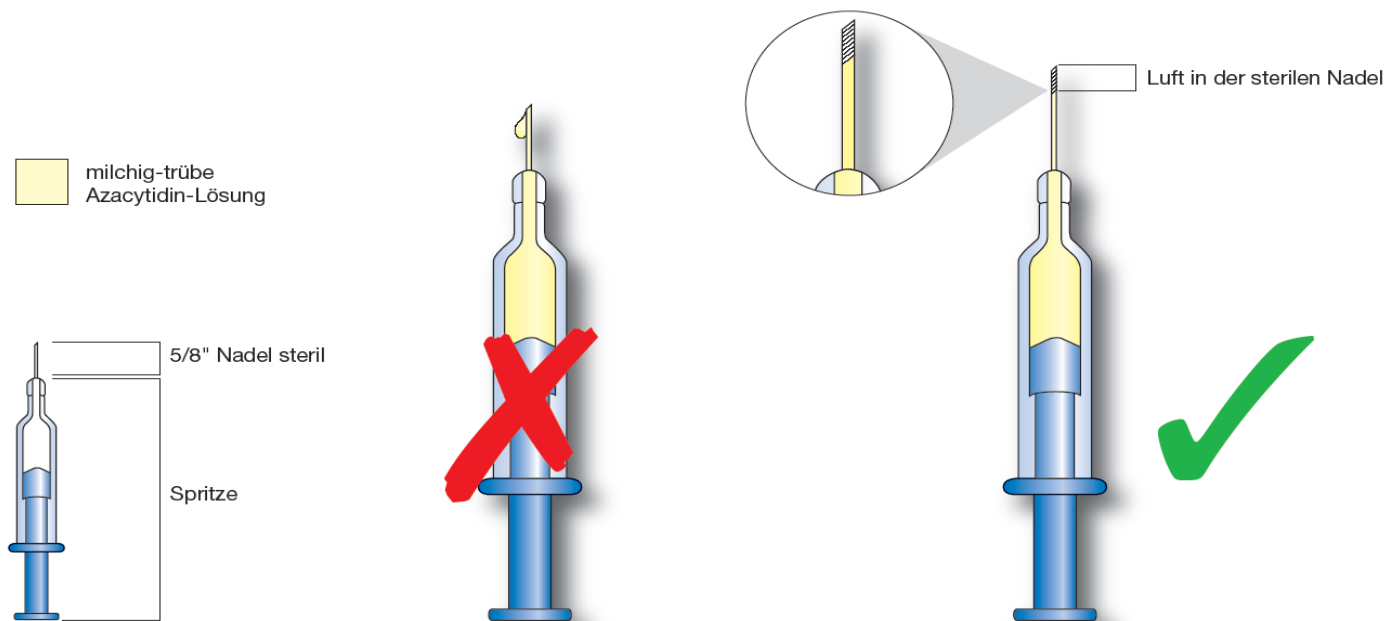
5-Aza: Nebenwirkungen

- Übelkeit und Erbrechen
 - antiemetische Prophylaxe mit 5-HT3-Antagonisten
- Hämatologische Toxizität
 - Überwachung
 - Infektionen
- Hautreaktionen



