



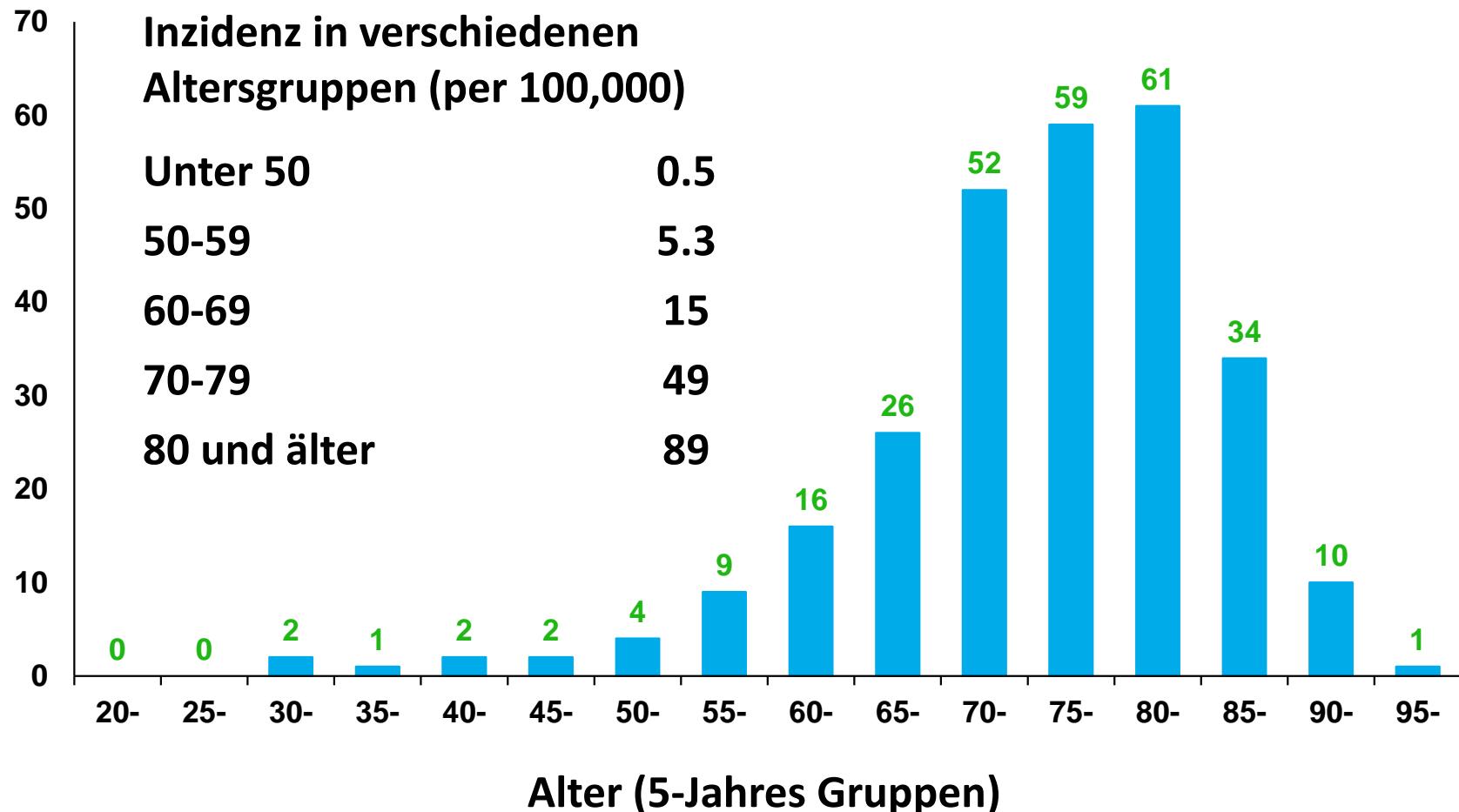
Myelodysplastische Syndrome bei Erwachsenen – Diagnostik, Prognose und Therapie

Hämatologie Heute 2018

20. April 2018

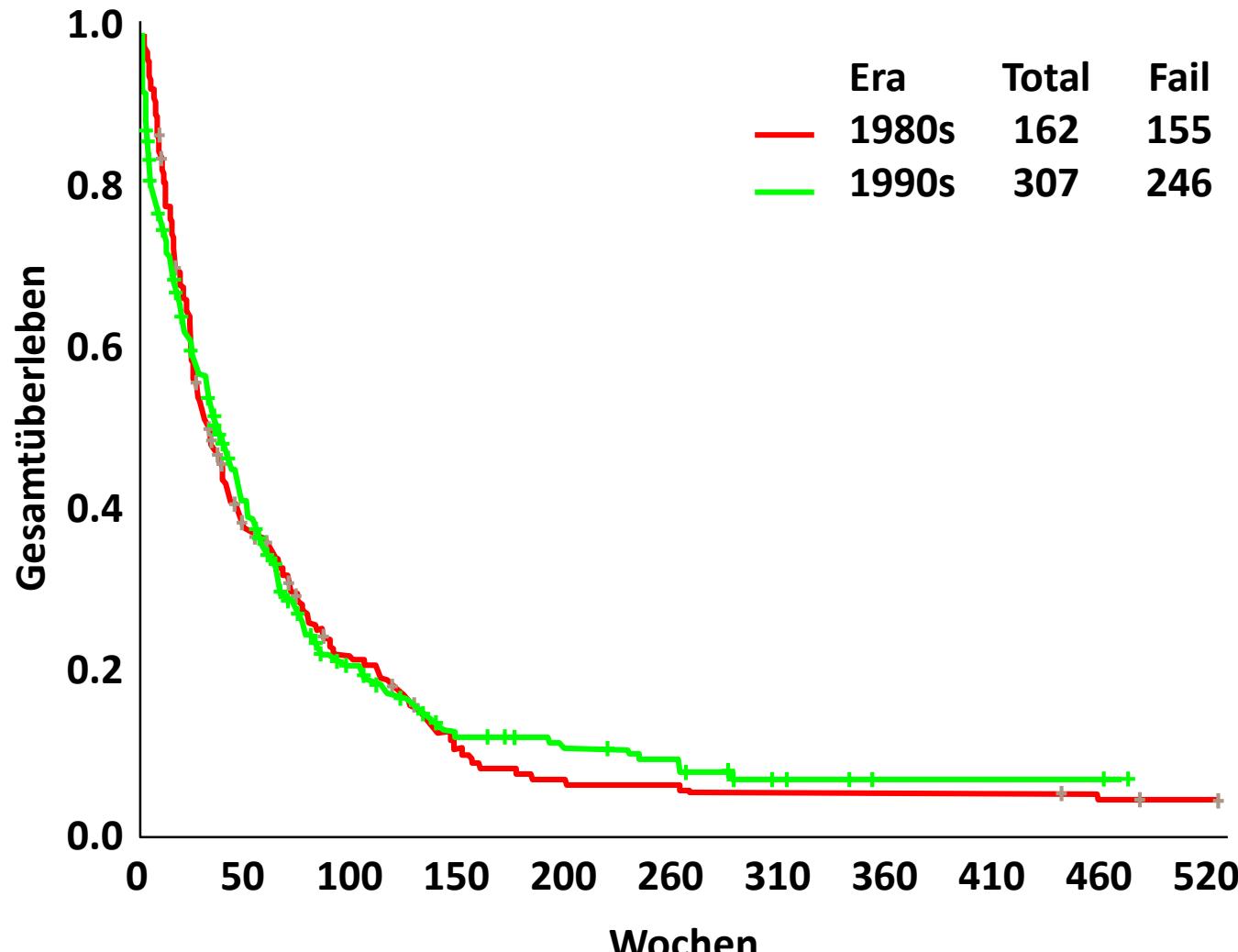
Mathias Schmid

Altersverteilung des MDS

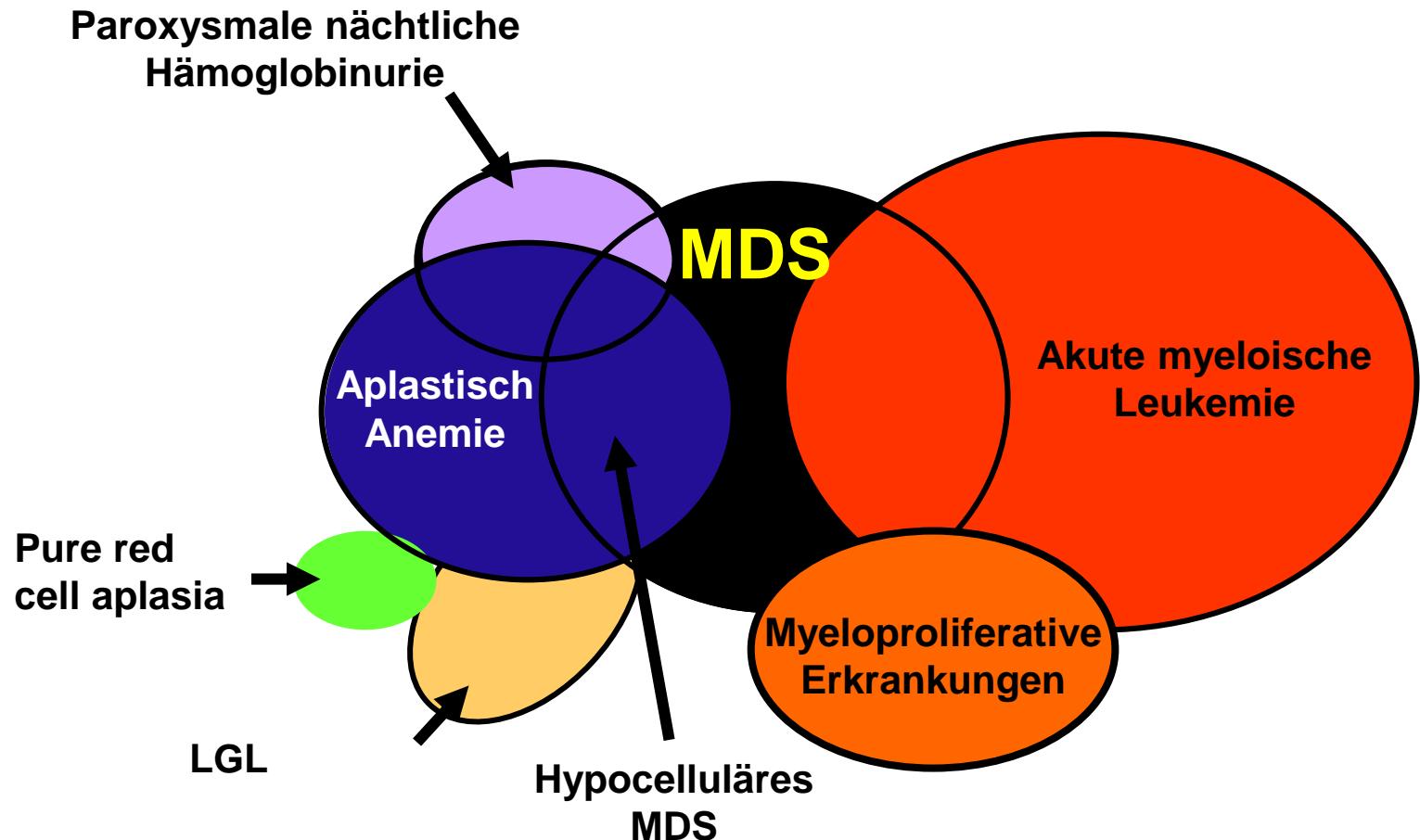


Williamson PJ, et al. Br J Haematol. 1994 Aug;87(4):743-5.

“Erfolge” der Standardchemotherapie bei MDS-Patienten in den letzten 30 Jahren



MDS – ein diagnostisches Dilemma



Adapted with permission from Young NS. Ann Intern Med. 2002;136:534.

Primäres und sekundäres MDS

Primäres (de novo) MDS

- Häufigste Form des MDS (80–85% aller Fälle)^{1,2}
- Die meisten Fälle sind idiopathisch¹
- Sehr selten familiäre Formen¹

Sekundäres MDS

- Ca. 10–20% aller Fälle²
- Chromosomale Veränderungen finden sich bei den meisten Fällen²
- Z.B. nach vorheriger Chemotherapie oder Radiotherapie (besonders nach Alkylatintien, Epipodophyllotoxins, Anthrazyclinen)³
- Zumeist rascher Verlauf mit schlechter Prognose³

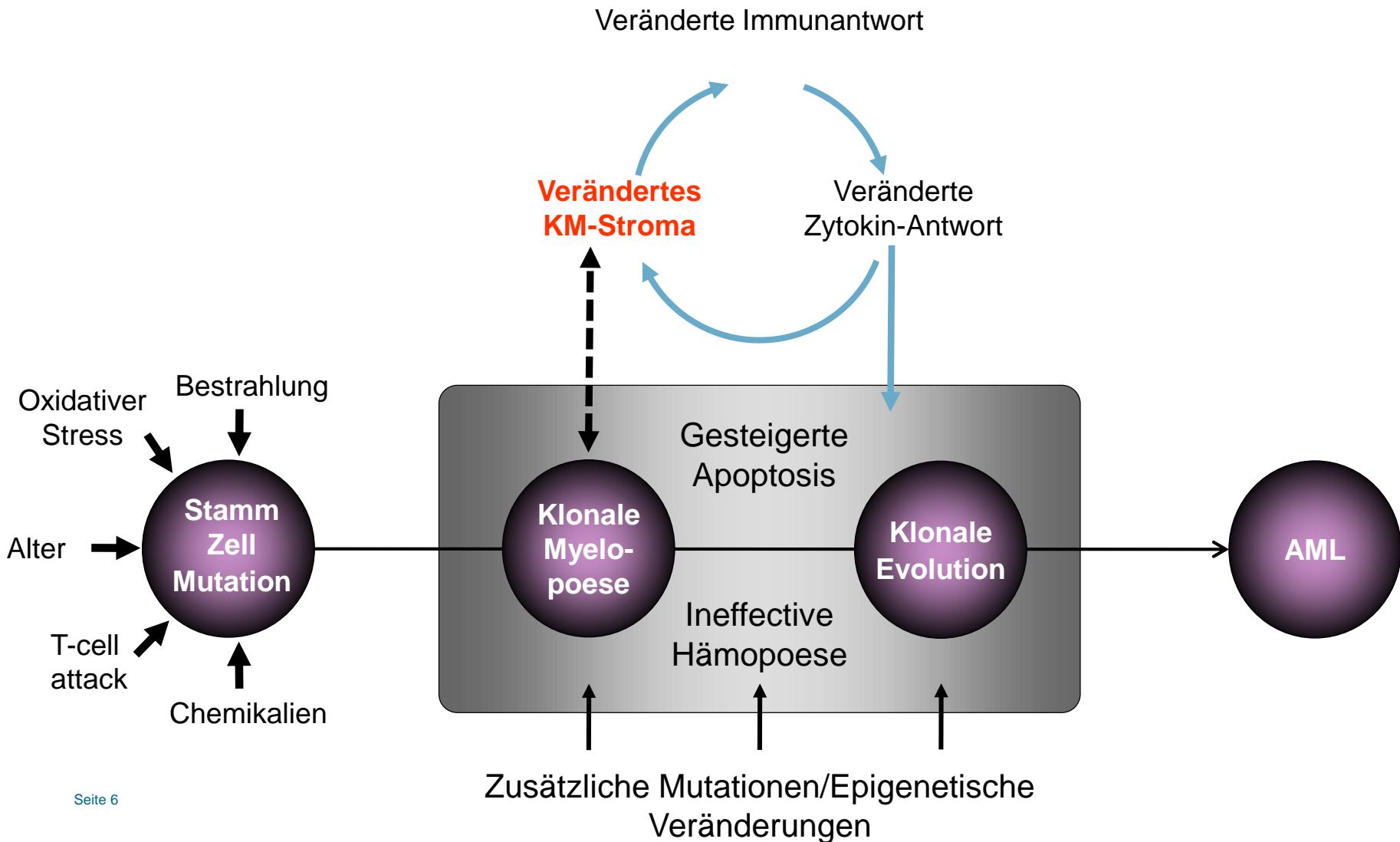
1. Understanding MDS – a primer for practicing clinicians, MDS Foundation Resource Center
Available at: www.mdsresourcecenter.org. Accessed 11 Feb 2009

2. Pedersen-Bjergaard J, et al. Blood 1995;86:3542–52

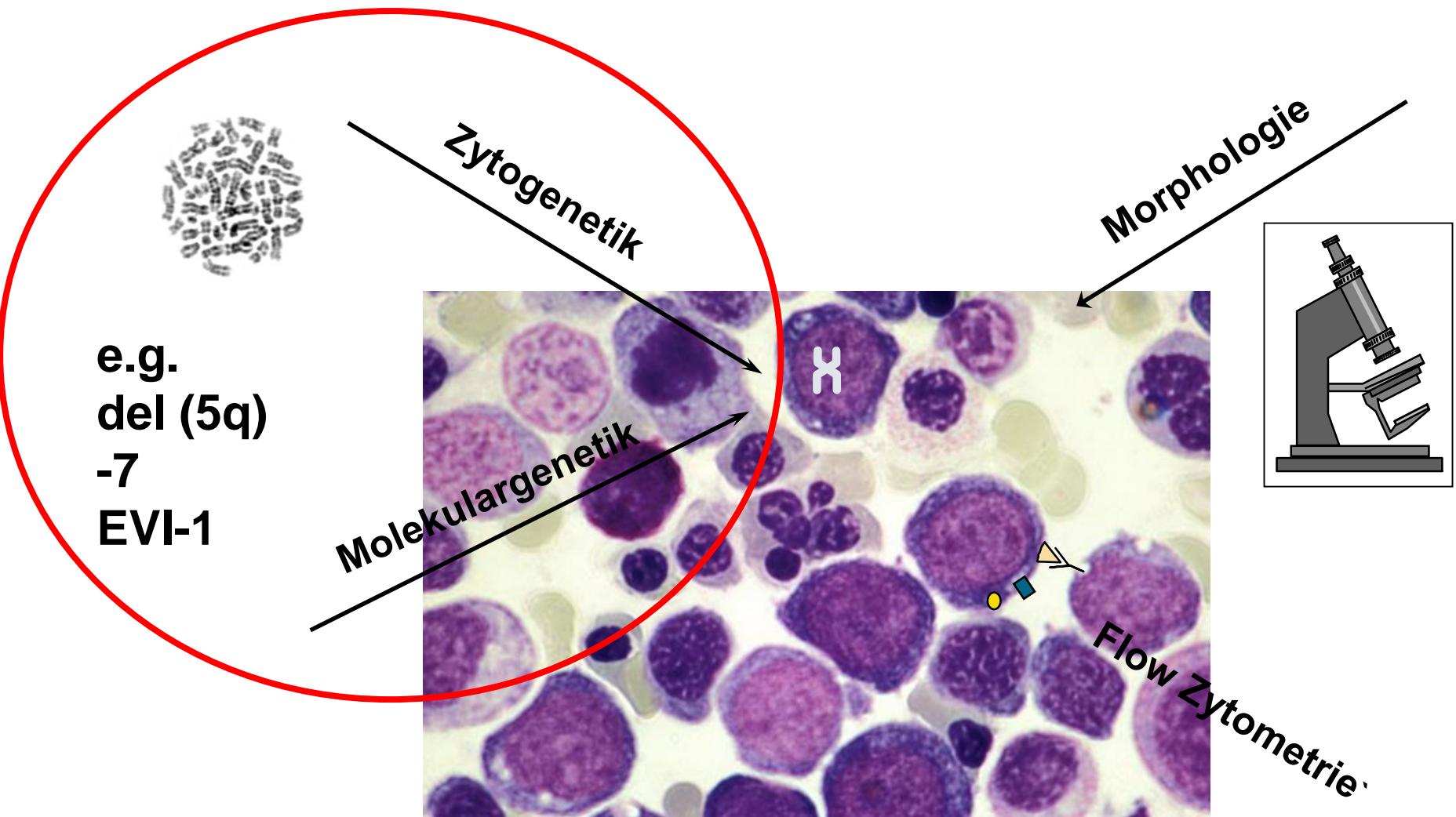
3. Flandrin G. Classification of myelodysplastic syndromes

Available at: <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/ClassifMDSID1239.html>. Accessed 11 Feb 2009

Pathogenesis of MDS and its progression to AML



Diagnose der MDS



IPSS Score für MDS

Variable	IPSS Score*				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KM Blasten (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Karyotyp†	Gut	Int.	Schlecht	–	–
Zytopenien‡	0/1	2/3	–	–	–

*IPSS Risikogruppen: Low = 0; Int-1 = 0.5–1.0; Int-2 = 1.5–2.0; High \geq 2.5.

†Gut = normal, –Y, del(5q), **del(20q)**; Int. = Andere Abnormalitäten;

Schlecht = Komplex (\geq 3 Abnormalitäten) oder Chromosom 7 Anomalien.

‡Hb \leq 10 g/dL, ANC \leq $1.5 \times 10^9/L$, Thrombozyten \leq $100 \times 10^9/L$.

Nur anwendbar auf neu diagnostizierte MDS-Fälle, nicht auf sekundäre MDS oder vorbehandelte Patienten

WPSS Score für MDS

Variable	0	1	2	3
WHO Kategorie	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Zytogenetik*	Gut	Int.	Schlecht	—
EC Transfusionen	Keine	Regelm.	—	—

*Zytogenetik in Analogie zum IPSS.

†Regelmässige EC Transfusionen: ≥ 1 EC alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 4 Monaten.

EC = Erythrozytenkonzentrate; RAEB-1 = refractory anaemia with excess blasts 1;
RAEB-2 = refractory anaemia with excess blasts 2; RARS= refractory anaemia with
ringed sideroblasts; RCMD = refractory cytopenia with multilineage dysplasia.

Malcovati L, et al. J Clin Oncol. 2007;25:3503-10.

