

**Krankheitsspezifische
Therapie
oder
allogene SZT beim MDS ?**

**U. Platzbecker
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ Dresden**

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

2. Beratungstätigkeit

Amgen, Celgene, Novartis

3. Aktienbesitz

keiner

4. Honorare

Amgen, Celgene, GWT, Novartis

5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Celgene, Novartis

6. Gutachtertätigkeit

keine

7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

Der mögliche MDS Patient



Dx RCMD, 46XY, Ek-abh., PLT60, EPO 480



IPSS (international prognostic scoring system)

Variable	Score				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KM Blasten (%)	< 5	5–10		11–20	21–30
Karyotyp	Good	Intermediate	Poor		
Zytopenien	0/1	2/3			

Score	IPSS Gruppe	Medianes Überleben (Jahre)	
0	Low	5.7	} Low R
0.5–1.0	Int-1	3.5	
1.5–2.0	Int-2	1.2	} High R
>= 2.5	High	0.4	

WHO-basiertes Prognostic Scoring System (WPSS)

Variable	0	1	2	3
WHO	RA, RARS, del5q-	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	Good	Intermediate	Poor	-
Eks	nein	ja	-	-

* Karyotype: good: normal, -Y, del(5q), del(20q); poor: complex (≥ 3 abnormalities, chr 7 anomalies); and intermediate: other abnormalities.

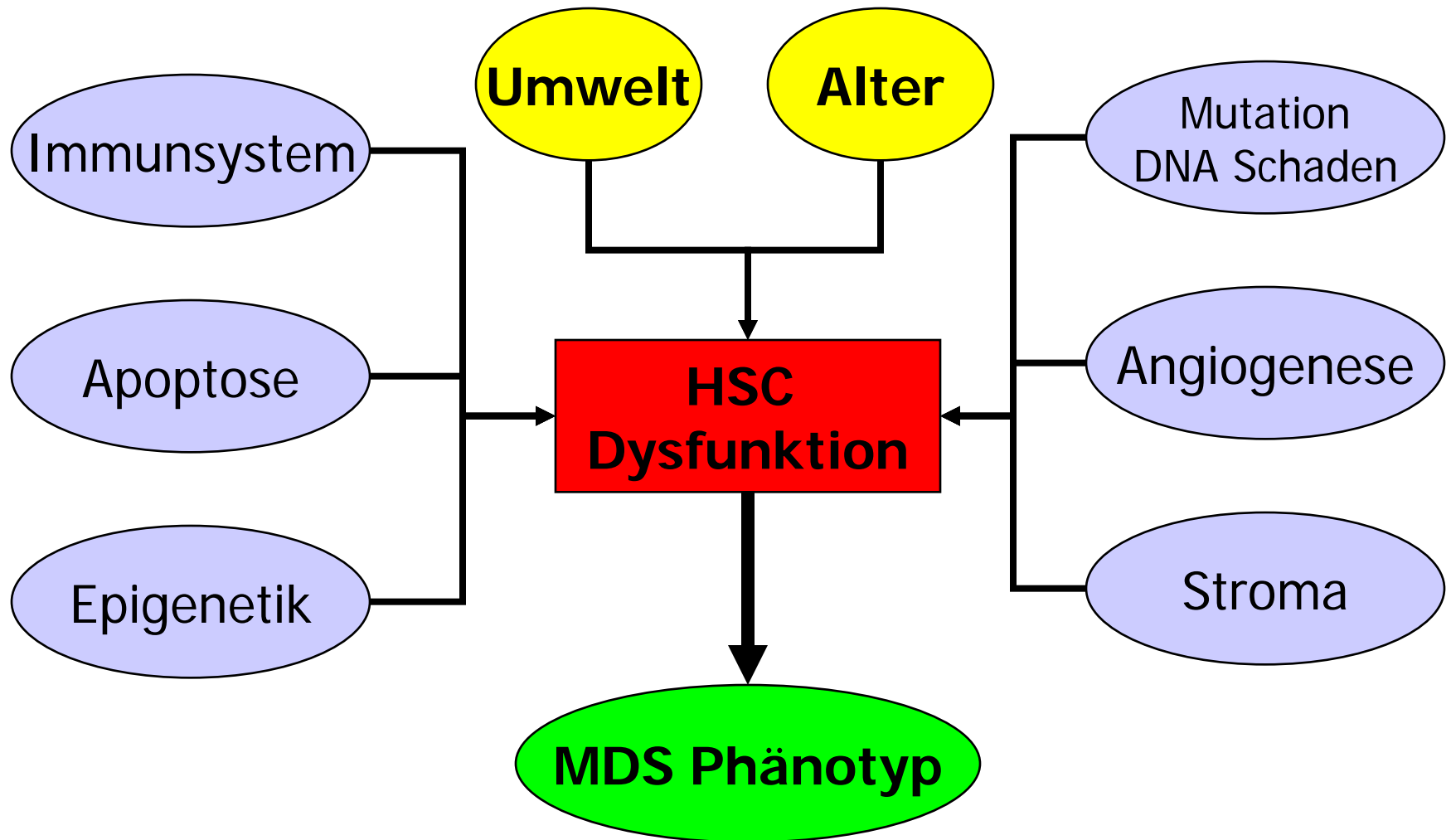
Score	WPSS	Median OS (Mon) Italienische Gruppe	Median OS (Mon) Deutsche Gruppe	
0	Very low	103	141	} Low R
1	Low	72	66	
2	Intermediate	40	48	
3-4	High	21	26	} High R
5-6	Very high	12	9	