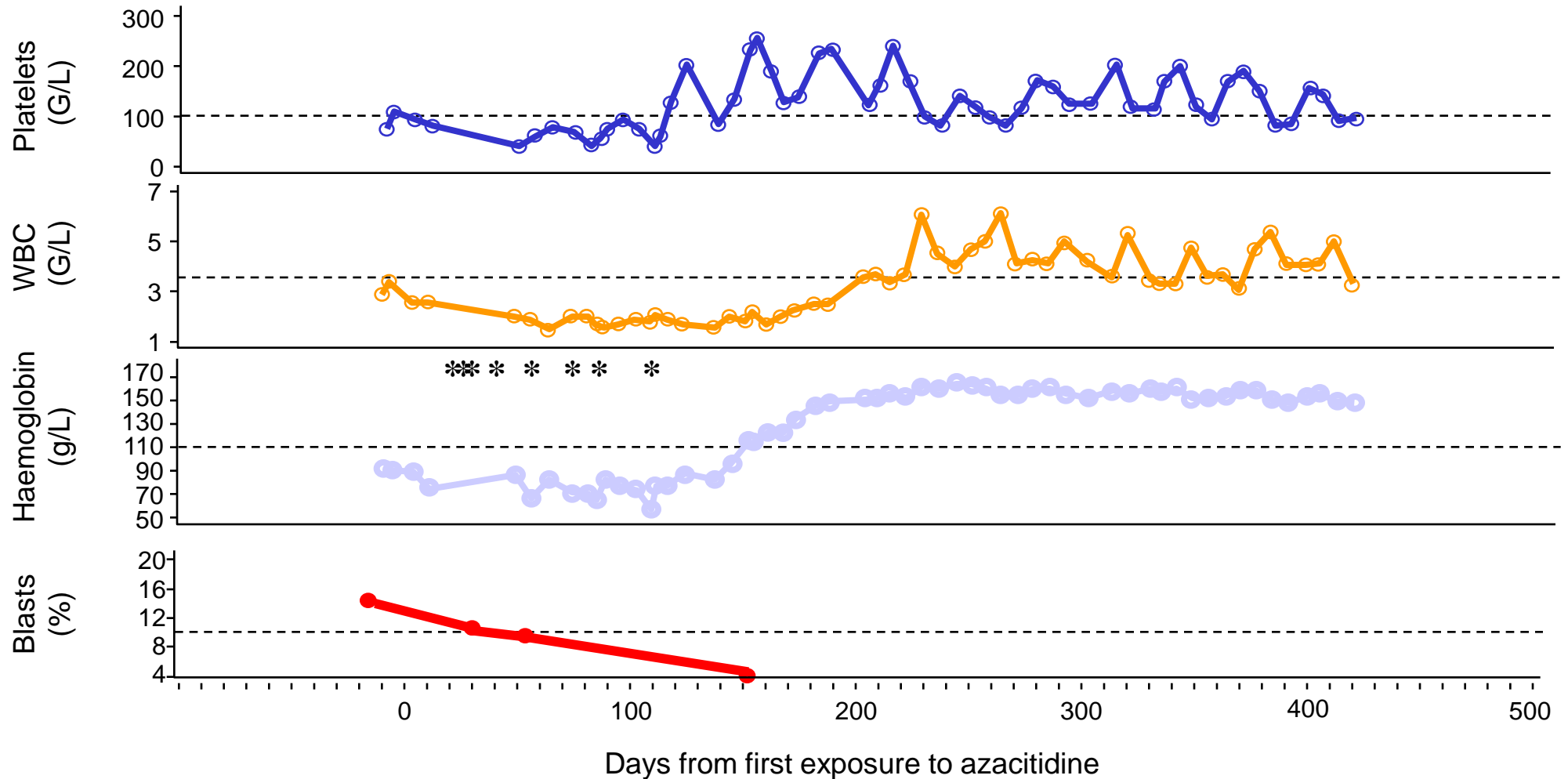
5-Aza: Subkutane Anwendung

Azacytidin – subkutane Gabe Vermeidung einer intrakutanen Inokulation



Das Verwenden einer sterilen Nadel und das Einziehen einer kleinen Menge Luft in die Spritze verhindert die Kontamination der äußeren Hautschichten bei der Applikation, somit werden mögliche Irritationen an der Einstichstelle reduziert.

5-Aza: Therapieeverlauf beim MDS



Therapiestrategien beim MDS – Standard?



MDS-Risiko

- Eisenchelation
- Immunsuppressive Therapie
- Hämatopoetische Wachstumsfaktoren
 - Erythropoetin (\pm G-CSF)
 - Romiplostim
- Immunmodulatorische Substanzen
 - Lenalidomid
 - Thalidomid
- Demethylierende Substanzen
 - 5-Aza-Cytidin
 - Decitabin
- Differenzierungsinduzierende Substanzen
 - HDAC-Inhibitoren
 - Farnesyltransferase-Inhibitoren
 - Temsirolimus

**III. Medizinische Klinik
Hämatologie und Onkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg**

C. Baldus
O. Hopfer
F. Nolte
D. Nowak
W. Blau
E. Thiel

M. Mossner
V. Nowak
A. Kmetsch
J. Reins
O. Benlasfer
C. Schumann



**Medizinische Klinik III – Hämatologie und Onkologie
Universität Frankfurt/Main**

H. Serve
D. Hoelzer

Münchener Leukämie Labor (MLL)

T. Haferlach

University of California Los Angeles

H.P. Koeffler (Hematology)
J.W. Said (Pathology)

Deutsche MDS-Studiengruppe

A. Ganser
U. Germing
U. Platzbecker

Deutsche
Forschungsgemeinschaft
DFG



MDS-TED (1)

Das mittlere Erkrankungsalter für Patienten mit myelodysplastischem Syndrom liegt bei:

- a) 65-70 Jahren
- b) 50 Jahren
- c) 85 Jahren
- d) <30 Jahren
- e) 18 Jahren

MDS-TED (2)

Warum ist die zytogenetische Untersuchung von Knochenmarkszellen zur Diagnosestellung eines MDS unverzichtbar?

- a) Es liegt nur dann ein MDS vor, wenn zytogenetische Veränderungen nachgewiesen worden sind.
- b) Für die Risikostratifizierung nach IPSS benötigt man unbedingt eine Zytogenetik.
- c) Es gibt zytogenetische Veränderungen, die nur beim MDS vorkommen.
- d) Die Knochenmark-Zytogenetik kann die Knochenmark-Zytologie ersetzen.

MDS-TED (3)

Welche Menge Eisen führt man einem Patienten mit der Transfusion von einem Erythrozytenkonzentrat zu?

- a) 10 mg
- b) 100 mg
- c) 250 mg
- d) 500 mg

MDS-TED (4)

Thrombozytenkonzentrate sollten bei Patienten mit MDS und Thrombopenie nach folgender Regel appliziert werden:

- a) Immer bei Thrombozytenwerten unter 20 /nl
- b) Immer bei Thrombozytenwerten unter 50 /nl
- c) Nach klinischen Gesichtspunkten
(Blutungszeichen, Infektion etc.)
- d) Prophylaktisch wöchentlich

MDS-TED (5)

Die Therapie von Patienten mit IPSS Int-2/High-Risk MDS mit 5-Azacytidine hat zu einer signifikante Lebenszeitverlängerung geführt im Vergleich zu:

- a) Supportiver Therapie
- b) Low-Dose ARA-C
- c) Induktions-Chemotherapie (AML-Protokoll)
- d) Jeder der o. g. Therapieoptionen