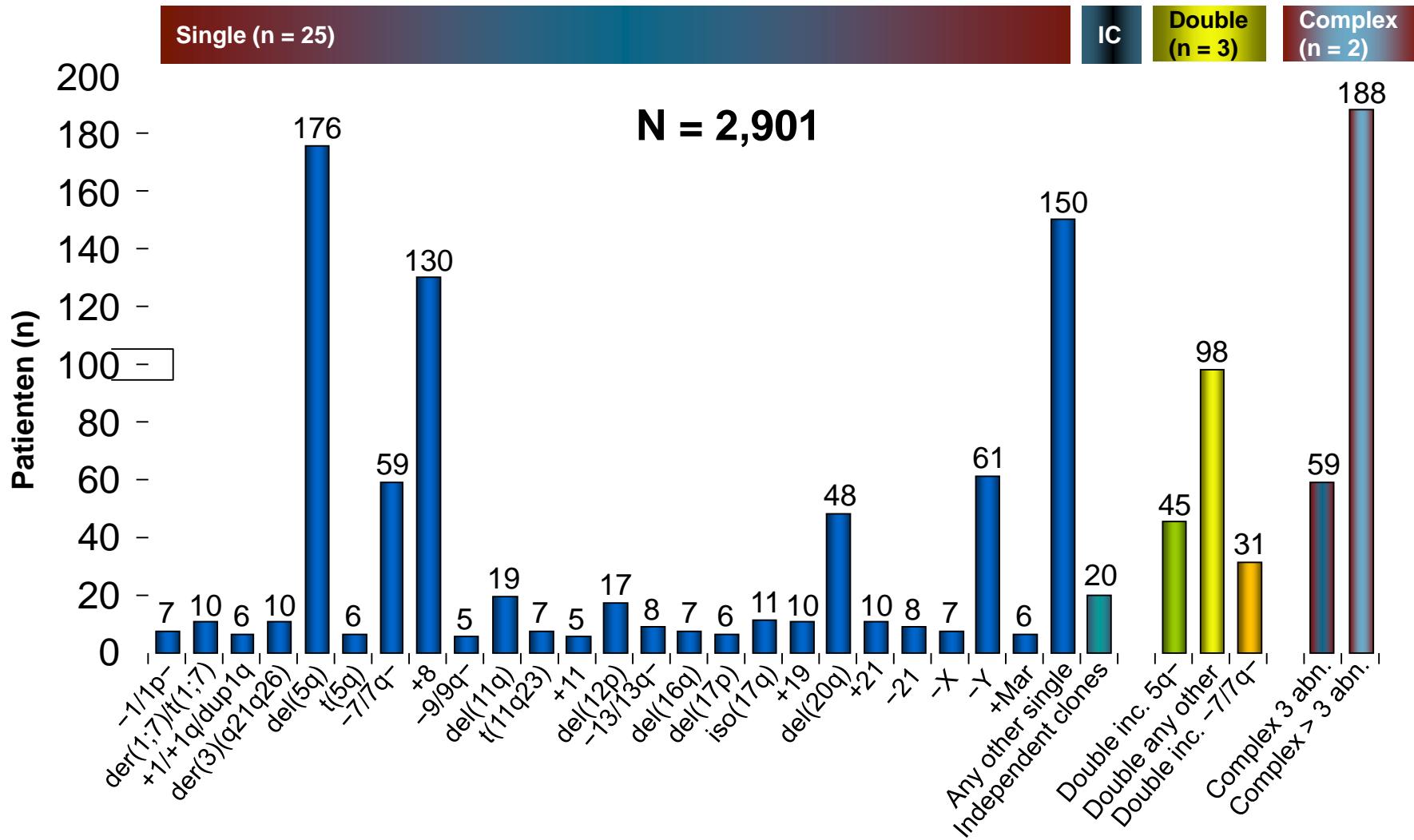
Anwendung des WPSS

WPSS Risiko (Score)	Patienten (%)	Median OS (Monate)	AML Progression (2-Jahres Wahrscheinlichkeit)
Very low (0)	10–23	103–141	0.00–0.03
Low (1)	22–28	66–72	0.06–0.11
Int (2)	19–23	40–48	0.21–0.28
High (3–4)	23–33	21–26	0.38–0.52
Very high (5–6)	7–12	9–12	0.80

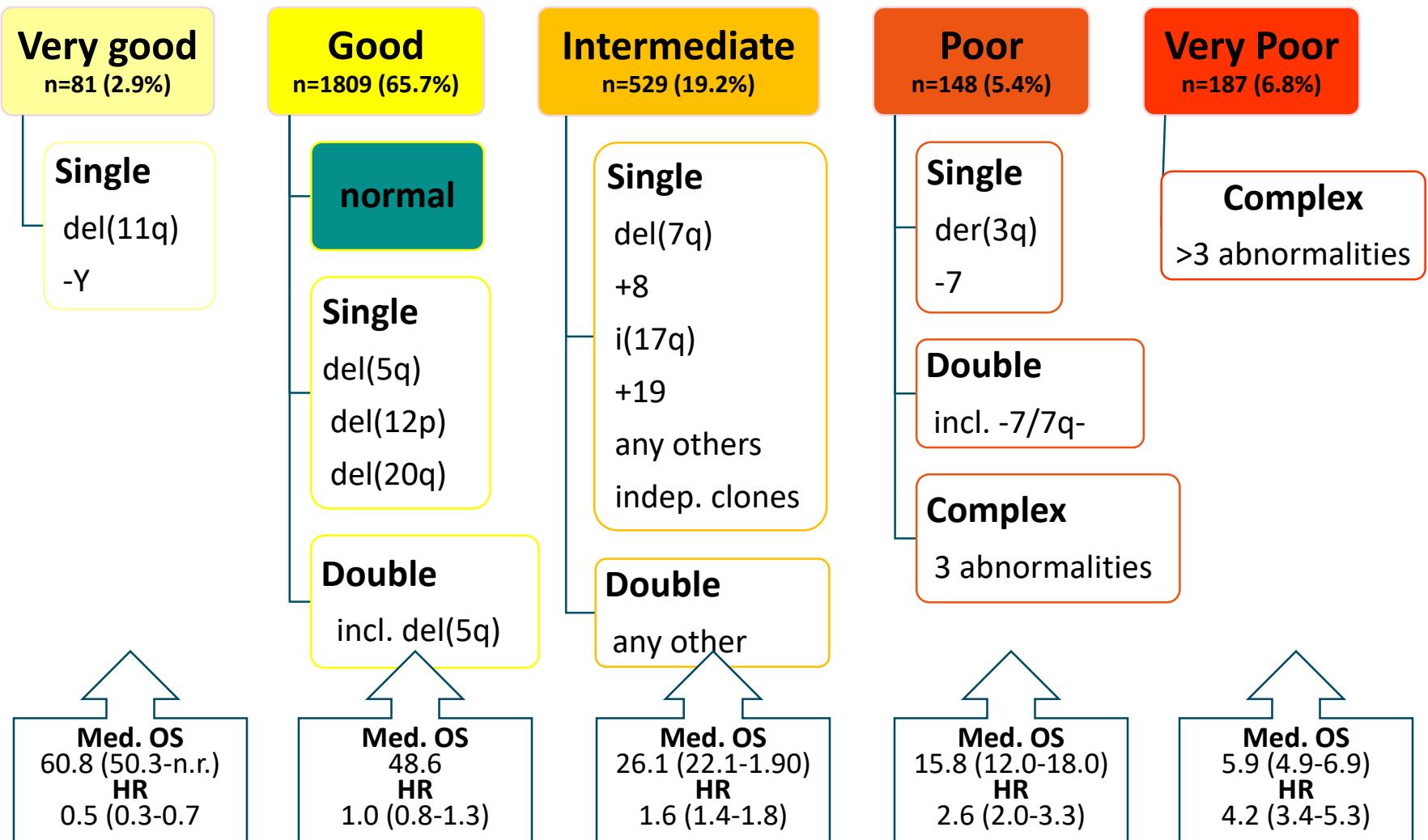
AML = Akute myeloische Leukämie; OS = overall survival.

Malcovati L, et al. J Clin Oncol. 2007;25:3503-10.

Cytogenetic changes in MDS

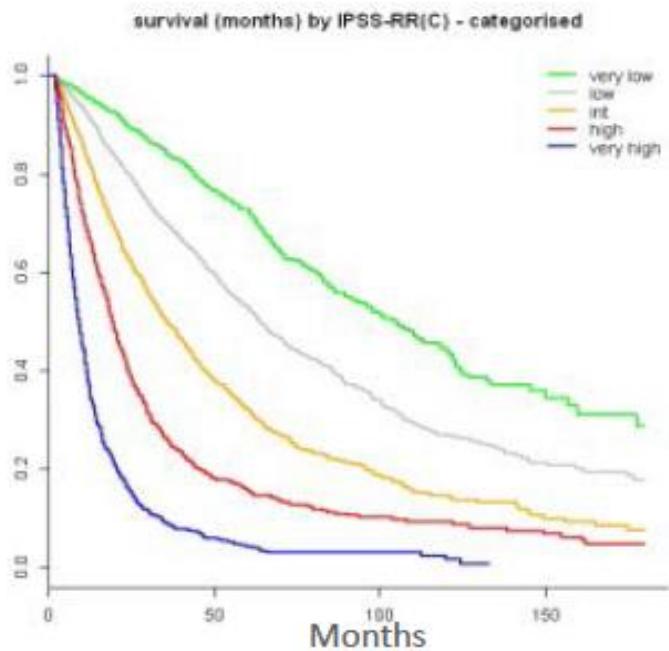


Der IPSS-R Score: Zytogenetik

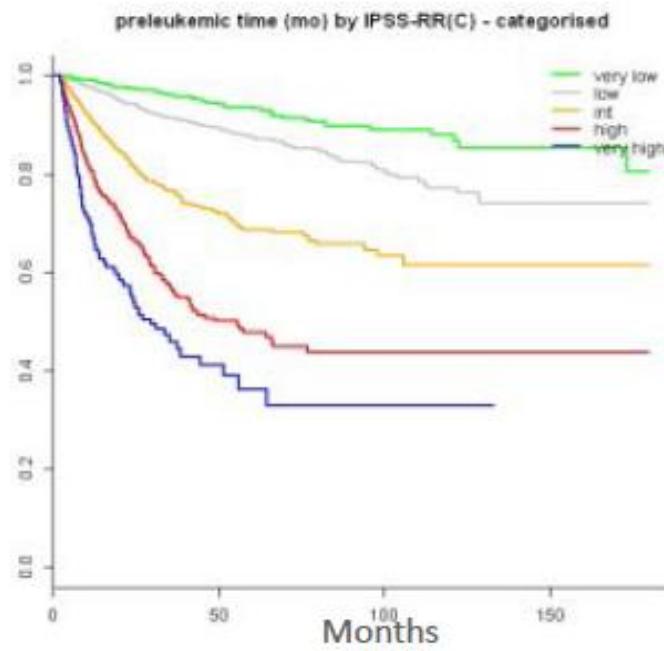


Prognostic scoring systems: IPSS-R

Survival



AML-free survival



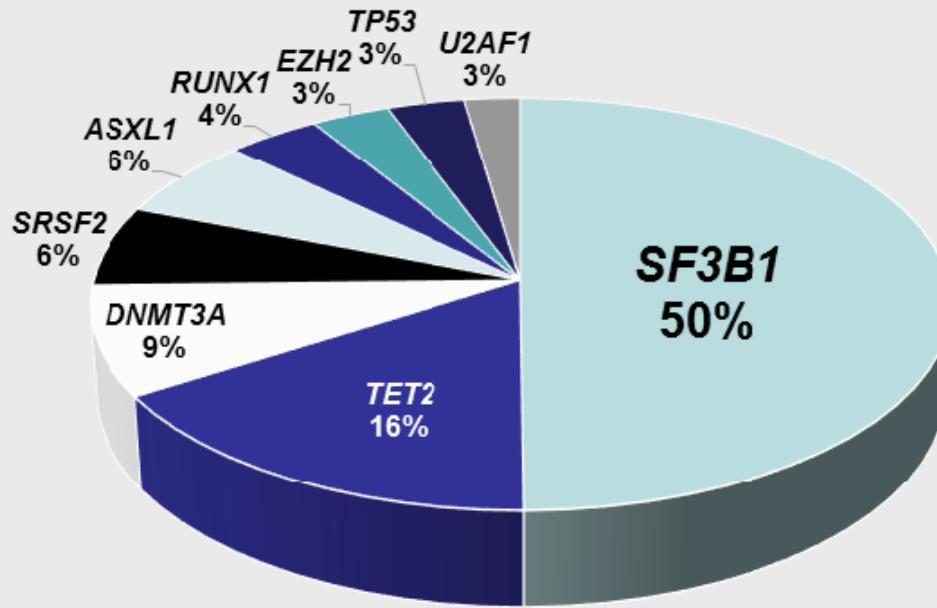
More complex: IPSS-R calculator available at <http://www.ipss-r.com>

Greenberg PL, et al. *Blood* 2012; 120: 2454-2465.

Es wird komplexer: rekurrennte molekulare Veränderungen

Molekulare Analysen beim MDS mit Ringsideroblasten

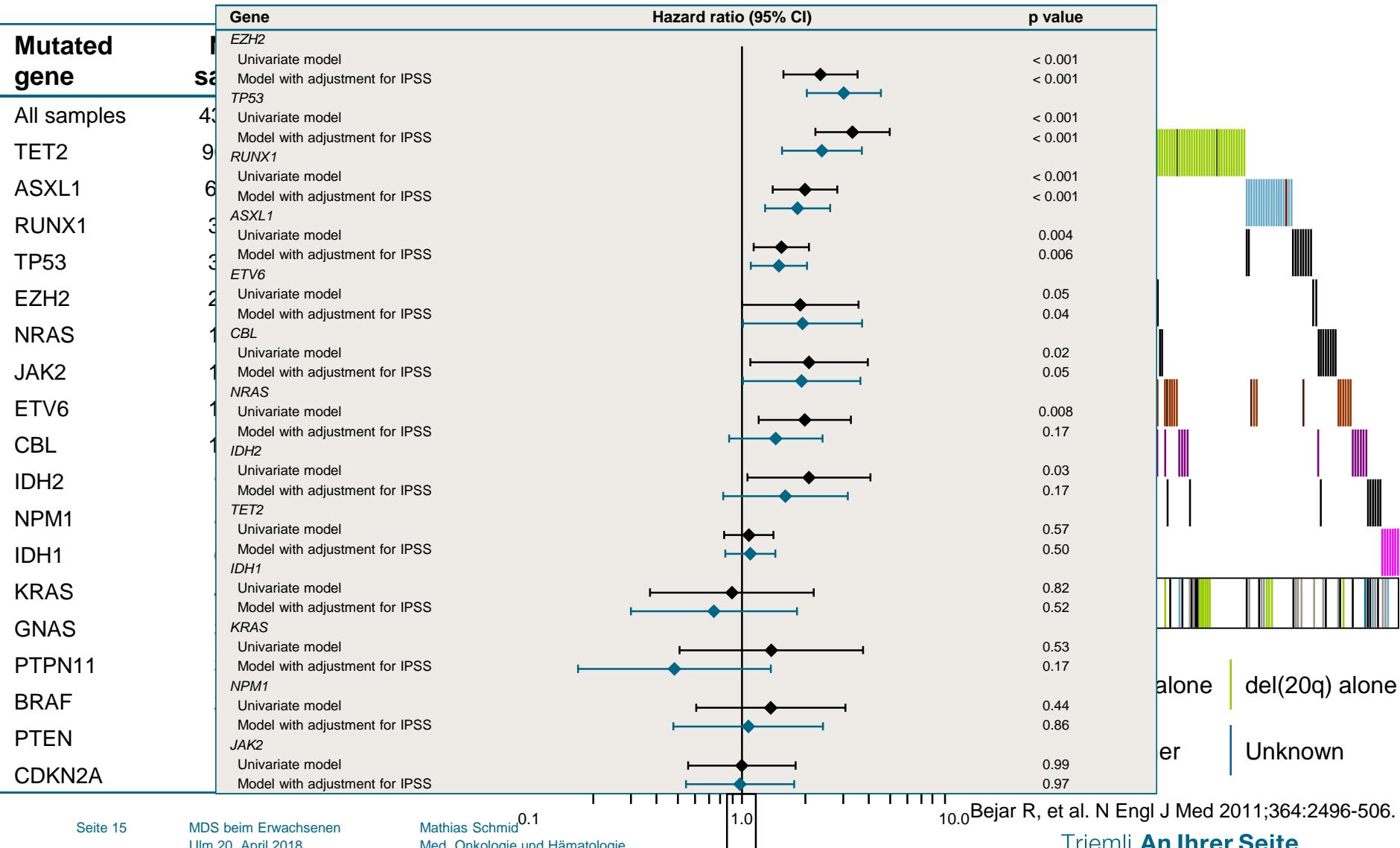
Malcovati et al., Blood. 2015;126(2):233-41.



[SF3B1 Mutationen bei RARS/RCMD-RS (81%) häufiger als bei RA/RCMD mit RS<15% (11.8%) o. RAEB (30.2%)

ood 2014.

Es wird komplexer: rekurrenente molekulare Veränderungen Prognostische Bedeutung

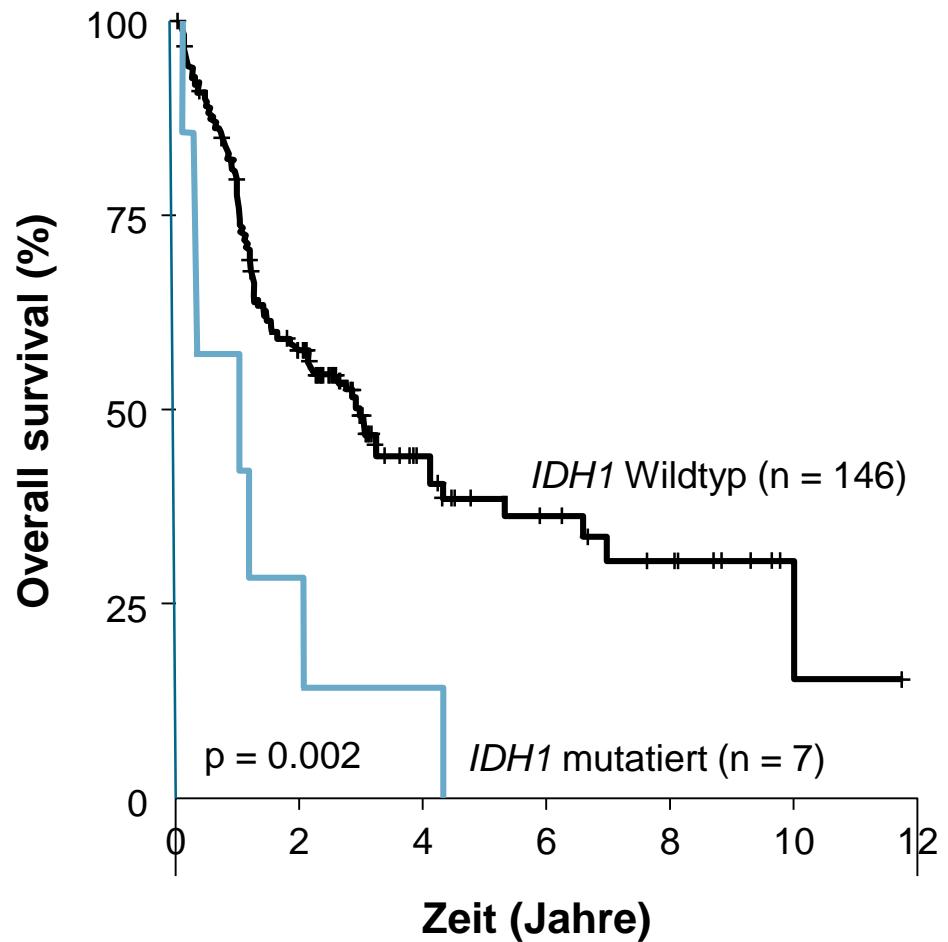


Prognostische Bedeutung von Mutationen am Beispiel von *IDH1*

193 Patienten mit MDS

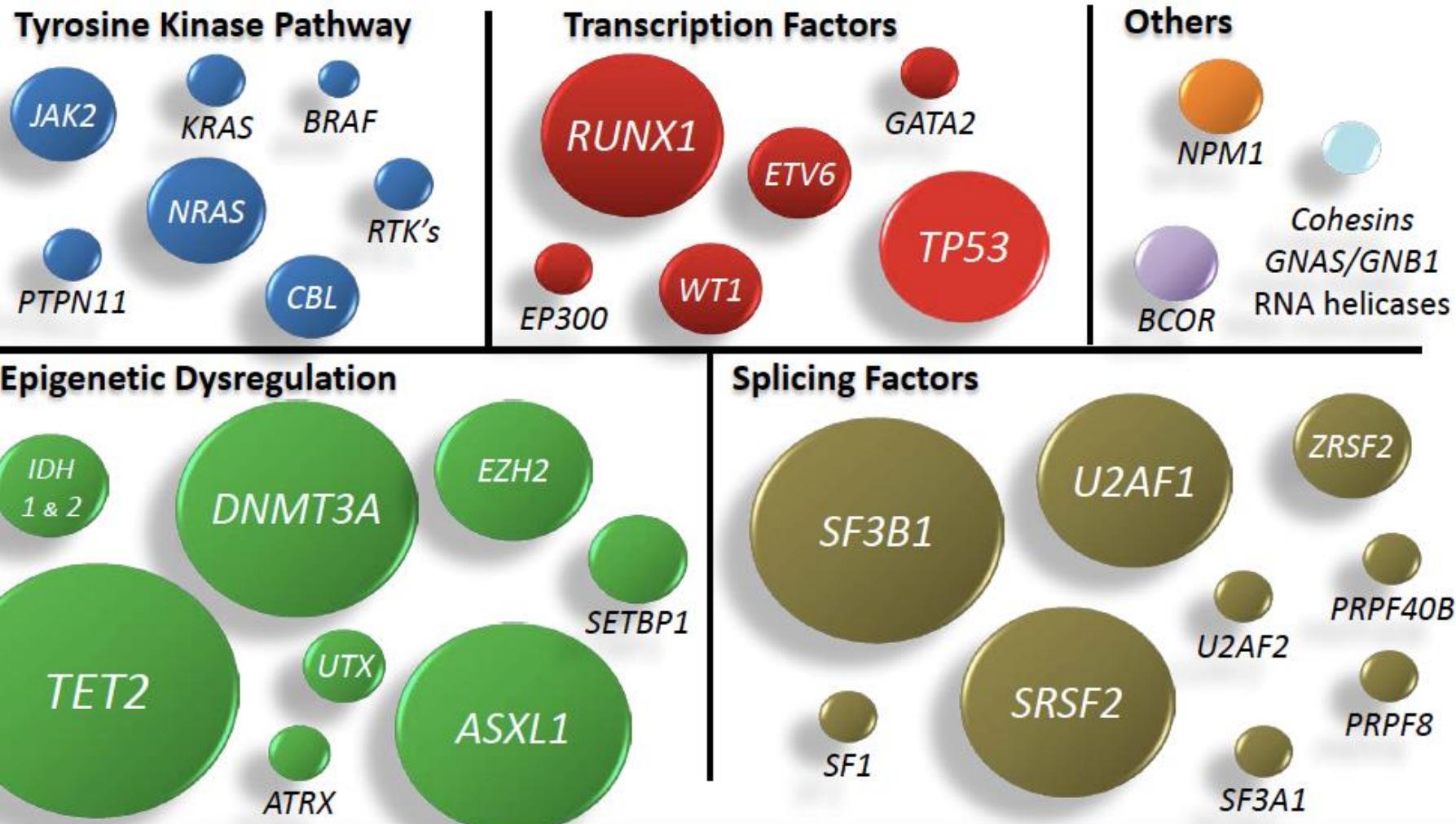
- RA (n = 38)
- del5q (n = 18)
- RARS (n = 20)
- RCMD (n = 30)
- RAEB-1 (n = 22)
- RAEB-2 (n = 31)
- MDS-U (n = 34)