Welche Therapieziele

- Verbesserung Blutbild
 - Verbesserung Lebensqualität
 - Verzögerung Progression
 - Verbesserung Überleben
-
- Niedrig R
- Hoch R

Welche Zielstrukturen ?

Gibt es das „MDS bcr-abl“ ?



Aktuelle Optionen bei MDS

Zulassung

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber
keine
Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

Epo

HDAC-I

Revlimid

Romiplostim

Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber
keine
Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

Epo

HDAC-I

Revlimid

Romiplostim



LEMON5 Studie

- IPSS LOW/INT-1
- < 5% Blasten
- Alleinige del(5q)
- Ek-abhängig
- Bisher kein Revlimid

Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber
keine
Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

Epo

HDAC-I

Revlimid

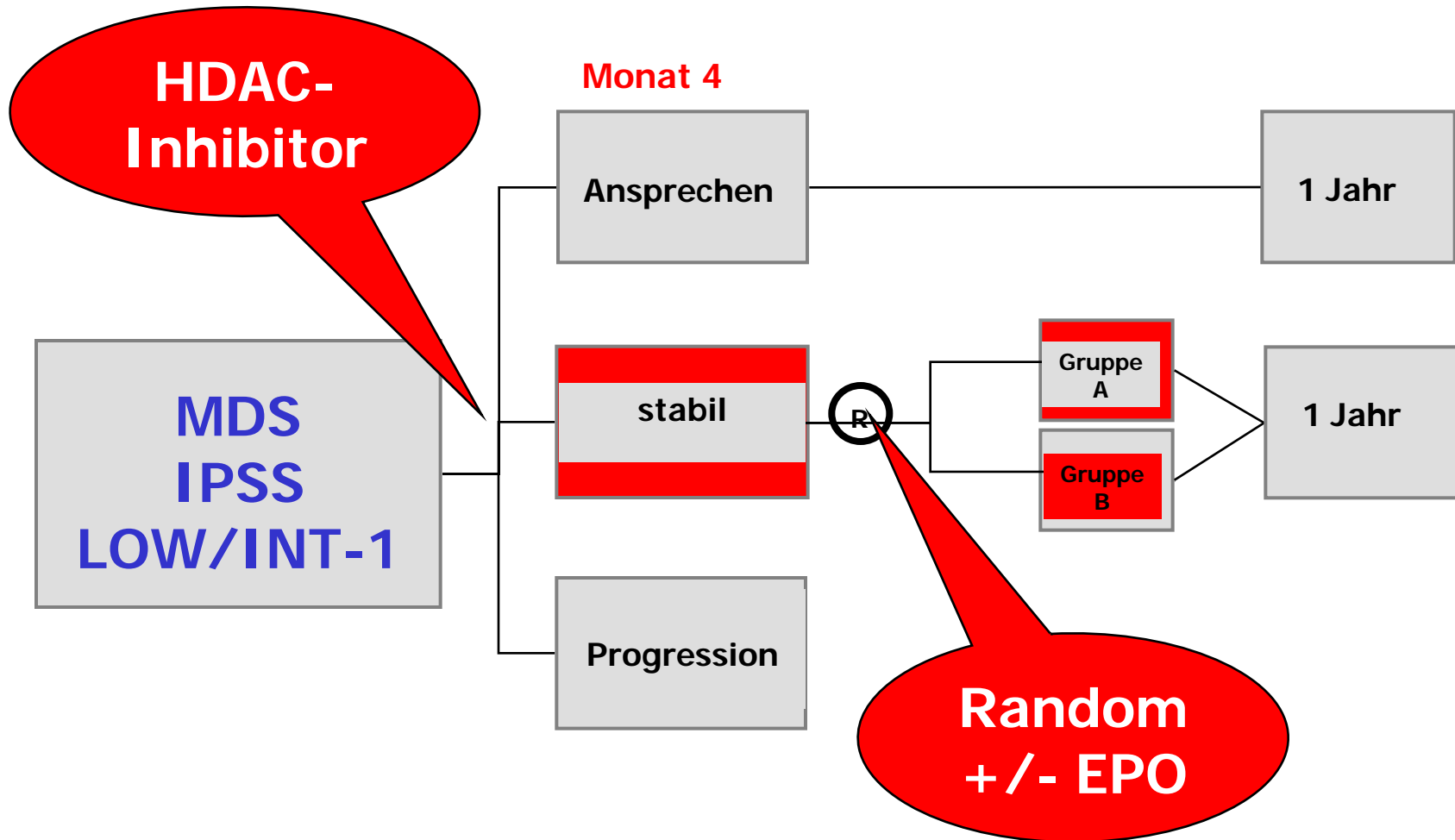
Romiplostim



Lenalidomid und Valproat

- MDS LOW/INT-1
- non del(5q)
- Ek-abhängig
- Rev +/- VPA

GErman PAnobinostat low Risk MDS *GEPARD* Studie



Der mögliche MDS Patient



RCMD

RAEB-2, 46 XY, 26 Eks



Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber keine Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

5-Aza

Intensive CTx/allo Tx

Epo

HDAC-I

Revlimid

Romiplostim

DAC

Clofarabin

Genetische prognostische Faktoren mit 5-aza

Karyotype	Patient number (AZA/CCR)	Median OS AZA (months)	Median OS CCR (months)	HR