7 *IDH1* Mutationen bei
193 Patienten (4 %)

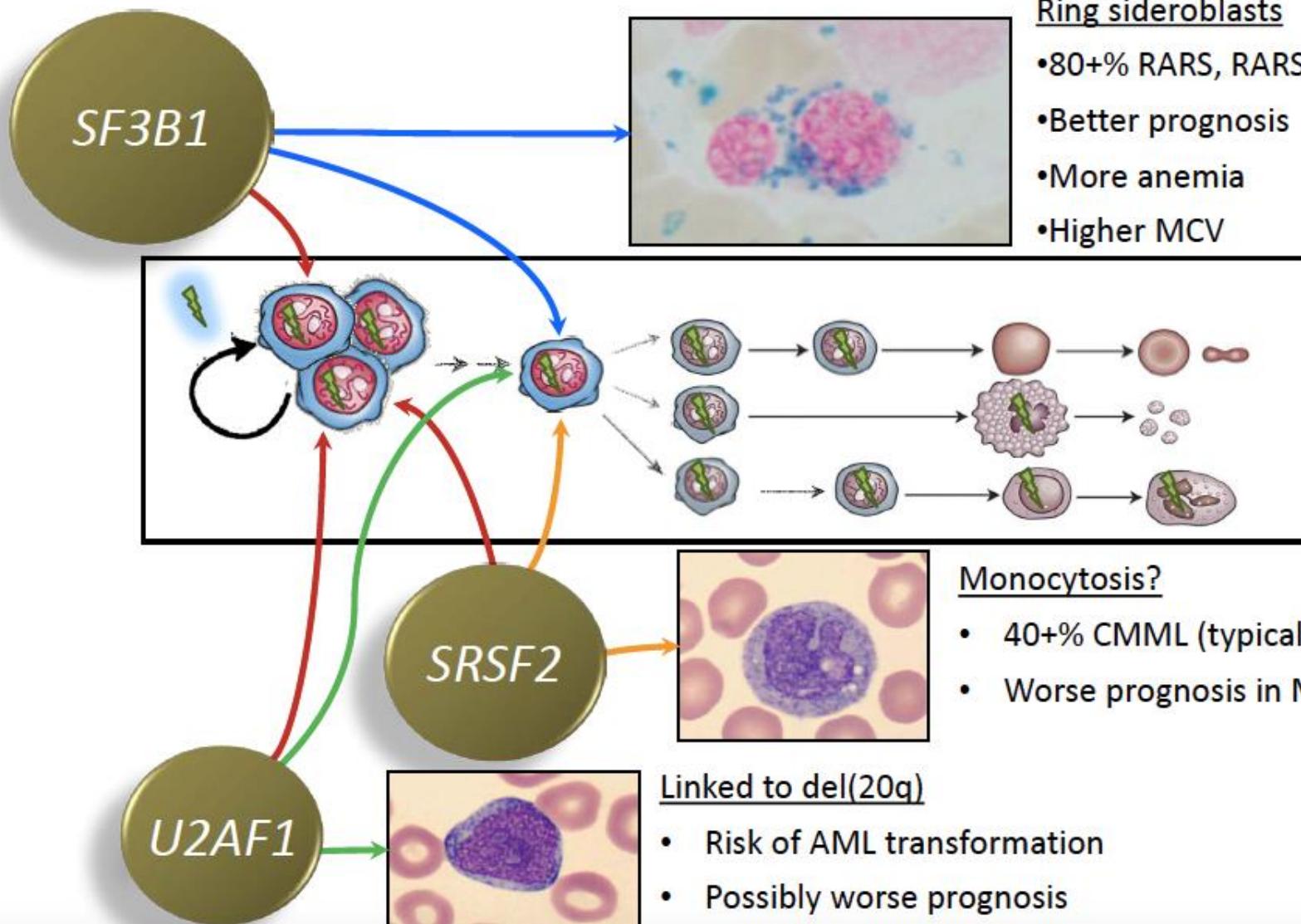


Thol F, et al. Haematologica. 2010;95:1668-74.

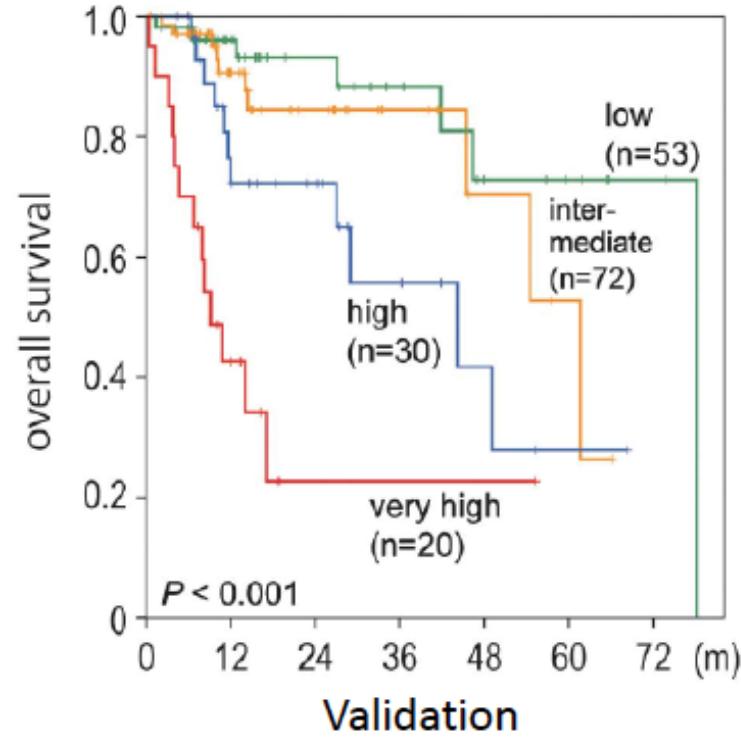
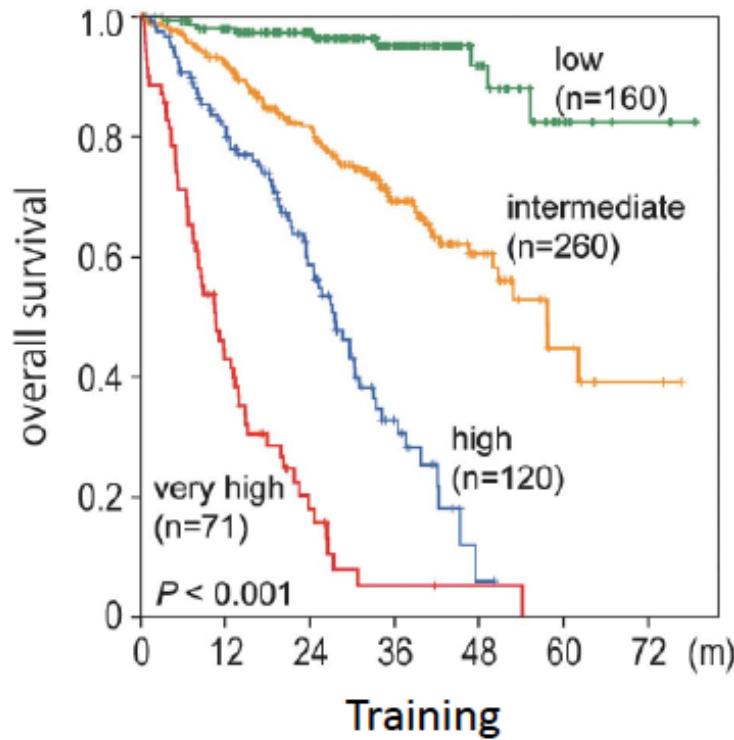
Es wird komplexer: rekurrenente molekulare Veränderungen “Es kommt Ordnung ins Chaos”



Es wird komplexer: rekurrenente molekulare Veränderungen Korrelation mit klinischen Eigenschaften



Der R-IPSS-R Score: Hinzunahme molekularer Marker



Model:

Gender, Age, IPSS-R Variables

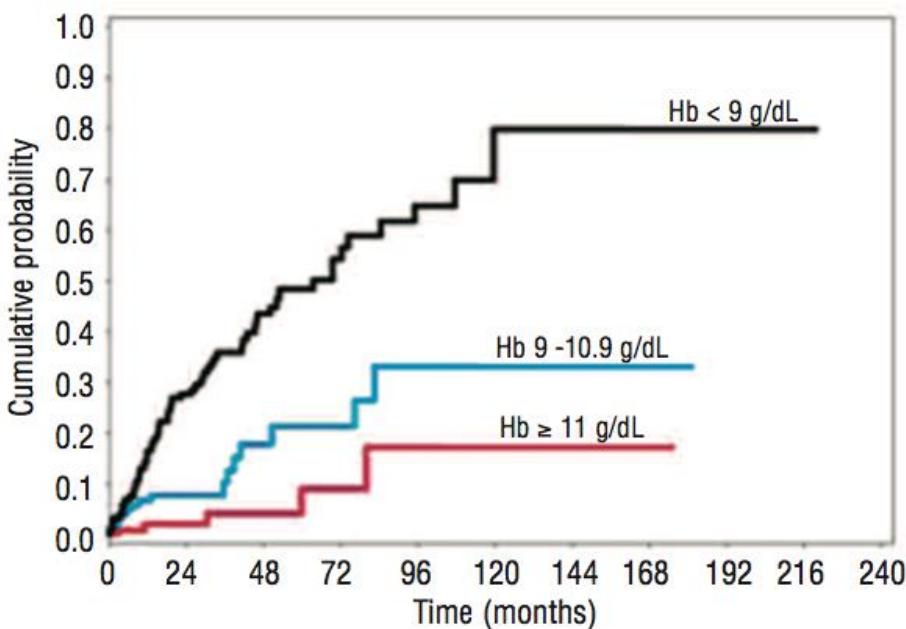
Mutations in: ASXL1, CBL, ETV6, EZH2, KRAS, LAMB4, NCOR2, NF1, NPM1, NRAS, PRPF8, RUNX1, TET2 and TP53

Haferlach et al, Leukemia 2014.

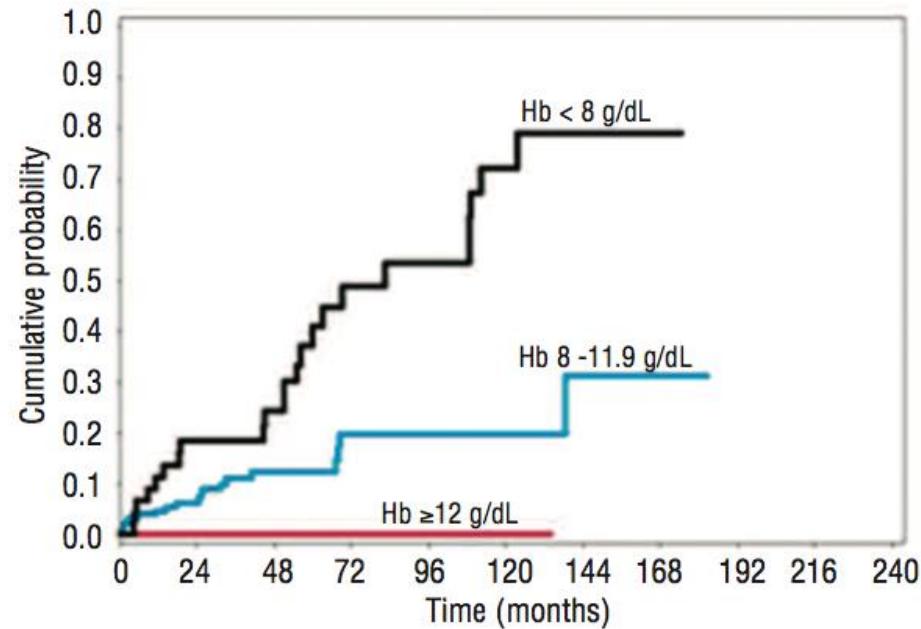
Prognostische Relevanz der Anämie bei Patienten mit MDS

Wahrscheinlichkeit des **nicht-leukämischen** Todes beim MDS in Abhängigkeit vom Grad der Anämie

Männer

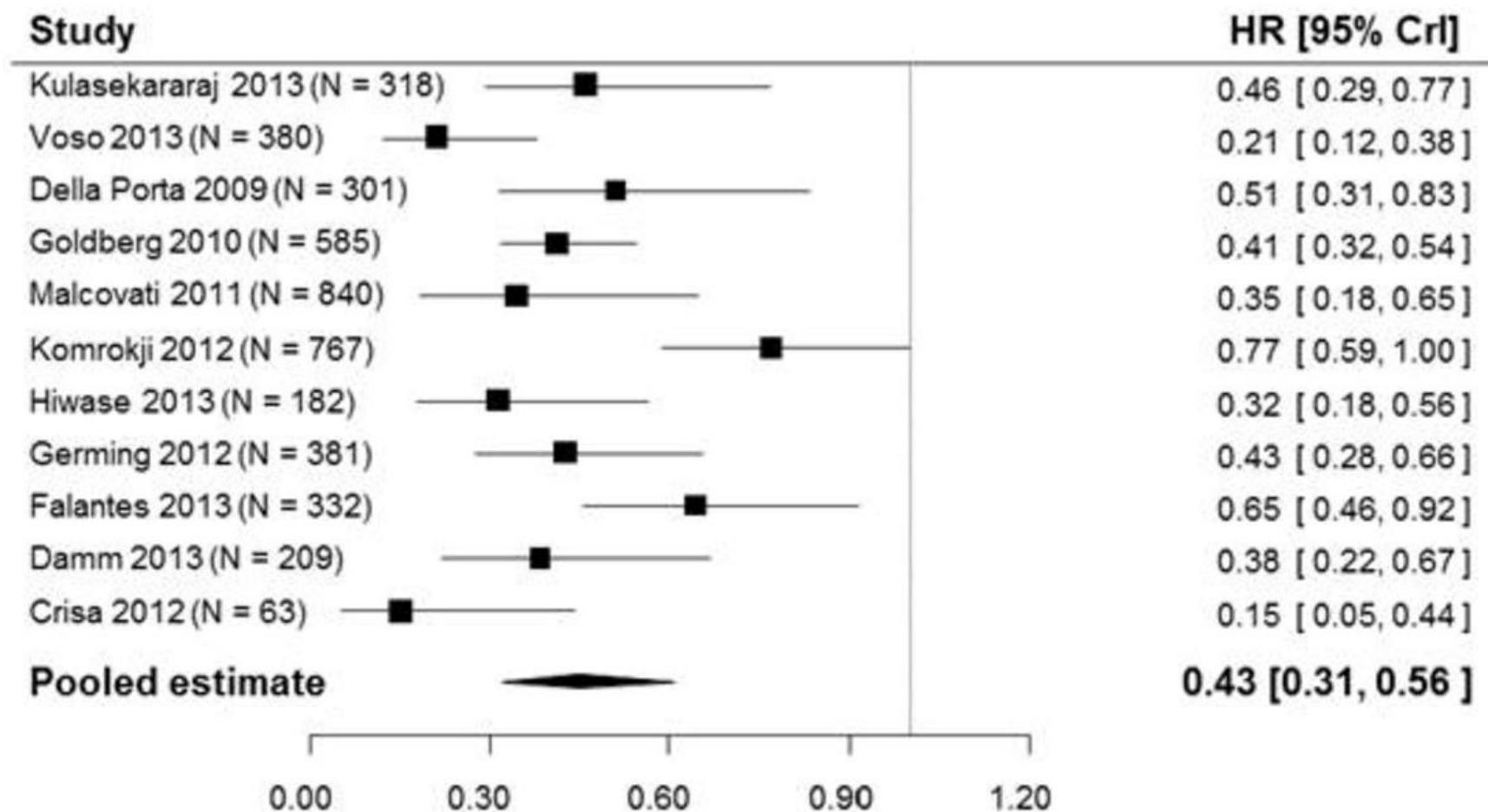


Frauen



Malcovati L et al., Haematologica 2011;96(10):1433-1440

Assoziation zwischen Transfusions-Unabhängigkeit und OS beim MDS



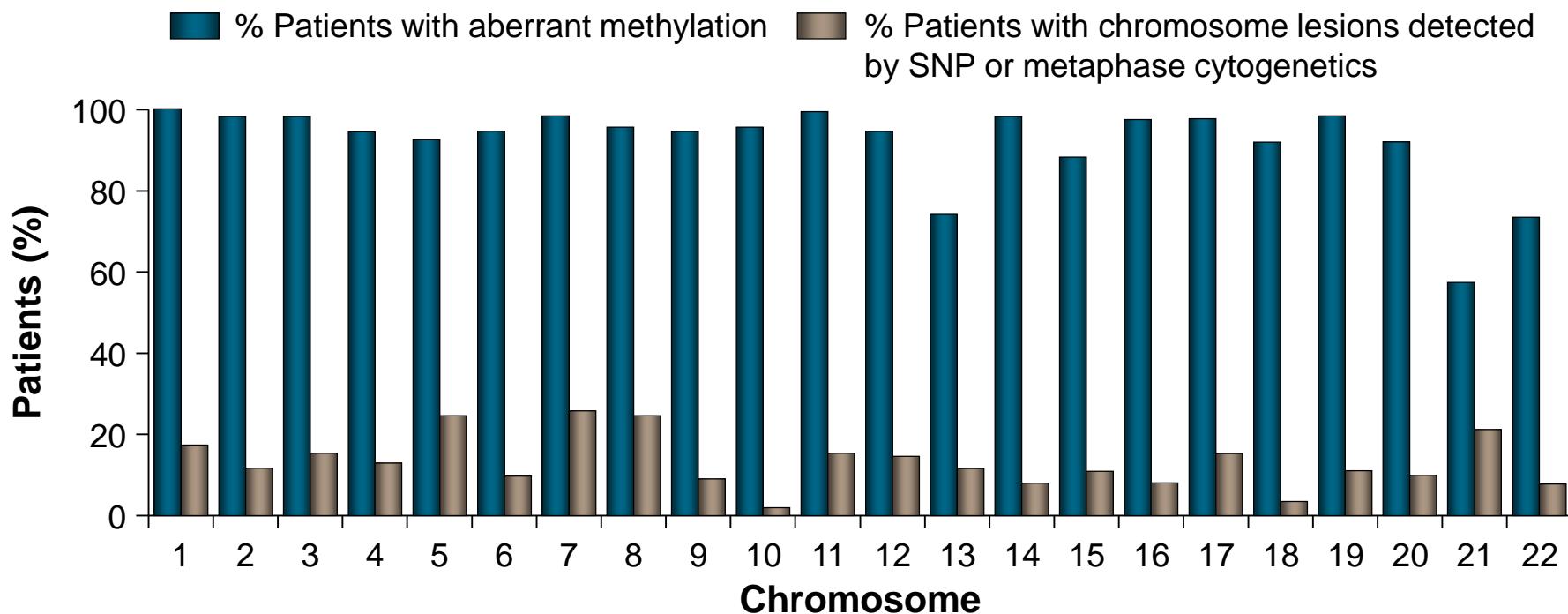
Aberrante DNA Methylierung als wichtiger Mechanismus bei der MDS Progression: Therapeutisches Ziel

Methods: DNA methylation microarray and high-density SNP array

Aberrant methylation was seen in every sample, on average affecting

91 of 1,505 CpG loci in **early MDS**

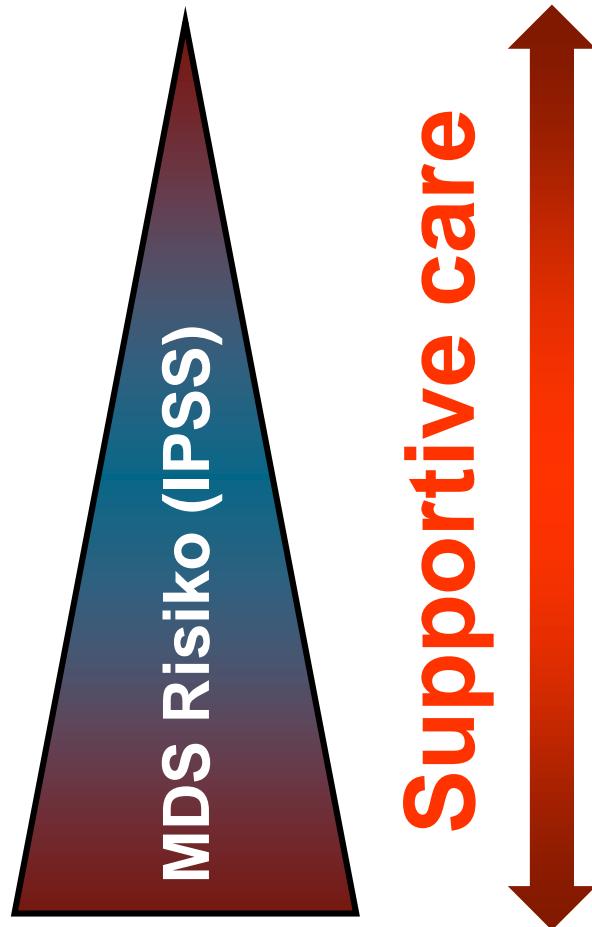
179 of 1,505 CpG loci in **RAEB/AML**



SNP = single nucleotide polymorphism.

Jiang Y, et al. Blood. 2009;113:1315-25.

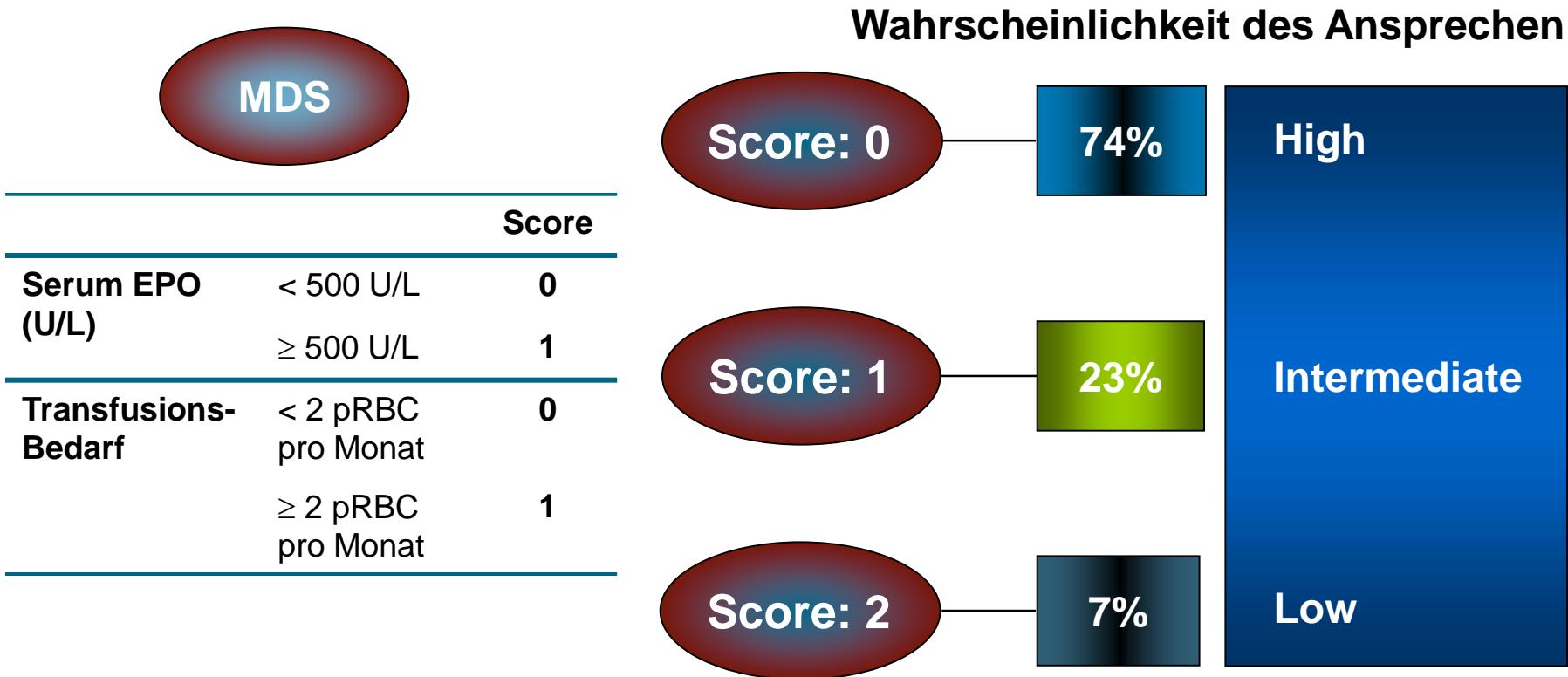
Therapie-Strategien beim MDS



- Haemopoietic growth factors (EPO; G-CSF)
- Iron chelation therapy
- Immunosuppressive Therapie
 - ATG, CSA
- Immunmodulatoren
 - Lenalidomid
- Demethylierung
 - 5-aza-cytidine
 - Decitabine
- Intensive Chemotherapie (AML-like)
- Stammzell-Transplantation
- Experimentelle Therapien

ATG = antithymocyte globulin; CSA = ciclosporin A; EPO = erythropoietin;
G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor.

Erythropoietin beim MDS



This predictive scoring system could be used in decisions regarding use of EPO (and G-CSF) for treating anaemia in MDS patients

Behandlung der Anämie mit Darbepoetin alpha bei Patienten mit Low und Intermediate-1 Risiko MDS

ARAMYS: Studiendesign

44 Patienten

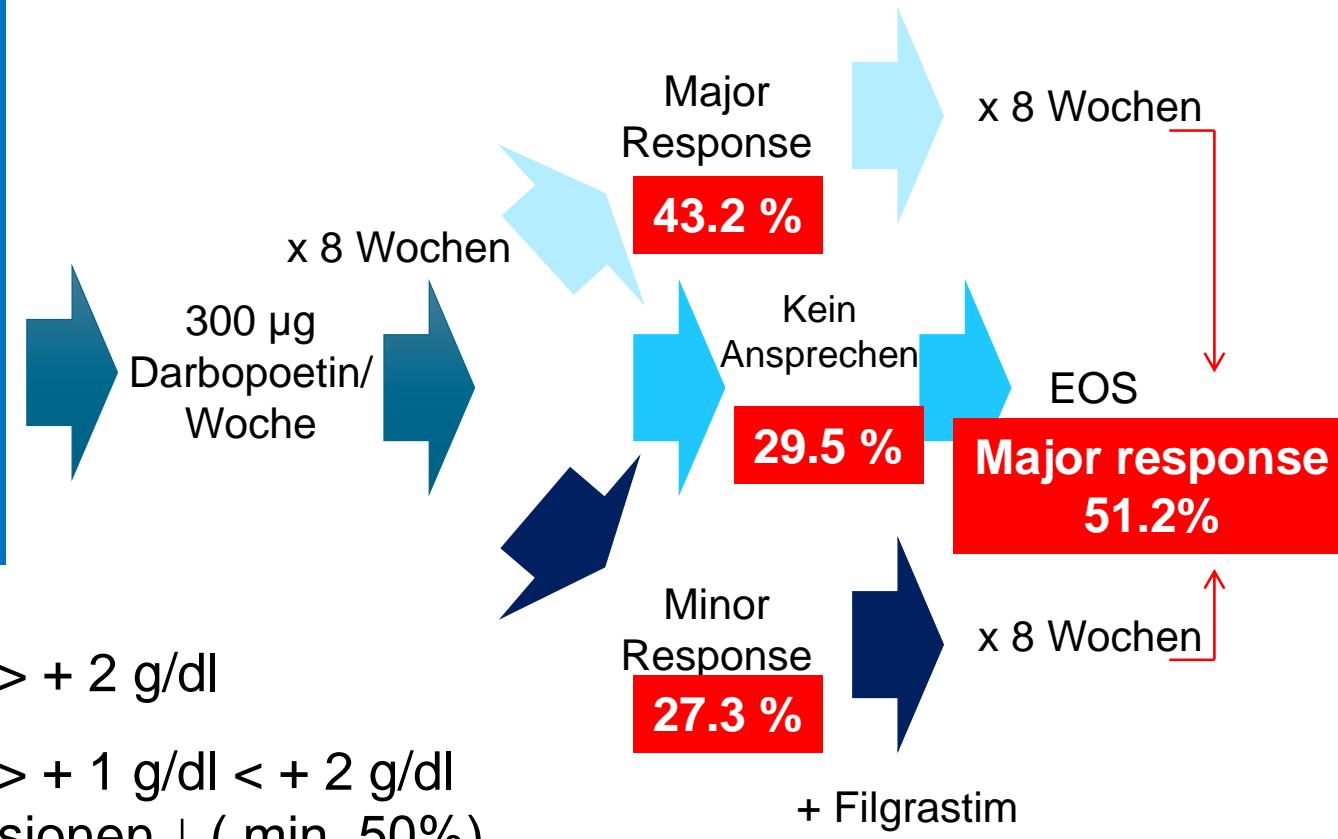
- low oder int-1 MDS
 - Hb < 10 g/dl
 - RA, RARS, RAEB
 - Epo < 500 IU/l
 - Transfusionsbedarf
< 2 EC/Monat über
2 Monate

Major Response: Hb > + 2 g/dl

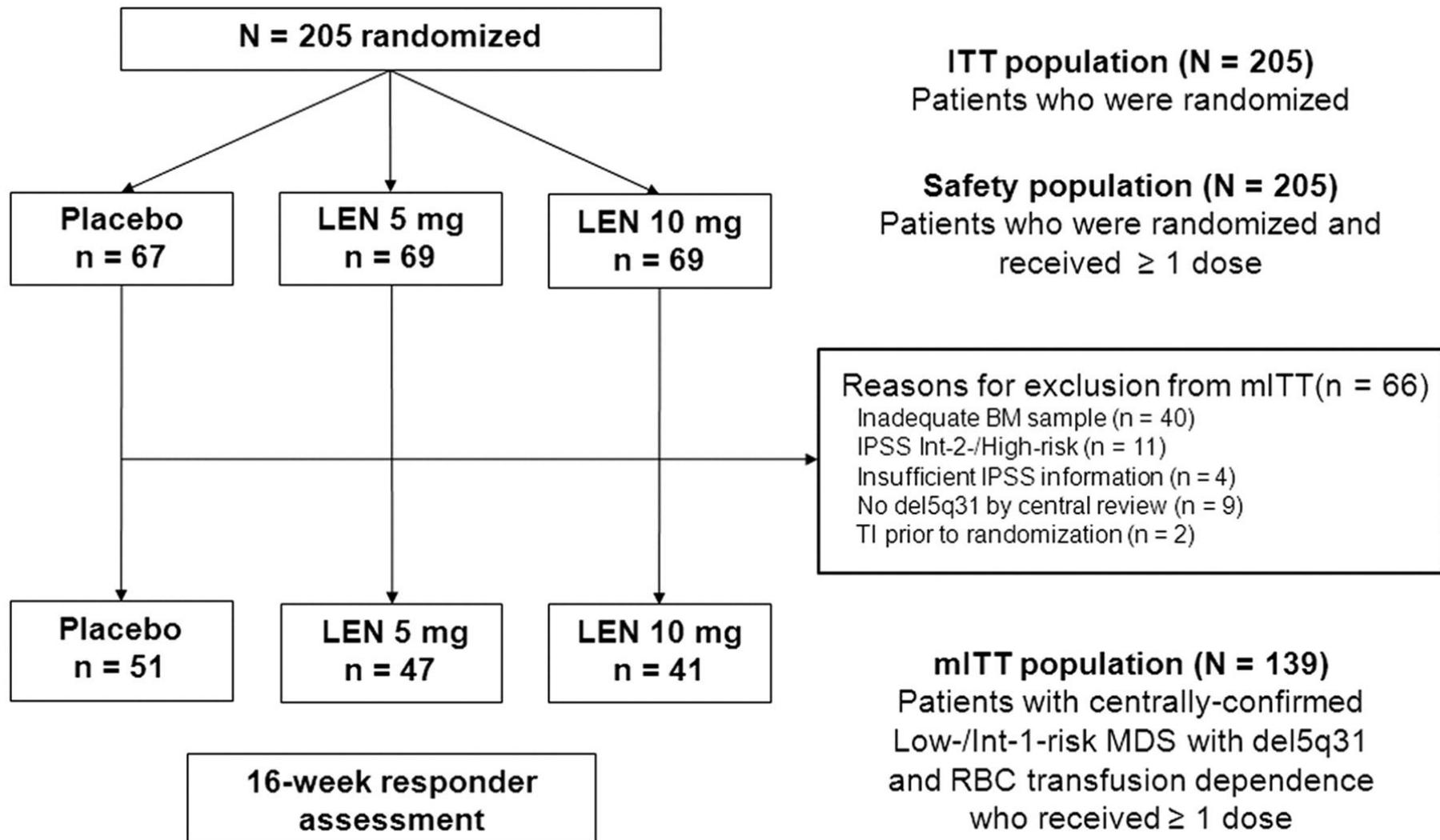
Minor Response: Hb $> + 1$ g/dl $< + 2$ g/dl
oder weniger Transfusionen \downarrow (min. 50%)

ERGEBNISSE

Woche 16

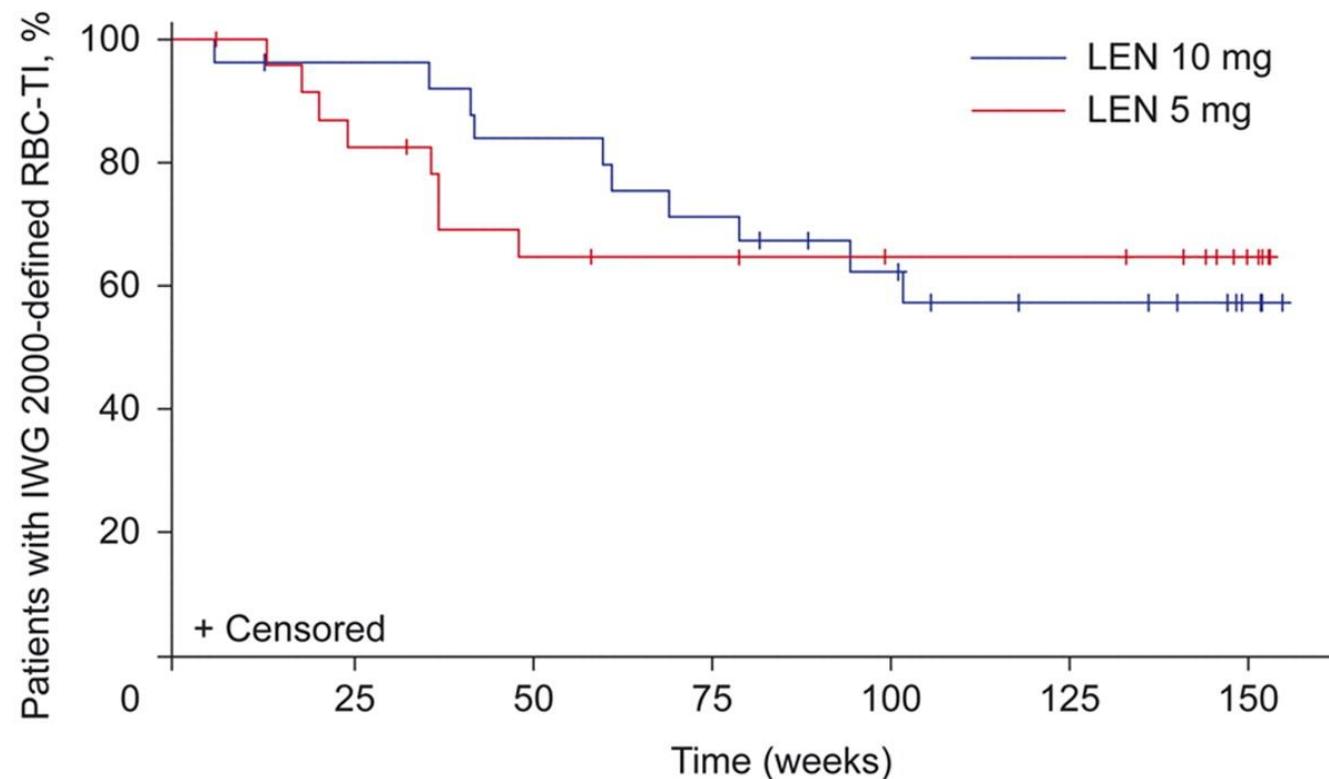


Randomisierte Phase 3 Studie mit Lenalidomid versus Placebo bei Transfusions-abhängigen Pat. mit del 5q (MDS-004-Study)

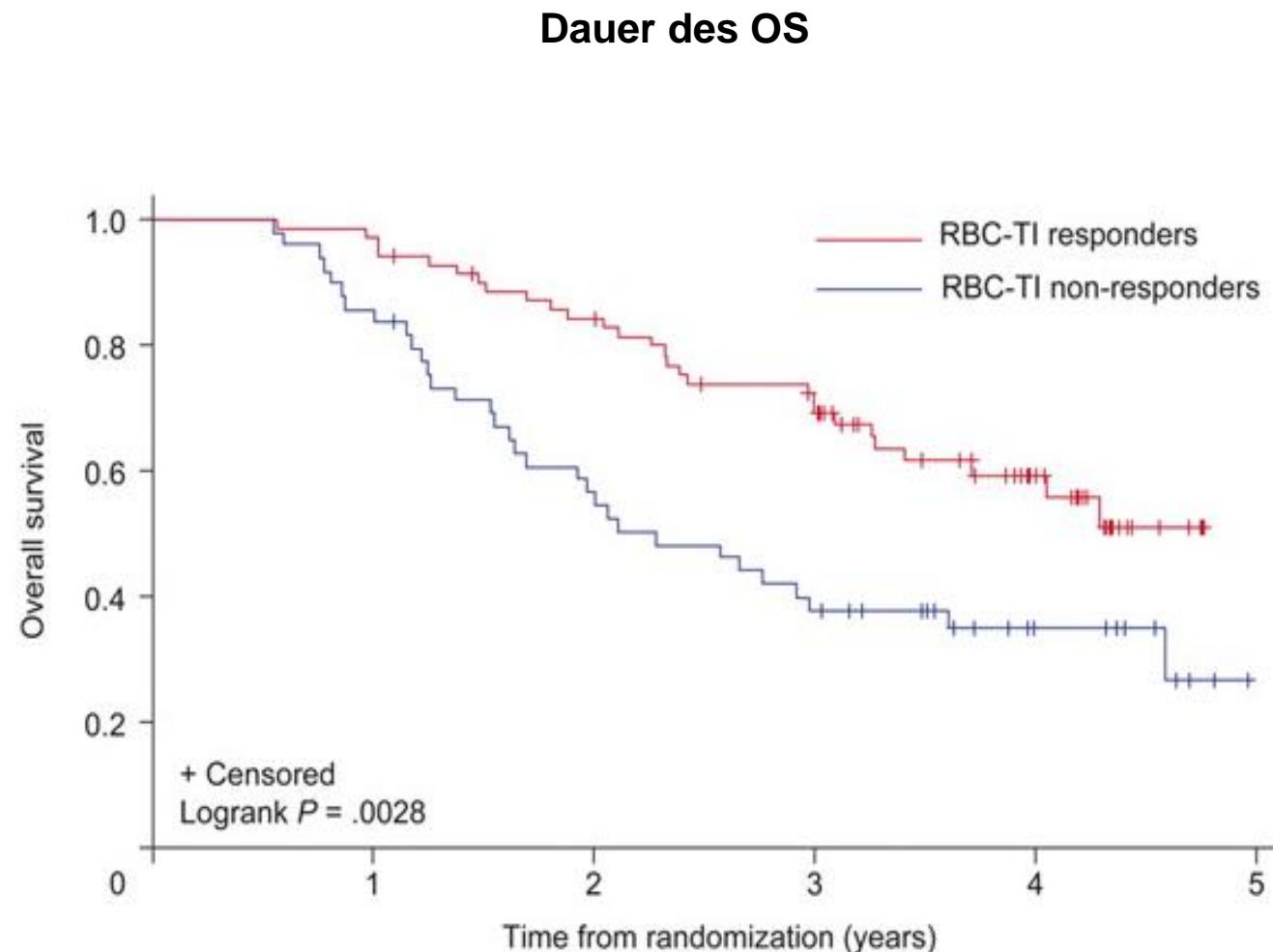


Randomisierte Phase 3 Studie mit Lenalidomid versus Placebo bei Transfusions-abhängigen Pat. mit del5q (MDS-004-Study)

Dauer der IWG 2000-definierten RBC-TI unter Lenalidomid (LEN) 10 mg or 5 mg



Randomisierte Phase 3 Studie mit Lenalidomid versus Placebo bei Transfusions-abhängigen Pat. mit del5q (MDS-004-Study)



Kombination von Lenalidomid mit EPO beim niedrig-Risiko MDS ohne del(5q)

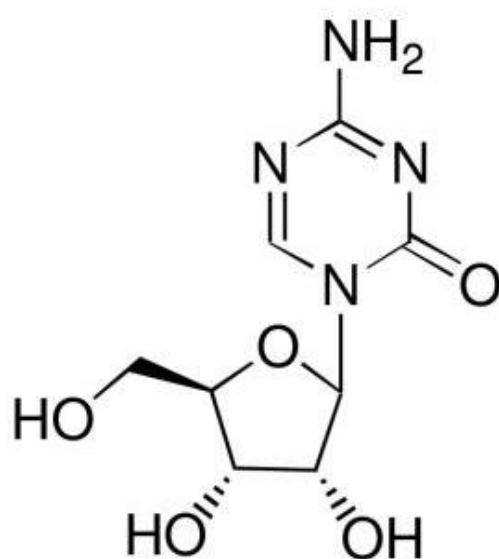
- Primäre ESA-Resistenz ($\frac{2}{3}$), Rezidiv unter ESA ($\frac{1}{3}$)
- Medianer endogener EPO-Spiegel
 - Len: 134 U/l
 - Len+EPO: 185 U/l
- Transfusionsbedarf innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn: im Median 6 EKs