Del 5/5q				
– Not complex	5/10	25.1	17.3	0.43
– Complex	29/30	9.9	4.9	0.55
-7/7q-				
– Not complex	16/11	24.5	8.1	0.33
– Complex	14/16	5.3	3.9	0.45
+8				
– Not complex	16/12	26.3	8.7	0.20
– Complex	9/9	17.3	4.9	0.43

5-AZA + LEN Studie

Hochrisiko MDS und AML mit del(5q)

5-aza 75mg/m² Tag 1-5 Lenalidomid 10mg Tag 6-19

5-aza 75mg/m² Tag 1-5 Lenalidomid 15mg Tag 6-19

5-aza 75mg/m² Tag 1-5 Lenalidomid 20mg Tag 6-19

5-aza 75mg/m² Tag 1-5 Lenalidomid 25mg Tag 6-19

CR

Erhaltung

Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber keine Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

5-Aza

Intensive CTx/allo Tx

Epo

HDAC

Revlimid

Romiplostim

DAC

Clofarabin

Aktuelle Optionen bei MDS

Risikostratifikation nach IPSS/WPSS

Zulassung

Aktiv aber keine Zulassung

Niedrigrisiko

Hochrisiko

Fe-chelation

5-Aza

Intensive CTx/allo Tx

Epo

HDAC

Revlimid

Romiplostim

DAC

Clofarabin

Allo Tx bei MDS – Wann ?

Indikation: bei Diagnosestellung IPSS INT-2/HIGH oder INT-1 mit weiteren prognostisch ungünstigen Variablen (Fibrose, Karyotyp, Panzytopenie)

	Fixed Time Points					At AML progression
	At Diagnosis	2 years	4 years	6 years	8 years	
All Patients						
Low	6.51	6.86	7.47	7.46	7.49*	7.21
Int-1	4.61	4.74	4.72	5.02	5.20*	5.16
Int-2	4.93*	3.21	2.94	2.85	2.84	2.84
High	3.20*	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75

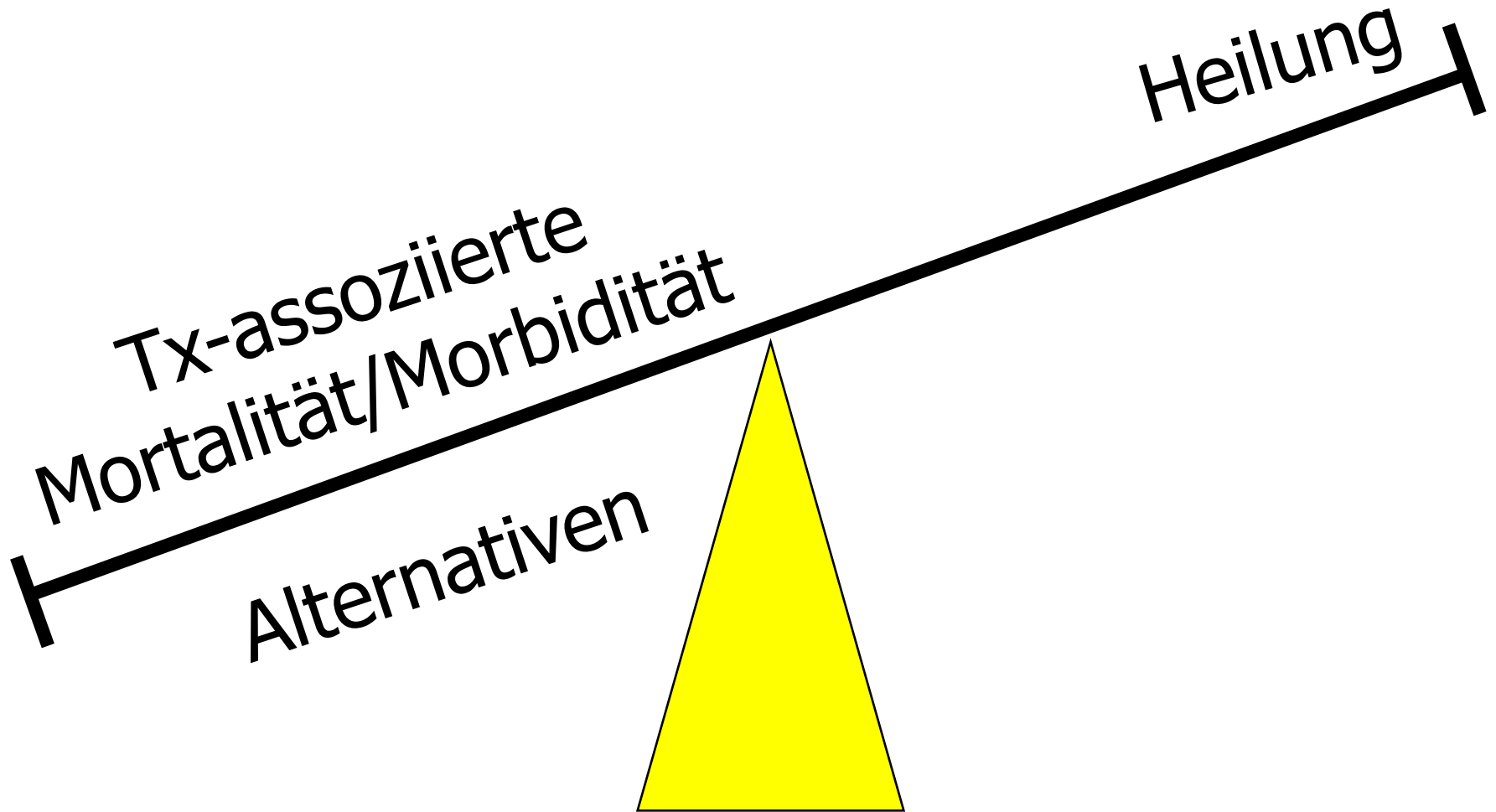
Errechnete Lebenserwartung abh. vom Tx Zeitpunkt