Ansprechen	LEN+ EPO	LEN	P- Wert
HI-E (IWG 2006)	39.4%	23.1%	.044
Transfusionsfrei	24.2%	13.8%	.13

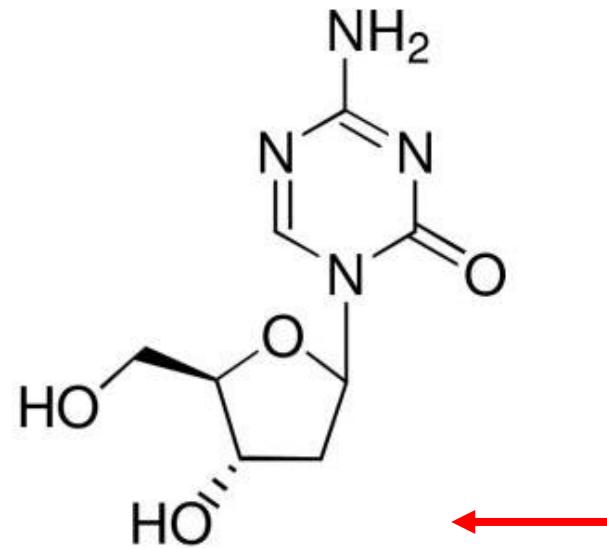
**Multivariable Analyse
Ansprechen nach IWG 2006
Len+EPO vs. Len: OR=5.0, P=.0047**

Tamno et al. Leukemia 2015;56:234-243

Chemische Strukturen der demethylierenden Substanzen



36: 5-azacytidine



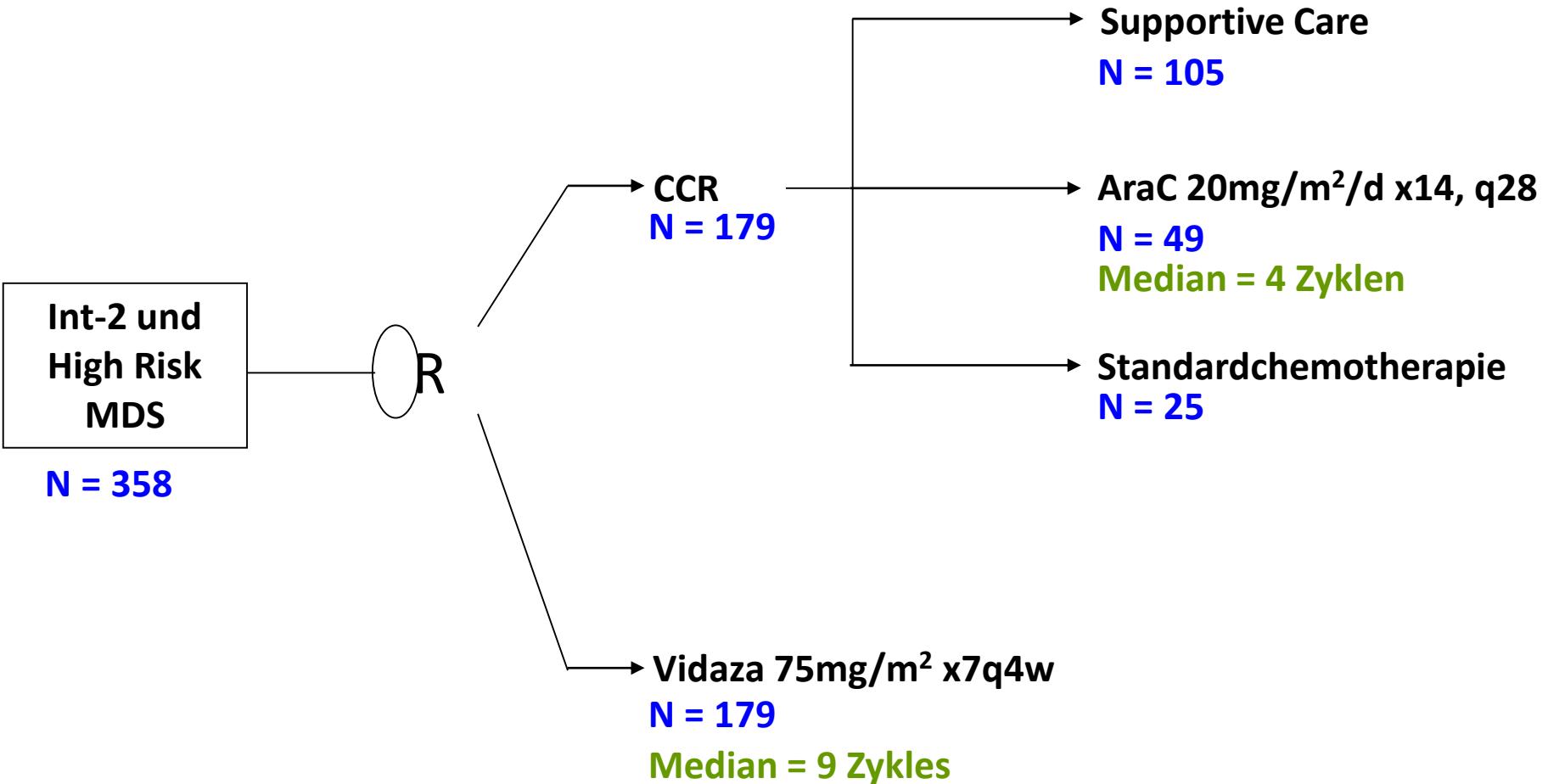
37: decitabine

Vidaza™

Dacogen™

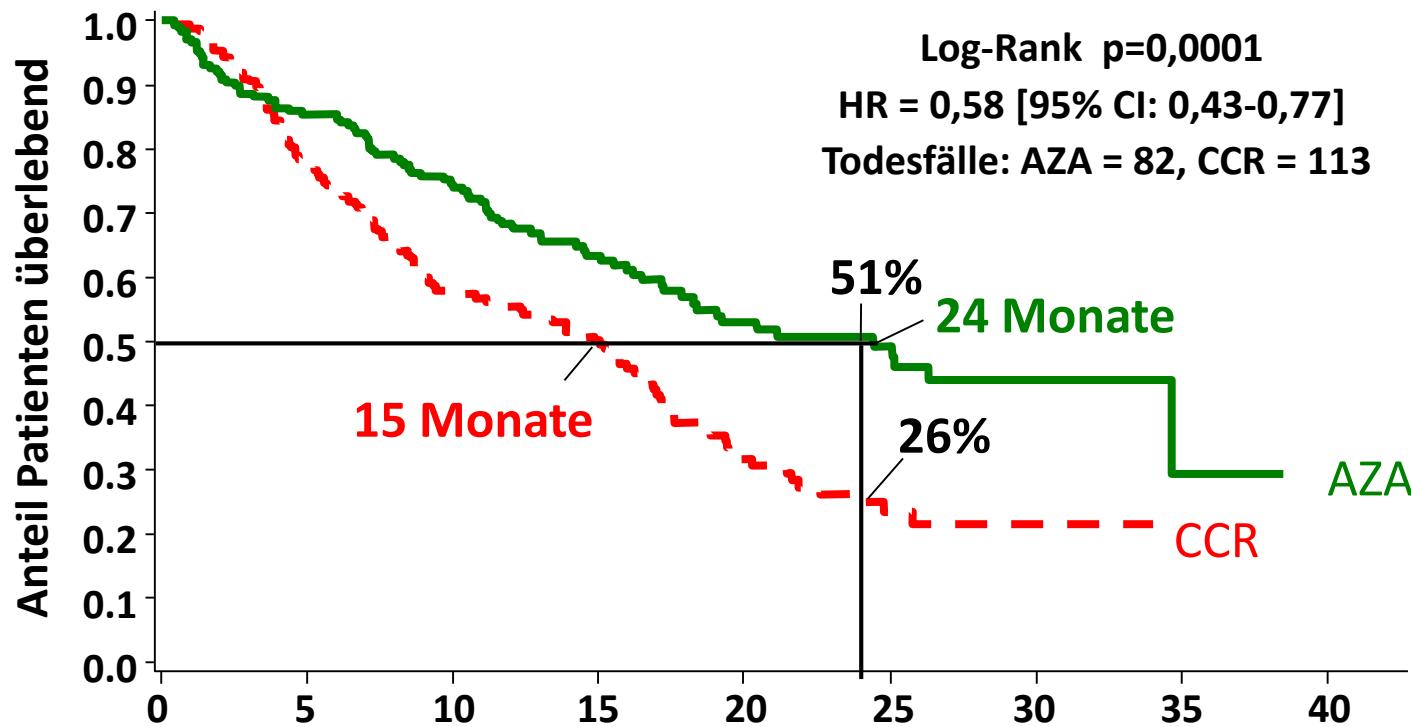
Prodrug

Vidaza® vs conventional care regimens (CCR) bei MDS Patienten: AZA 001-Study



Fenaux et al., Lancet Oncol., 2009

AZA-001 – Gesamtüberleben der ITT-Population



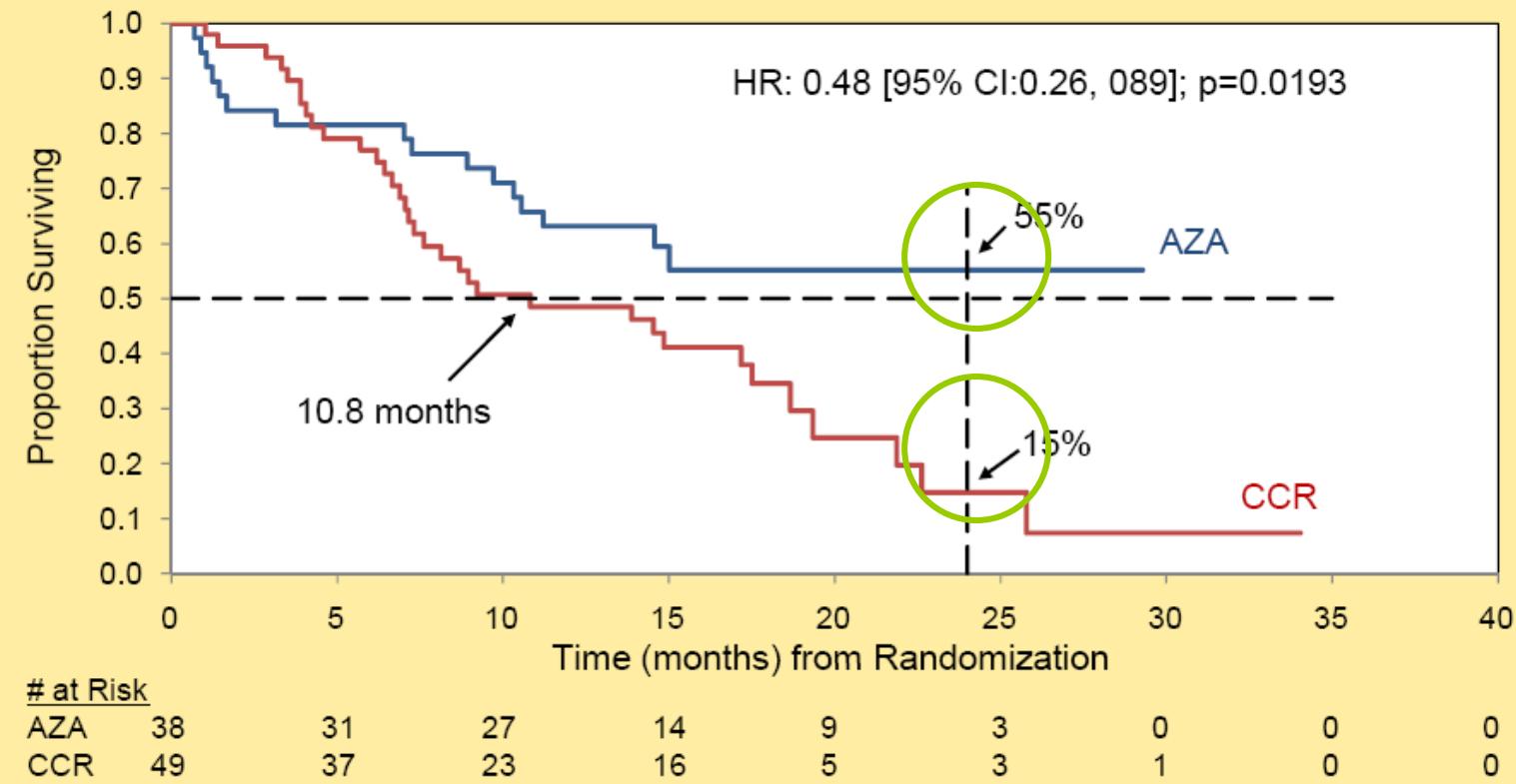
Differenz im OS (Median): 9,4 Monate

Differenz im 2-Jahres Überleben (median): 24,6%

Fenaux P, et al. Lancet Oncol., 2009

Azacytidine bei MDS-Patienten ≥ 75 Jahren

Figure 2. Overall Survival in Patients ≥ 75 Years of Age: AZA vs CCR



Medianes Follow-up: 17,7 Monate

median OS: AZA: nicht erreicht vs. 10,8 Monate, $p = 0.0193$

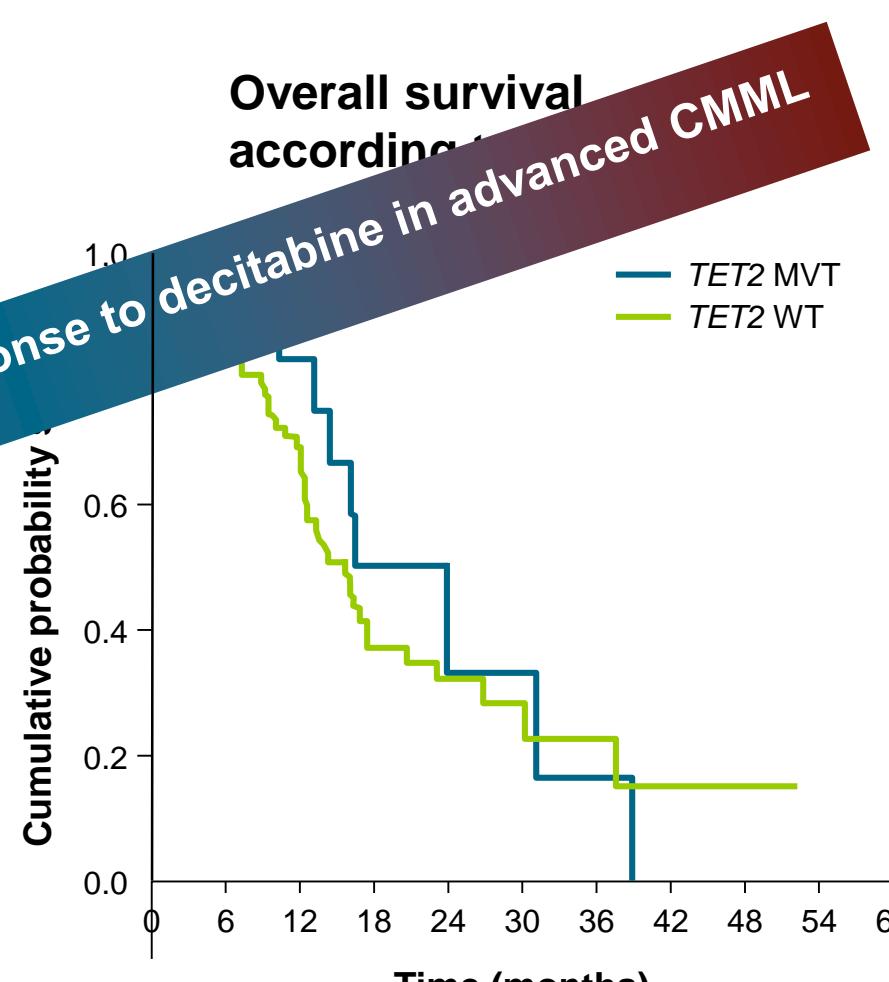
2-Jahres Überleben: 55 vs. 15%, $p=0.0003$

Seymour et al., # 3629, ASH 2008

TET2 Mutationen und Ansprechen auf 5-Aza

Prediction of overall response to 5-Aza (multivariate analysis)

	Including SD with HI	Excluding SD with HI
	OR (95% CI)	p
Mutated TET2	5.92 (1.0–52.4)	0.014 (0.000–0.39)
Cytogenetic risk		
Intermediate	0.24 (0.06–0.98)	0.048 (0.60–9.71)
Poor	0.33 (0.11–0.95)	0.22 (0.68–6.45)
Previous therapy	1.56 (0.47–5.15)	0.19 (0.13–1.65)



^a Compared with good risk.

HI = haematological improvement; OR = odds ratio; SD = stable disease.

MDS: Kombination von HDACi und demethylierenden Substanzen

Author	Garcia-Manero [Blood 2006]	Soriano [Blood 2007]	Maslak [Leukemia 2006]	Blum [JCO 2007]	Gore [Cancer Res 2006]	Kuendgen [Blood 2008]	Silverman [Blood 2008]
Schedule	DAC 15 mg/m ² day 1–10 + VPA 20, 35, or 50 mg/kg day 1–10	AZA 75 mg/m ² day 1–7 + VPA 50, 62,5 or 75 mg/kg day 1–7 + ATRA 45 mg/m ² day 3–7	AZA 75 mg/m ² day 1–7 + PB 200 mg/kg for 5 days after AZA	DAC 20 mg/m ² day 1–10 + VPA escalating doses (d5–21) 15, 20, or 25 mg/kg	AZA 50 mg/m ² day 1–14, 1–10, or 1–5 75 mg/m ² d1–5, 25 mg/m ² d1–14 + PB 375 mg/kg for 7 days after AZA	VPA (serum conc. 70–110 µg/ml) + AZA 100 mg/m ² d1–5	AZA 55 or 75 mg/m ² d1–7 + SAHA 200 mg bid x 7d or 200 mg tid x 14d or 300 mg bid x 7d or 300 mg bid x 3d
Patient number and diagnosis	AML (n = 48) MDS (n = 6)	AML (n = 49) MDS (n = 4)	AML (n = 8) MDS (n = 2)	AML (n = 11)	AML (n = 18) MDS (n = 13) CMML (n = 1)	AML (n = 16) MDS (n = 5) CMML (n = 3)	AML, MDS (n = 18)
Response	10 CR (19%) 2 CRp (3%) 7 BM resp. (13%)	12 CR (22%) 3 CRp (5%)	3 PR (30%)	2 CR (18%) 2 CRI (18%) 2 PR (18%)	4 CR (14%) 1 PR (13%) 6 HI (21%)	1 CR (4%) 1 Cri (4%) 5 PR (20%) 1 HI (4%)	9 CR (50%) 2 CRI (11%) 4 HI (22%)

- ◆ Kombinationen von HDACi und DNMTi erzielen bei manchen Pat. Ein schnelleres Ansprechen
- ◆ Ausgeprägte Myelosuppression, insbesondere zu Beginn der Therapie
- ◆ Trotz Kombination ist eine lange Therapiedauer möglich

Allogene Stammzell-Transplantation (allo-SZT)

Kurativ

- Relapse free survival: 40%
- Mortality: 20–40%
- Altersabhängig
- Risiko-adaptierte indication

Günstige prognostische Faktoren für SZT

- Alter < 60 Jahre
- HLA-identischer Familienspender
- Guter klinischer Status (WHO 0–1)
- Kurzer Krankheitsverlauf

“Mini”-Transplantation (dose-reduced conditioning regimen)

- “graft-versus-leukaemia” effect

Prognostische Faktoren die das post-SZT Outcome beeinflussen

Krankheitsspezifisch

- Stadium der Erkrankung
- Zytogenetik
- Ansprechen auf die Induktionstherapie

Transplantationsspezifische Faktoren

Patienten-bezogene Faktoren

- Komorbiditätsindex
- Alter
- Transfusions-Last
- Eisenüberladung

Komorbiditäten und Outcome nach

Bei erwachsenen Patienten mit MDS vor allo-SZT enorm wichtig

Die Summe aller Score-Punkte resultiert in 3 HCT-CI Risiko-Gruppen:

- 0 = Low
- 1 to 2 = Intermediate
- 3 oder mehr = High

Definitions and weighted scores by HCT-CI

Comorbidity	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	1
Cardiac	1
Inflammatory bowel disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular disease	1
Psychiatric disturbance	1
Hepatic, mild	1
Obesity	1
Infection	1
Rheumatologic	2
Peptic ulcer	2
Moderate/severe renal	2
Moderate pulmonary	2
Prior solid malignancy	3
Heart valve disease	3
Severe pulmonary	3
Moderate/severe hepatic	3

HCT-CI = haemopoietic cell transplantation-specific comorbidity index.

Selektionskriterien für eine allo SZT bei erwachsenen MDS Patienten

IPSS Int-2- und High-risk MDS

- allo-SZT ist die Therapie der ersten Wahl, ausser es bestehen Kontraindikationen (refraktäre Krankheit, Komorbiditäten,...)

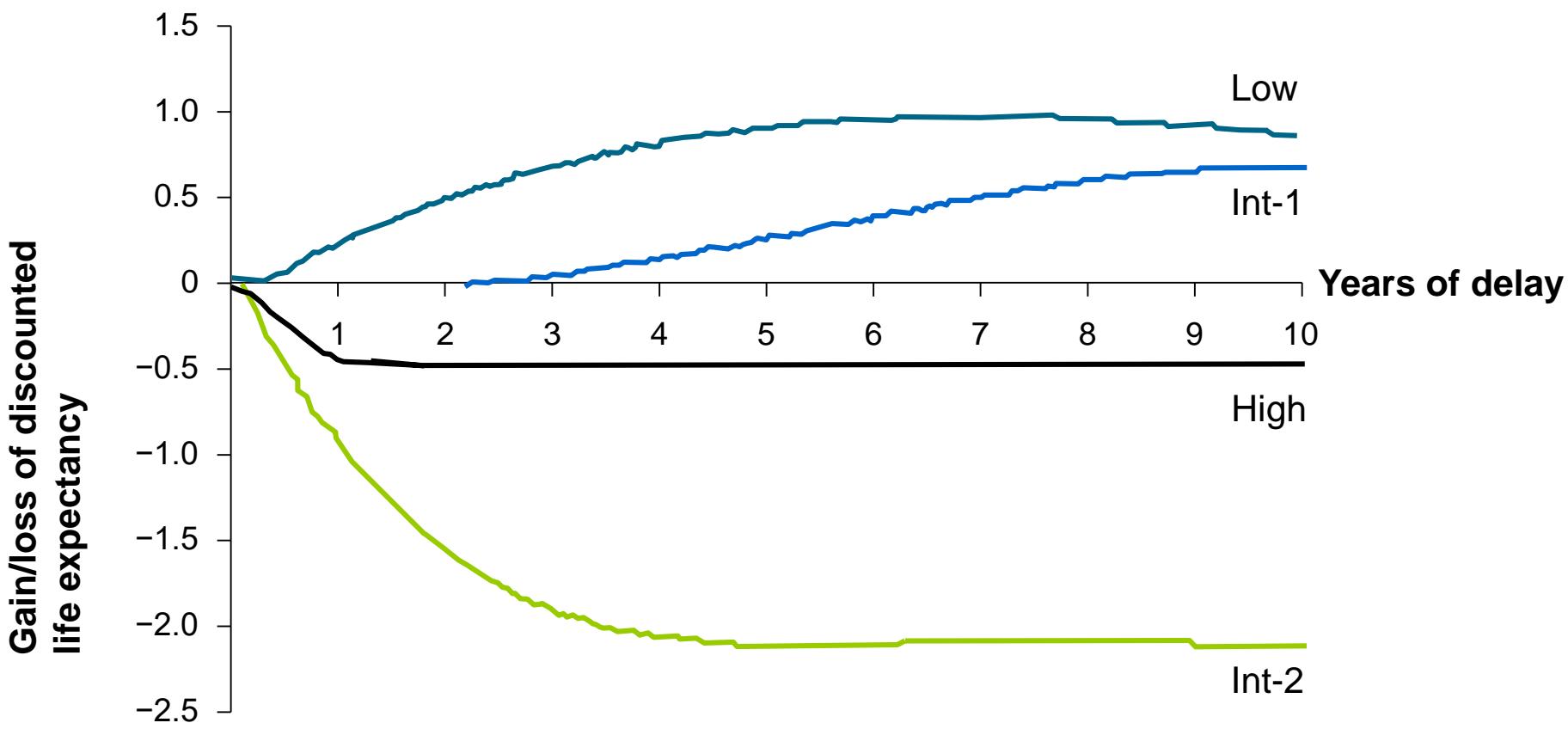
IPSS Int-1 MDS

- eine allo-SZT sollte ernsthaft in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei jungen Patienten, ungünstiger Zytogenetik, lebensbedrohlicher, refraktärer Zytopenie oder Zeichen, die auf eine rasche Progression hindeuten (Bastenzahl und/oder KM-Versagen)

IPSS Low-risk MDS

- eine allo-SZT sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ungünstige Faktoren wie z.B. ein hoher, refraktärer Transfusionsbedarf vorliegt.

Zeitpunkt der allo-SZT in Abhängigkeit vom IPSS-Score



Low- und Int-1-risk Patienten könnten von einer verzögerten Transplantation profitieren

Cutler CS, et al. Blood. 2004;104:579-85.

Guidelines und Erkenntnisse zur allo-SZT bei MDS Patienten

- Allo-SZT hat heutzutage bei selektierten MDS Patienten ein hervorragendes Outcome, auch bei älteren Patienten mit HLA-identem Fremdspender
- Es besteht praktisch kein Unterschied zwischen verwandtem und unverwandtem Spender
- NRM ist die Hauptproblematik nach MAC, das Rezidivrisiko ist bei RIC höher
- Es gibt keine klaren Hinweis das die RIC bei Patienten > 60 years einen klaren Vorteil gegenüber einer MAC hat
- Prospektive Studien sollten beim MDS unbedingt durchgeführt werden

NRM = non-relapse mortality; MAC = myeloablative conditioning;
RIC = reduced intensity conditioning.

Adapted from: Ljungman P, et al.
Bone Marrow Transplantation 2010; 219-34.

Allogene SZT bei MDS Patienten \geq 50 Jahre: Eine Multivariate Analyse

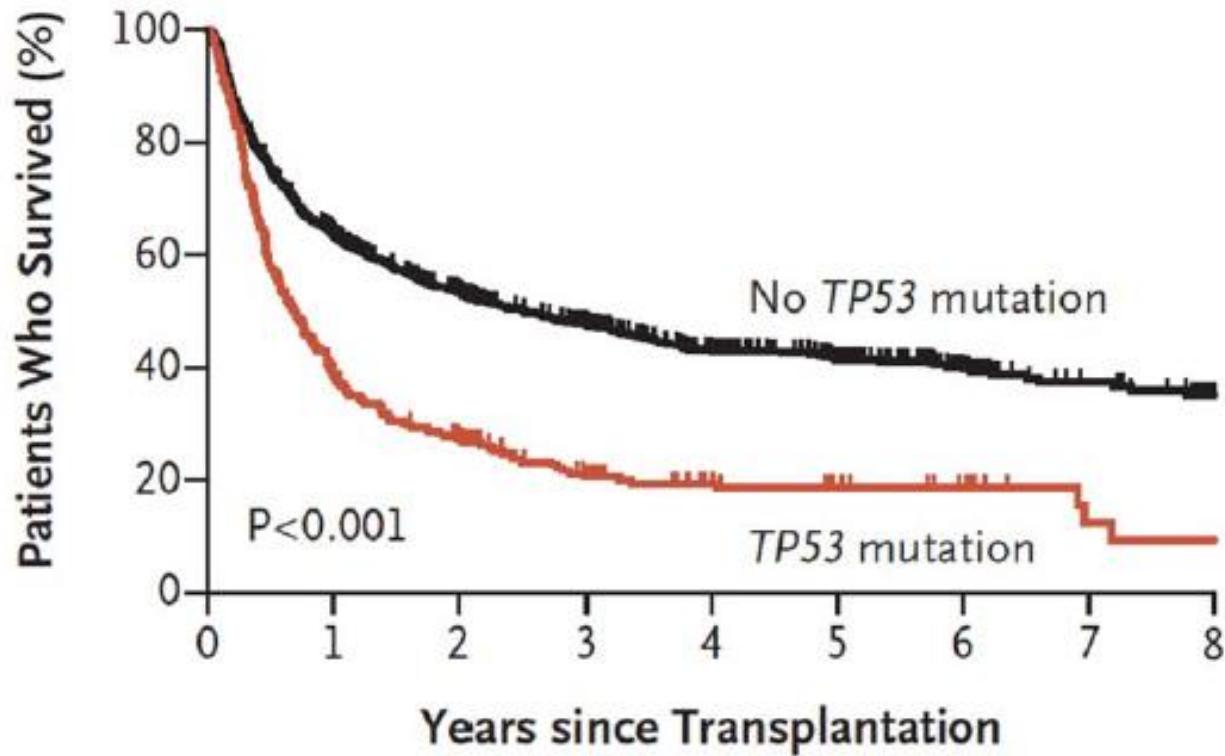
Variable	4-Year outcome	Hazard ratio (95% CI)	Overall p value
Age > 60 years	Relapse rate	1.42 (0.99–2.04)	0.42
RIC	Relapse rate	1.44 (1.13–1.84)	< 0.01
Advanced disease stage at HSCT	Relapse rate	1.51 (1.18–1.93)	< 0.01
Donor type			
HLA-matched, unrelated	Relapse rate	1.08 (0.68–1.70)	0.75 (NS)
HLA-mismatched, unrelated	Relapse rate	0.99 (0.62–1.59)	0.98 (NS)
Reduced intensity conditioning (RIC)	NRM	0.79 (0.65–0.97)	0.03
Advanced disease stage at HSCT	NRM	1.43 (1.13–1.79)	0.01
Donor type			
HLA-matched, unrelated	NRM	1.57 (1.10–2.24)	0.01
HLA-mismatched, unrelated	NRM	1.31 (0.91–1.87)	0.14 (NS)
Advanced disease stage at HSCT	OS	1.55 (1.32–1.83)	< 0.01

Das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der SZT und ist der wichtigste Faktor bei dieser Analyse

NS = not significant; OS = overall survival.

Lim ZY, et al. J Clin Oncol. 2010;28:405-11.

Weitere Faktoren, die das Outcome von MDS-Patienten nach allo PBSCT beeinflussen



No. at Risk

No TP53 mutation	1224	757	529	370	261	183	109	53	32
TP53 mutation	289	109	66	39	26	20	14	6	5

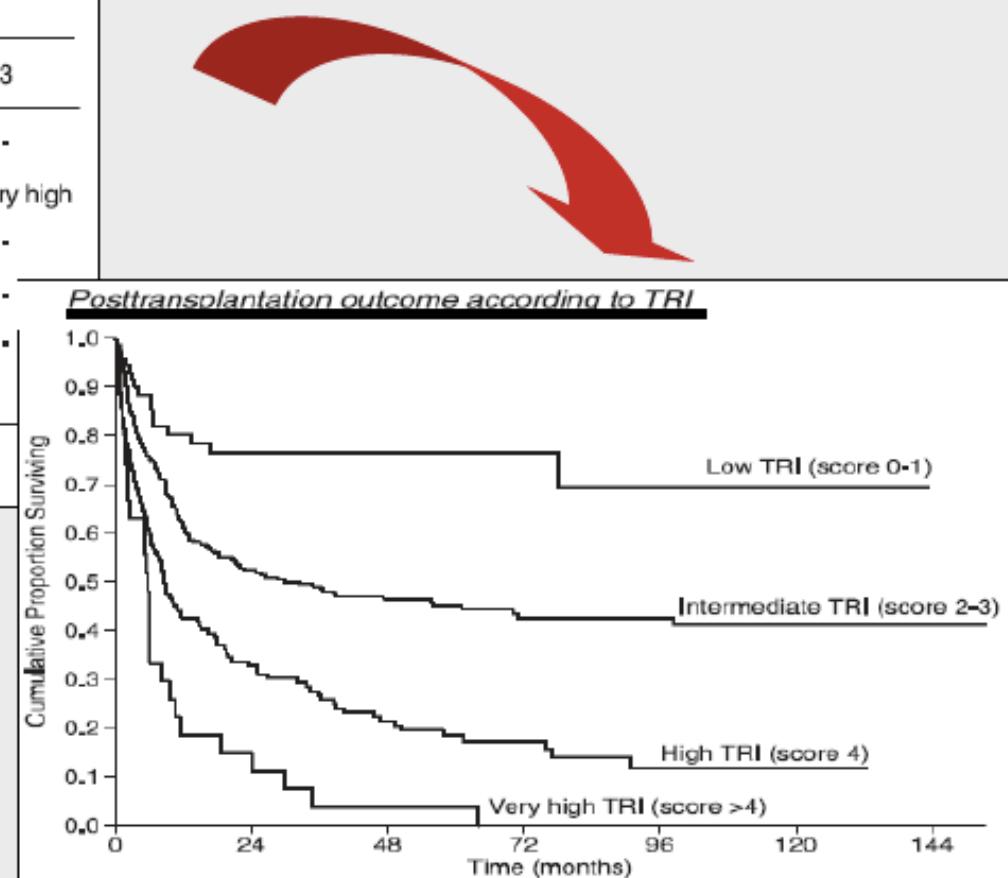
MDS-Transplantations Risiko Index (TRI) für Patienten unter allo PBSCT

MDS transplantation risk index (TRI) calculation

Prognostic variable	Score values			
	0	1	2	3
Age, yr	<50	≥50	-	-
IPSS-R	low	intermediate	high	very high
Monosomal karyotype	no	yes	-	-
HCT-CI	low/intermediate	high	-	-
Refractoriness to induction chemotherapy	no	yes	-	-

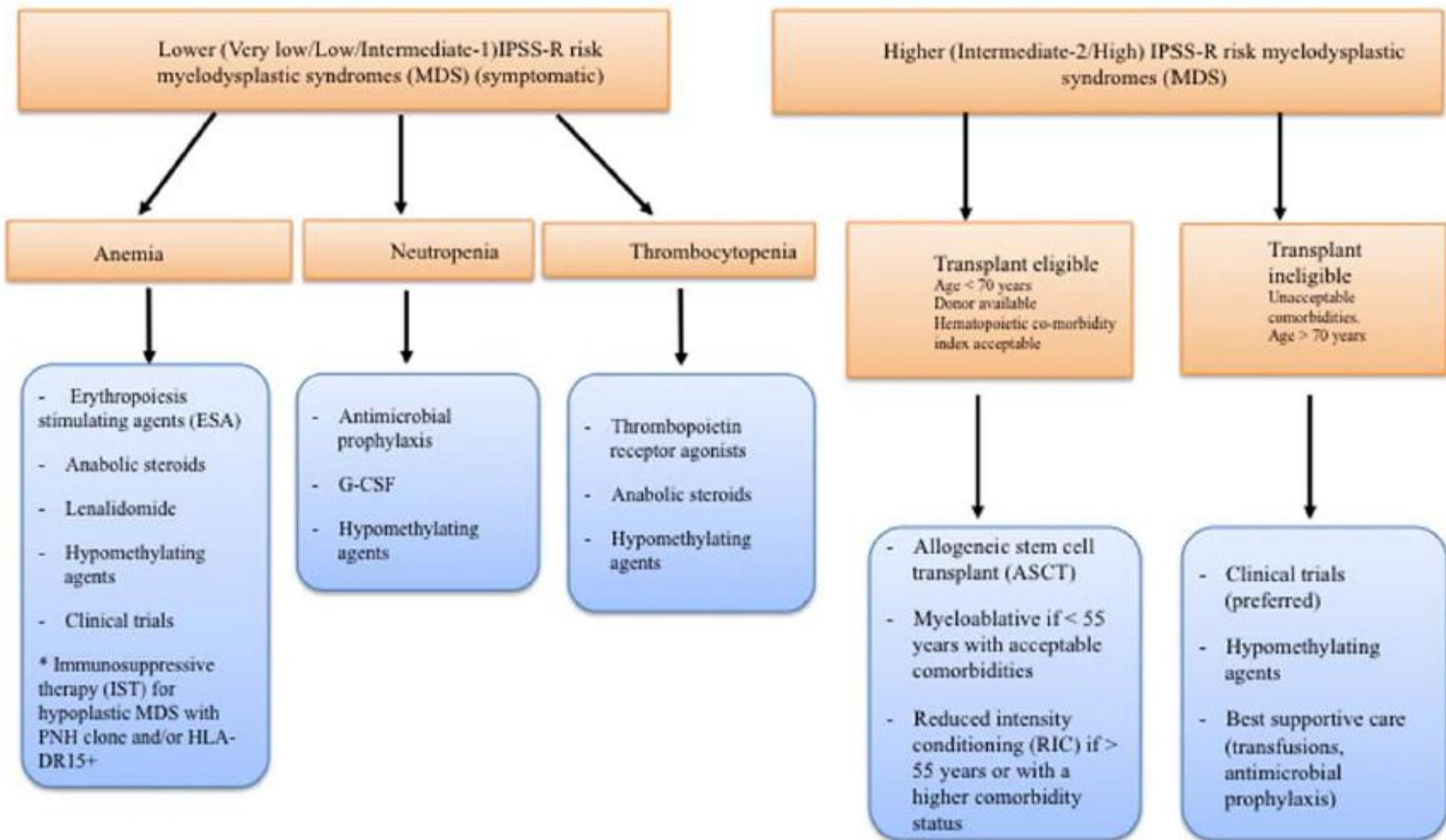
TRI is calculated as the sum of individual score values

HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation comorbidity index



Della Porta MG, et al. Blood. 2014;123:2333-42

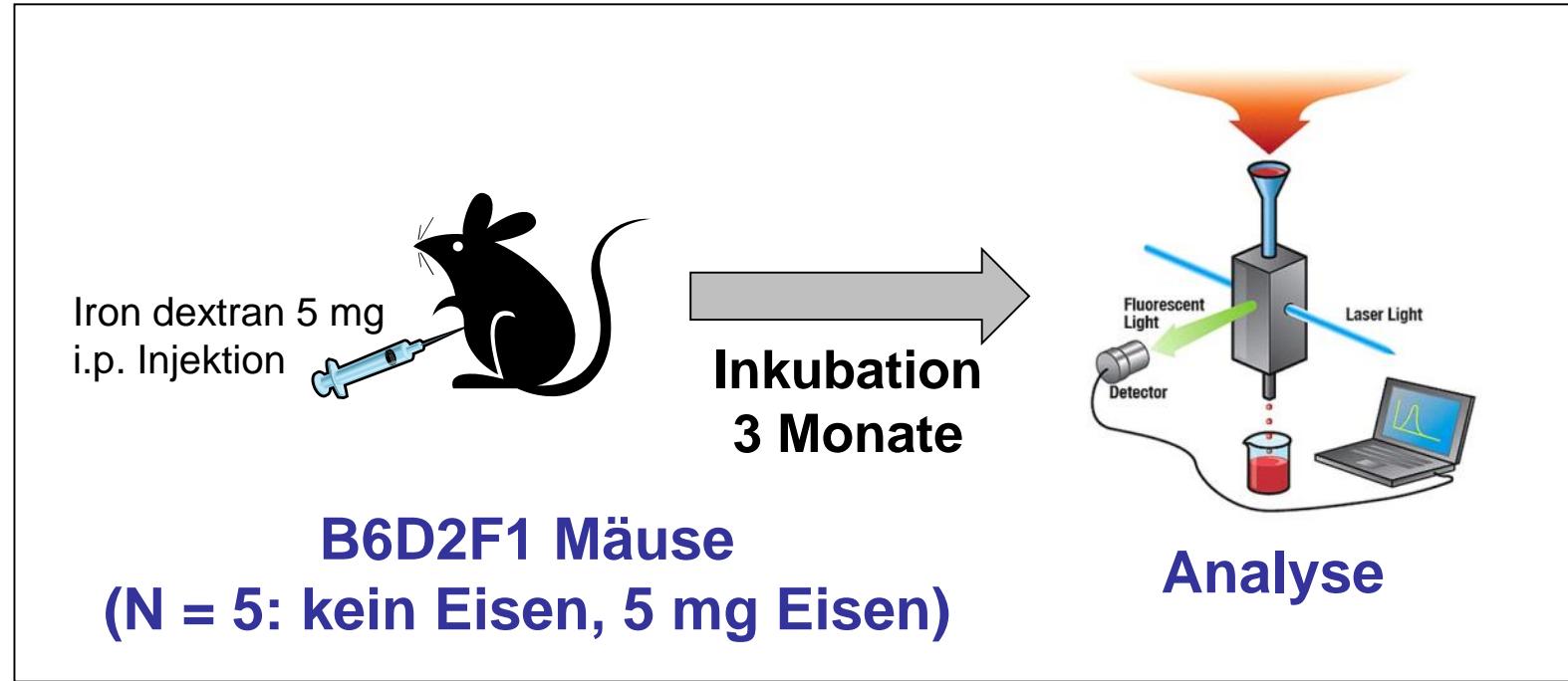
Therapiealgorithmen beim MDS des Erwachsenen in Abhängigkeit vom IPSS-R



Gangat, et al. Am. J. Hematol. 2016;91:76-89

Störungen der Hämopoese als Folge einer Eisenüberladung

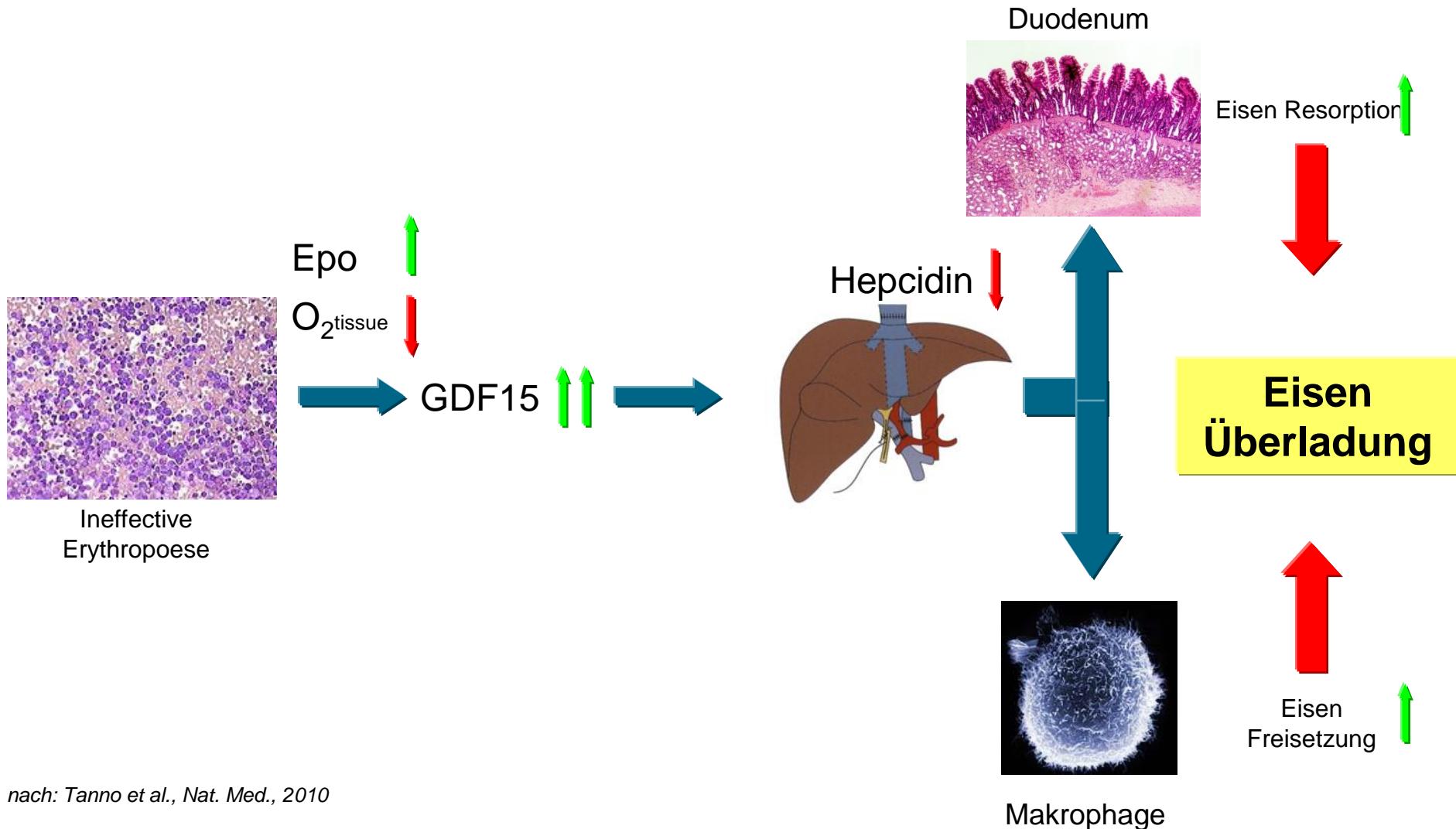
Eisenüberladung induziert Apoptose in erythroid precursors¹