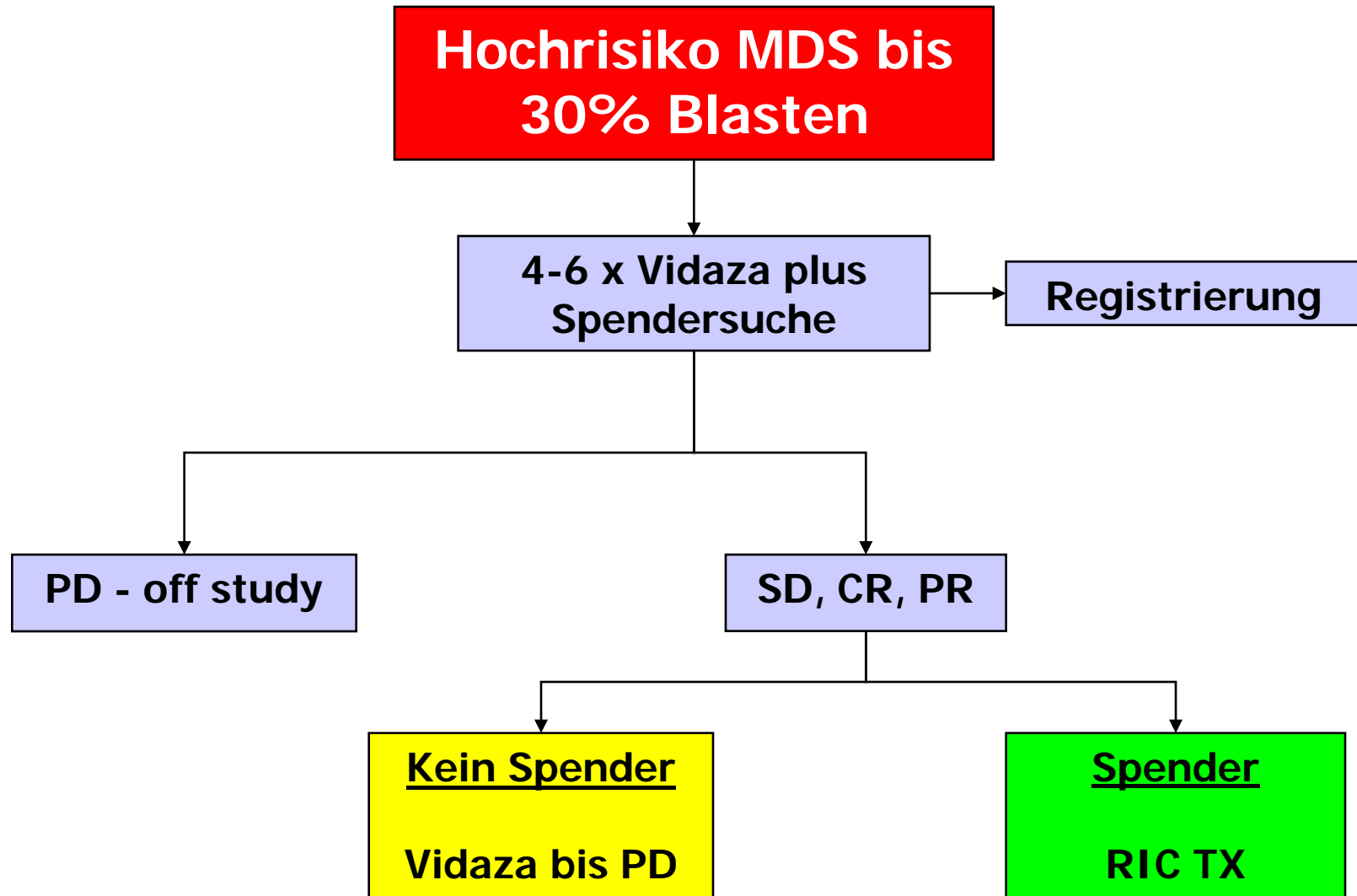
Allo Tx bei MDS – Wer ?

- Alter allein keine Assoziation mit OS/TRM n. Tx
- Aber Krankheitsstadium, ECOG, HLA-match

Pro und Contra allo Tx



Allo Tx vs. Vidaza bei MDS/AML 55-70 J.



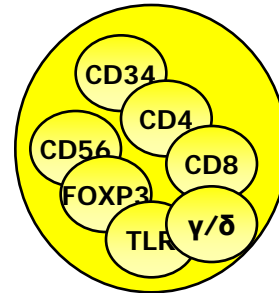
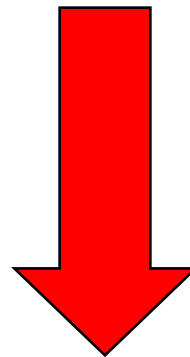
Krankheitsspezifische Therapie

UND

allogene SZT beim MDS

Konditionierung

Reduktion
MDS Last



Erhaltung

SZT



Zusammenfassung

- Mangel an zugelassenen Substanzen und Heterogenität der MDS bedingt Suche nach krankheitsspezifischen molekularen Veränderungen als mgl. therapeutische Zielstrukturen
- Problem Niedrigrisiko MDS
- 5-Azacytidin Standard für Hochrisiko MDS
- Alter per se keine KI für allo Tx
- Pat. in klinische Studien einschließen

www.mds-register.de

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Studienzentrale der Deutschen MDS-Plattform www.krebs-duisburg.de