In vitro Erythropoese (BFU-E) war in MDS Patients mit erhöhtem Serumferritin (2.35 vs 10.1; $p < 0.004$) ebenso vermindert wie in den getesteten Mäusen²

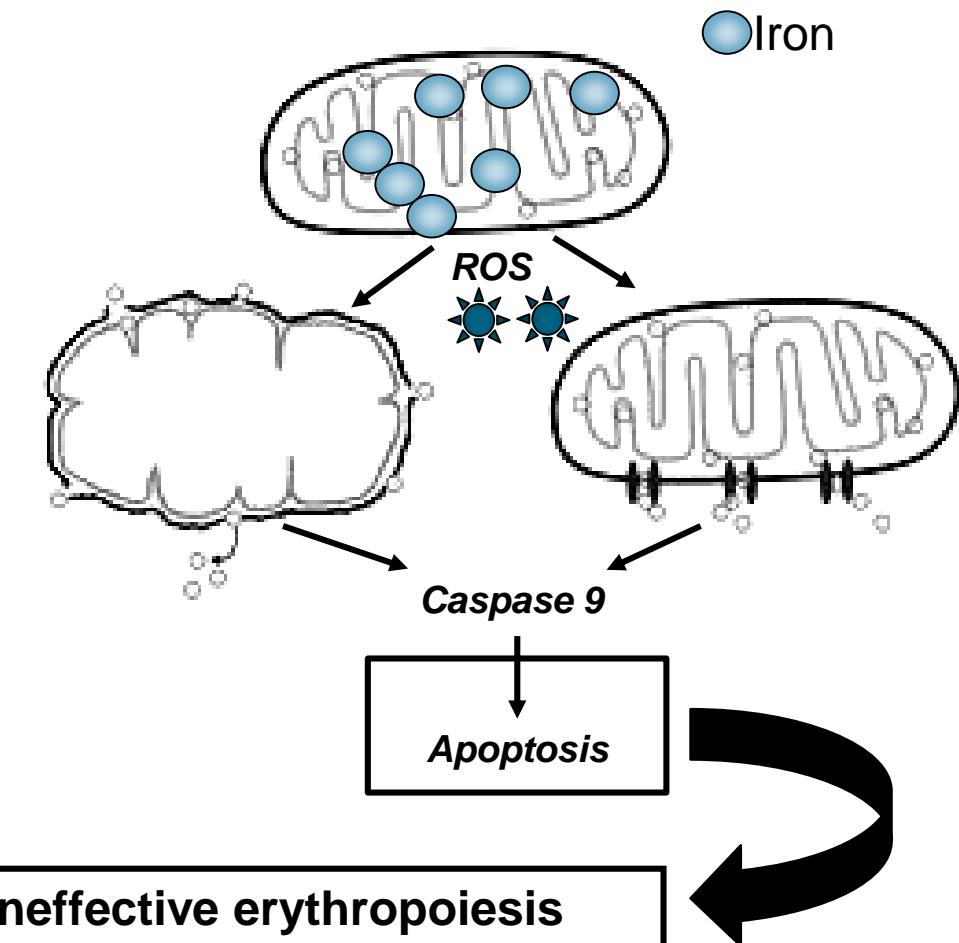
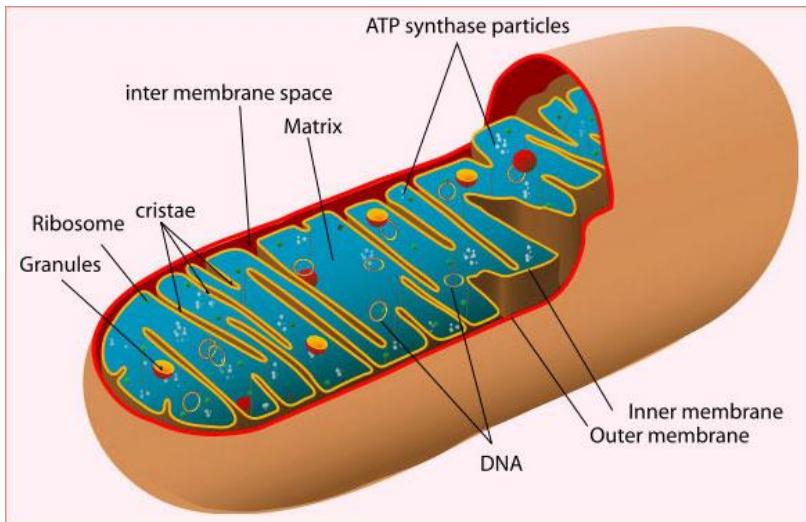
1. Chan LSA, et al. Blood. 2010;116:[abstract 122].
2. Hartmann J, et al. Blood. 2008;112:[abstract 2694].

(Zusätzliche) Eisenüberladung durch ineffective Erythropoese



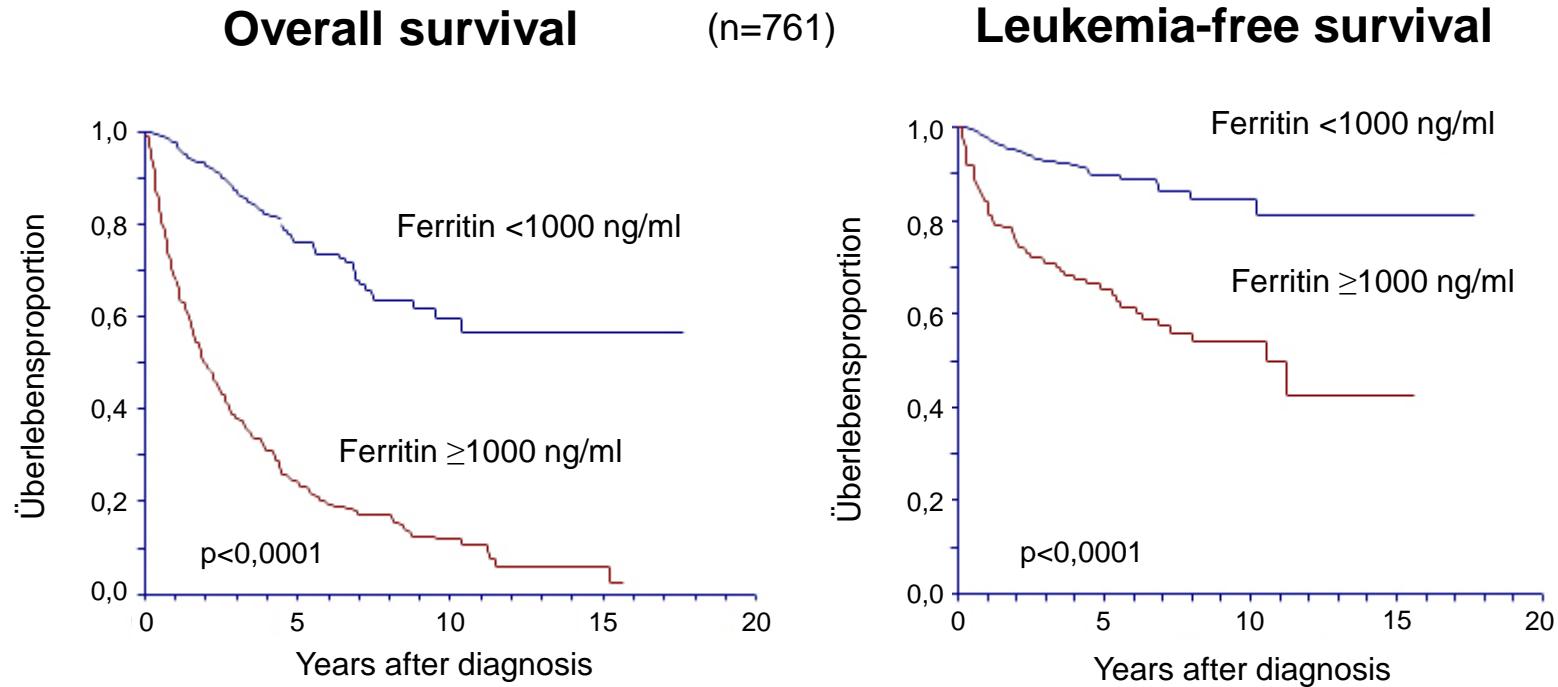
nach: Tanno et al., Nat. Med., 2010

Noch mehr Stress: Aktivierung der Caspase-Kaskade durch ROS infolge erhöhtem NTBI



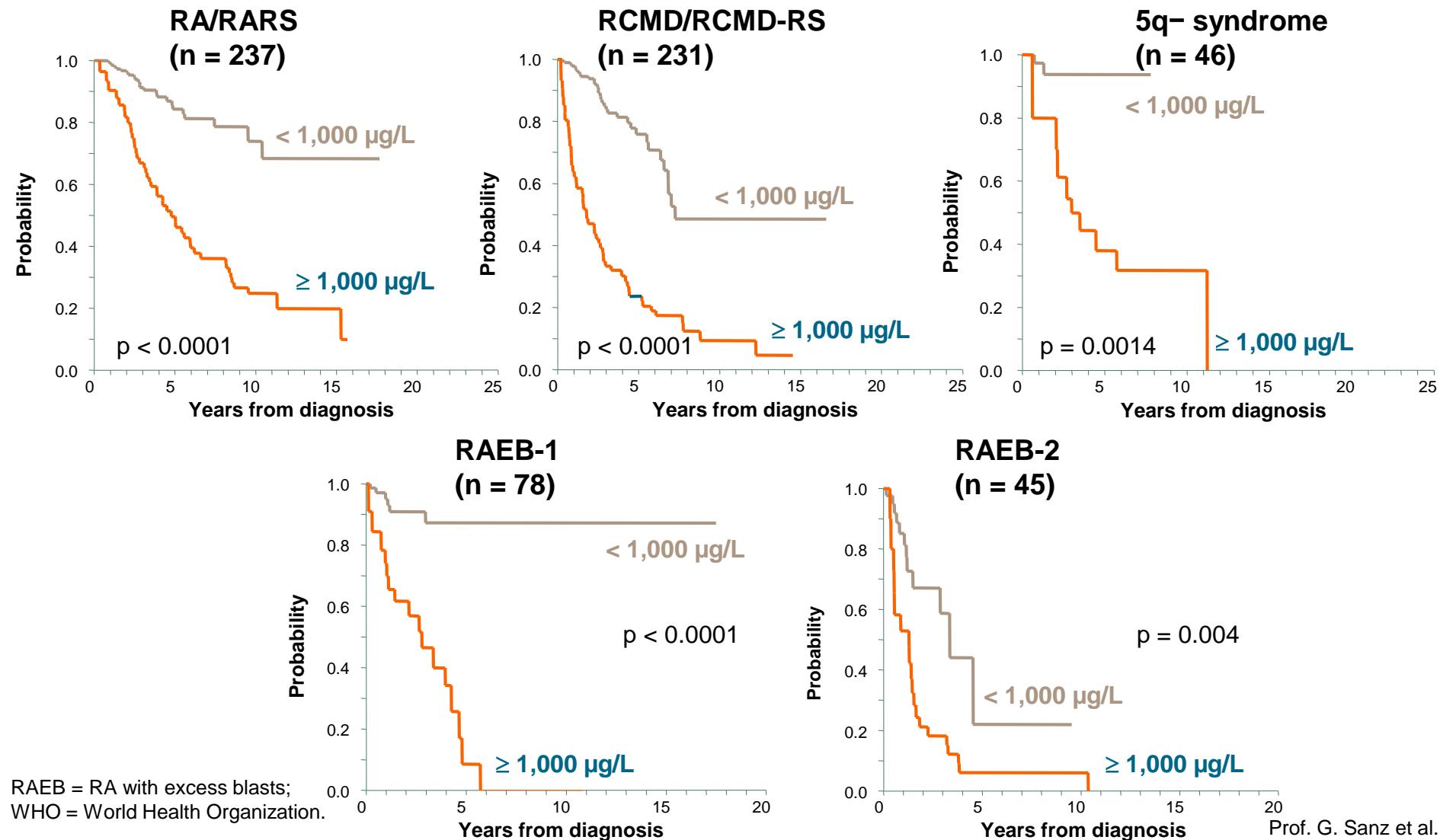
Zuo Y, et al. Cell Res. 2009;19:449-57.

Eisenüberladung als unabhängiger, negativer prognostischer Faktor für das OS in polytransfundierten MDS Patients



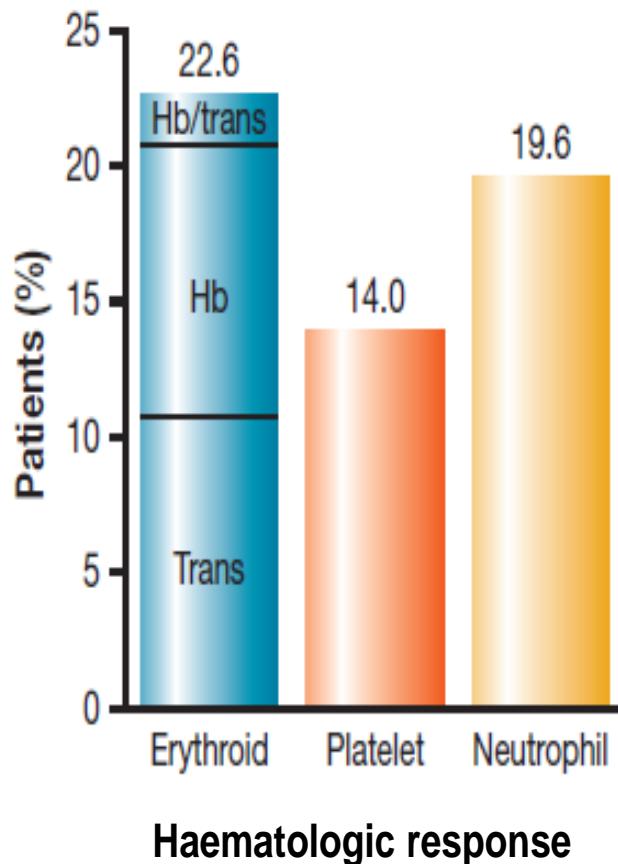
Die Eisenüberladung (Serumferritin ≥ 1000 ng/ml) verkürzt das OS und das LFS bei MDS Patienten

Overall survival gemäss WHO Kategorie und Serumferritin Spiegel

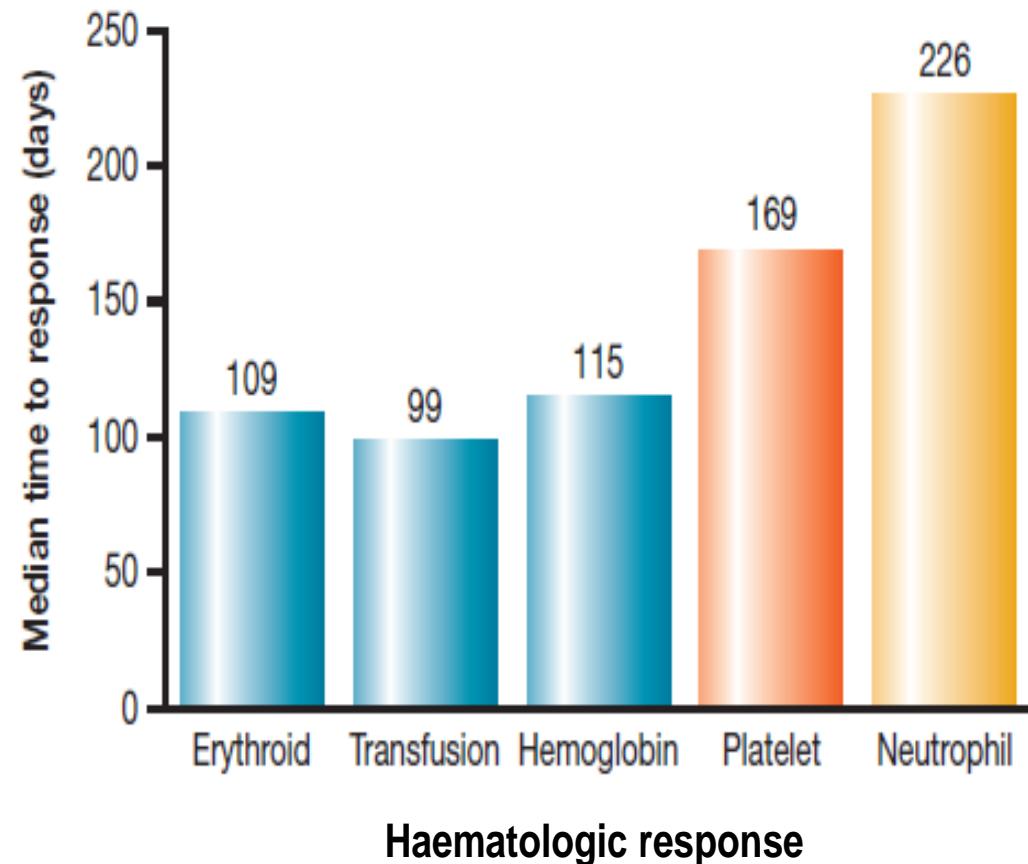


Verbesserung der Blutwerte durch Deferasirox bei MDS: Ergebnisse der EPIC2409 Studie

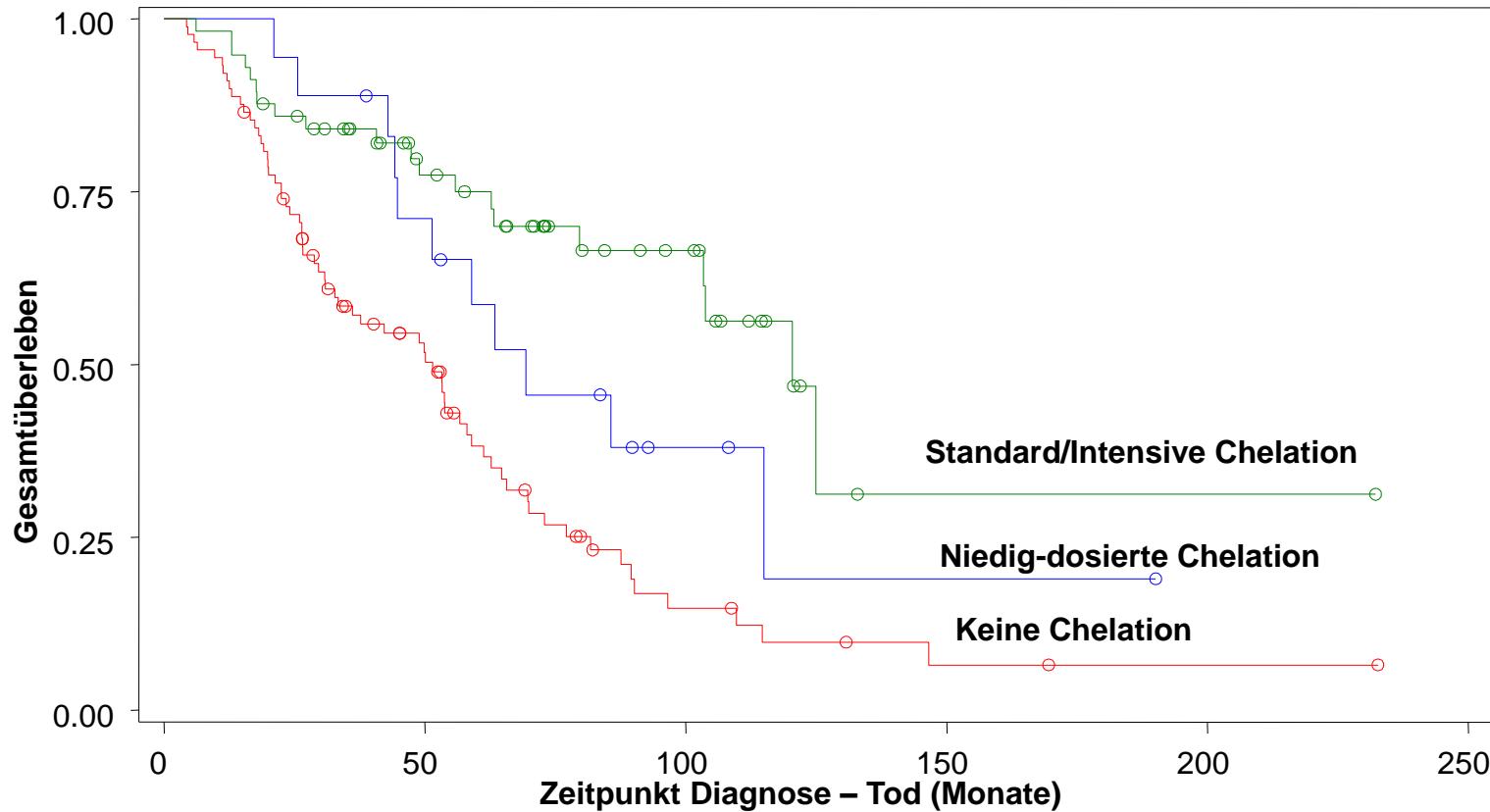
(A)



(B)

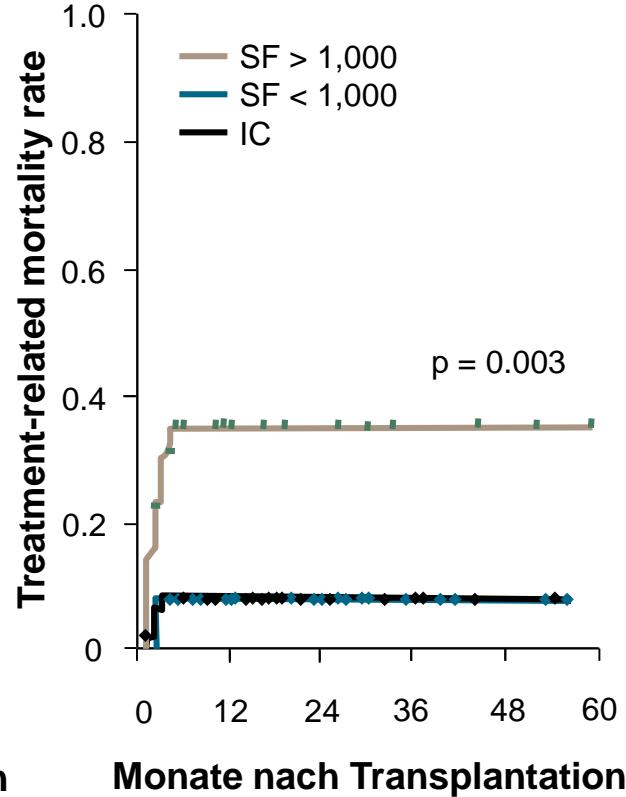
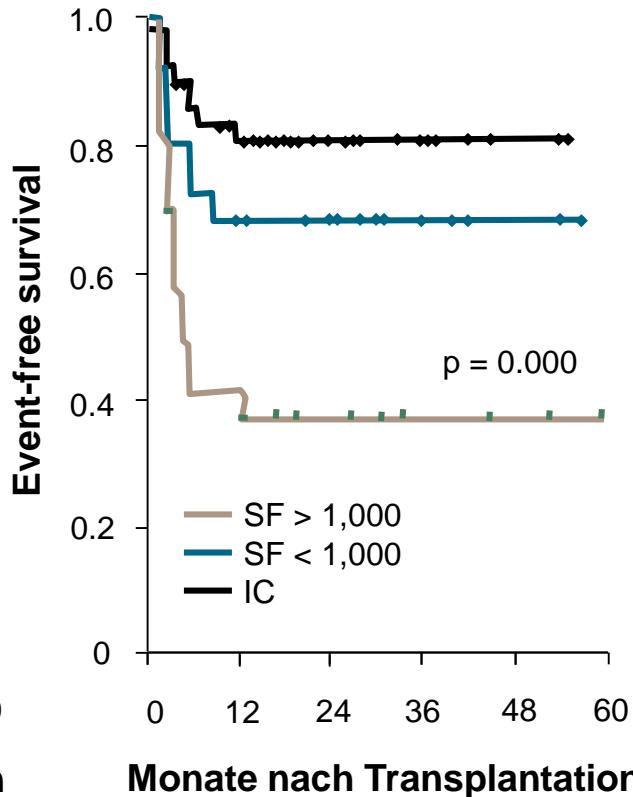
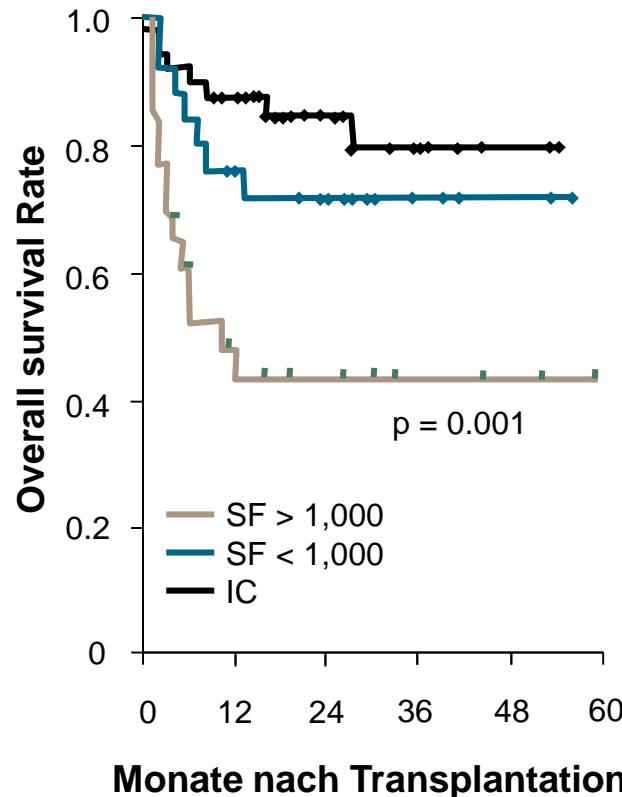


Zusammenhang zwischen Überleben und Eisenchelation beim MDS



Rose et al., ASH 2007- #249 -

Konsequente Eisenchelation vor SZT verbessert das OS



ICT = iron chelation therapy;

SF > 1,000 = patients with serum ferritin $\geq 1,000 \mu\text{g/L}$ at the time of HSCT;

SF < 1,000 = patients with serum ferritin $< 1,000 \mu\text{g/L}$ at the time of HSCT, without ICT;

IC = patients with serum ferritin decreased to $< 1,000 \mu\text{g/L}$ with ICT before HSCT.

Lee JW, et al. Bone Marrow Transplant, 2009;44:793-7.

Triemli An Ihrer Seite

Eisenchelation beim MDS: Was ist der Benefit?

Geringere Inzidenz kardialer Ereignisse,
Diabetes und Leberinsuffizienz

Weniger Infektkomplikationen

Verbesserung der Hämopoese

Reduktion des Transformationsrisikos

Verbessertes Outcome nach allo-SZT

Verbessertes
Gesamt-
überleben?

SCT = stem cell transplantation.

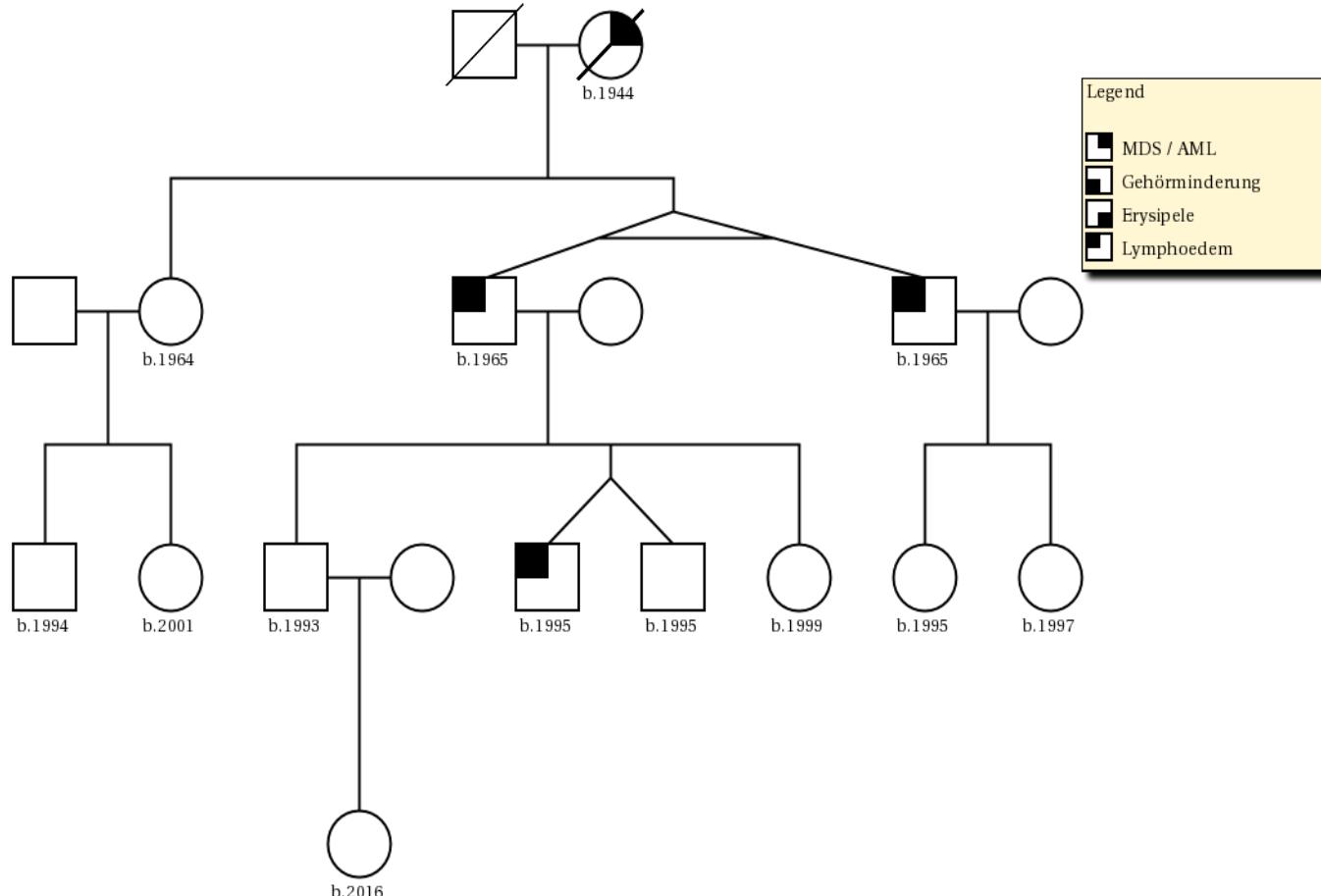
Interessantes aus unserer Klinik

Fallvorstellung



- 18 J.
- Primäres Lymphoedem, wiederholte Erysipel(e)
- Bilaterale Pneumonie
- Familienanamnese

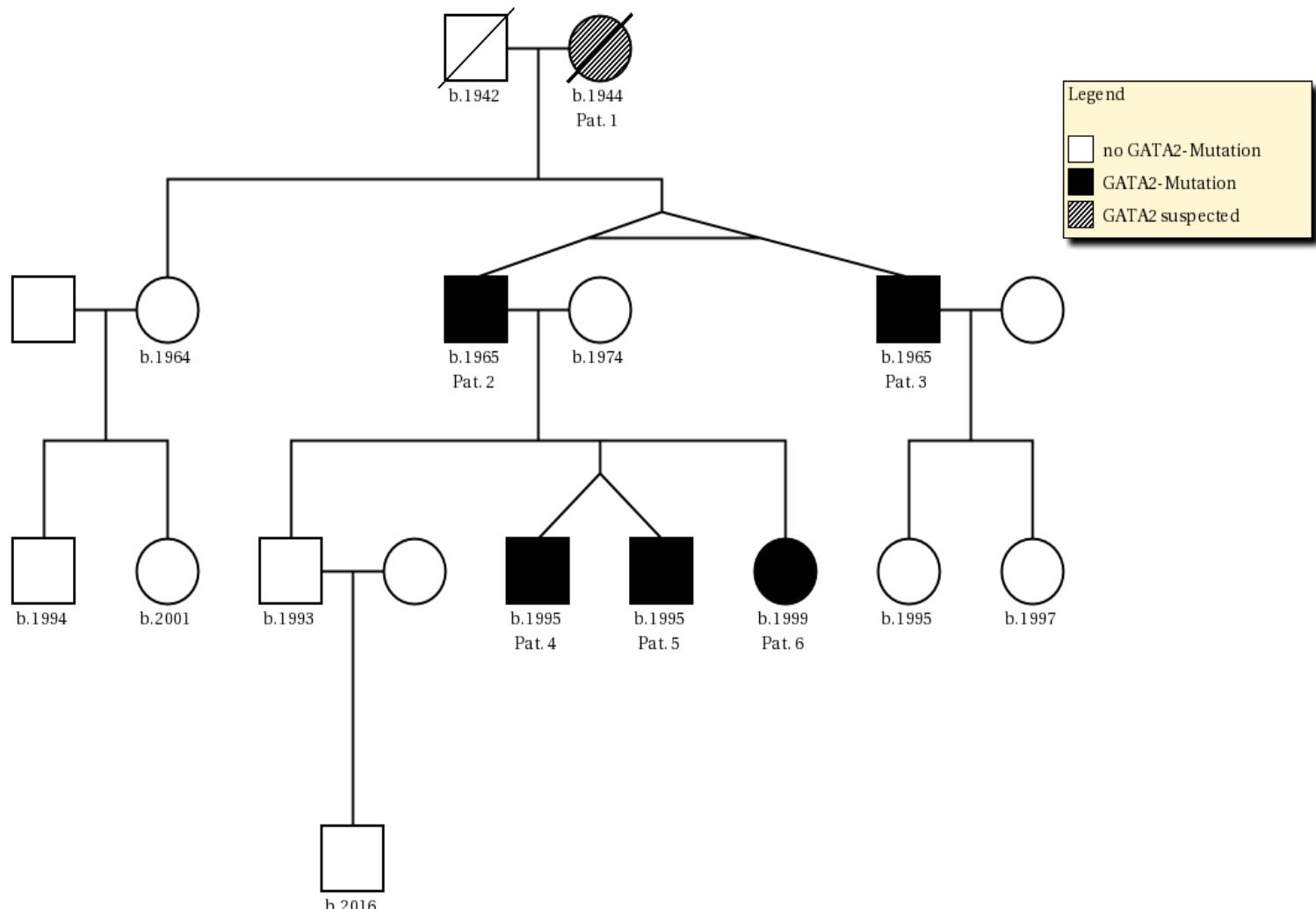
Familienanamnese



Details der betroffenen Patienten

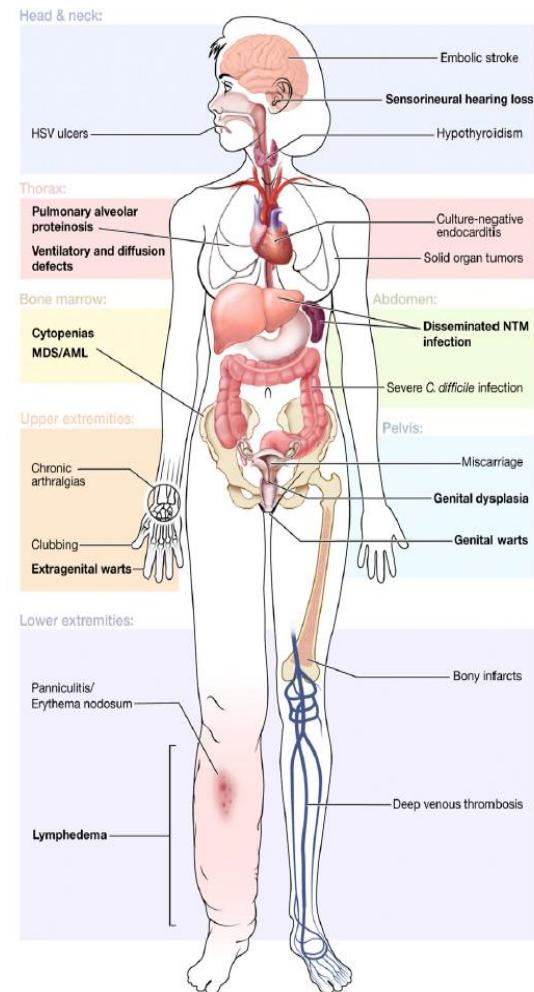
No. ¹	Age at onset of illness	Sex	Karyotype	Blood Values (abnormal findings only)	Bone marrow	Further clinical symptoms
1	47 years ²	f	unknown	WBC 1.9 G/L lymphocytes 0.7 G/L neutrophils 0.8 G/L monocytes 0.08 G/L ³	AML M2 (FAB)	lymphedema (?), recurring infections, bleeding, Raynaud's phenomenon, aphthous stomatitis
2	childhood	m	GATA2 (W360R)	WBC 2.0 G/L lymphocytes 1.0 G/L neutrophils 0.9 G/L monocytes 0.1 G/L	hypocellular, few dysplastic findings	unilateral lymphedema, hearing loss, recurring erysipelas, severe pneumonia, warts
3	50 years	m	GATA2 (W360R)	no abnormal values	hypercellular, few dysplastic findings	bilateral lymphedema, pneumonia, shingles, warts
4	18 years	m	GATA2 (W360R)	WBC 2.7 G/L, lymphocytes 1.3 G/L neutrophils 1.0 G/L monocytes 0.1 G/L	MDS RCMD (WHO 2008)	lymphedema (left leg), recurring erysipelas, bilateral pneumonia, warts
5	20 years	m	GATA2 (W360R)	no abnormal values	no definite dysplastic findings	bilateral lymphedema, warts
6	-	f	GATA2 (W360R), monosomy 7	Hb 11.0 g/dl WBC 2.6 G/L neutrophils 1.0 G/L	hypocellular, no definite dysplastic findings	warts, aphthous stomatitis

GATA2 Mutation?



GATA2 Mutation - Wissenswertes

- Emberger Syndrom
 - Lymphoedeme, Hörminderung, MDS/AML
- MonoMac (monocytopenia and mycobacterial infections syndrome)
 - Immunodefizienz (typisch NTM-Infektionen), pulmonal alveolare Proteinose, MDS/AML
- Dendritic cell/monocytopenia/NK-cell/B-cell lymphoid deficiency
 - Immunodefizienz (typisch NTM-Infektionen), pulmonal alveolare Proteinose, MDS/AML
- familiäres MDS/AML Syndrom



Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-821.

Triemli **An Ihrer Seite**

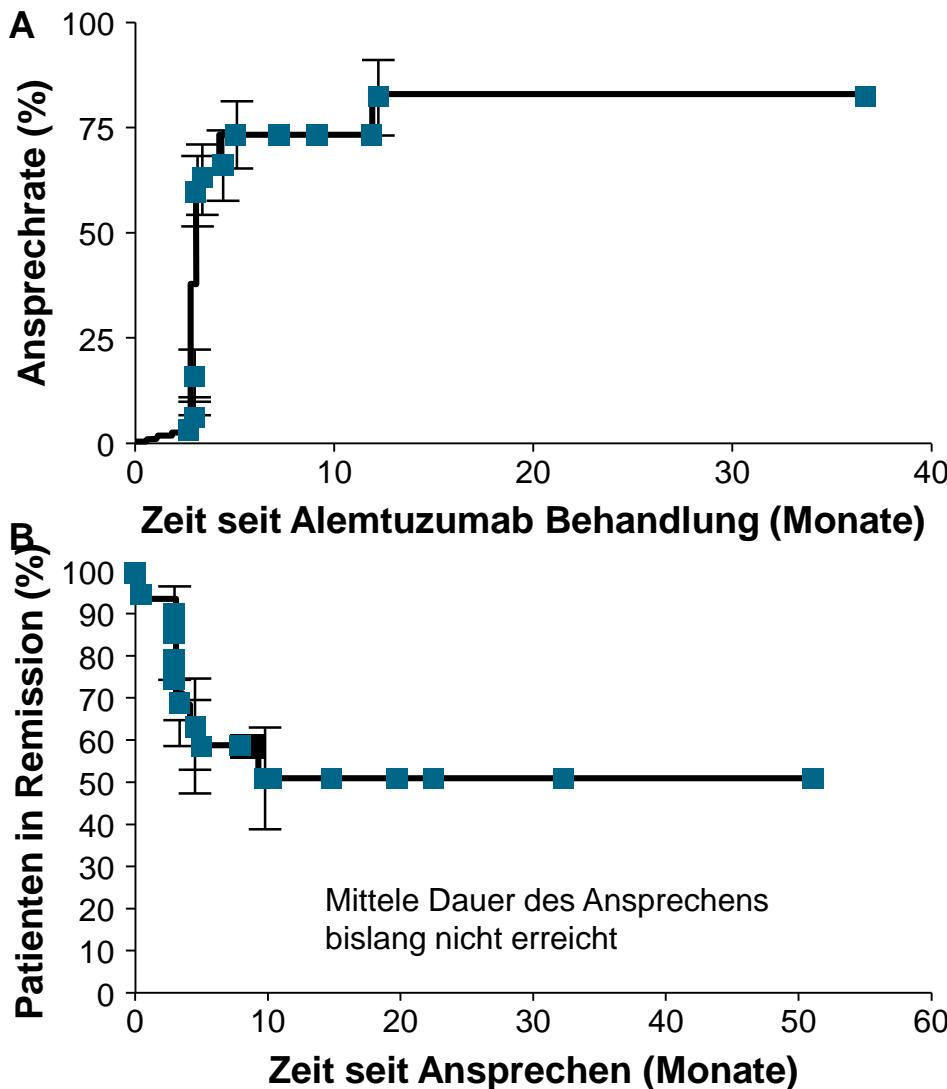
Neue Substanzen

Klinische Entwicklung einer oralen Formulierung von Azacytidine (CC486) beim low-risk MDS

- Phase I/II Studie
- 55 MDS-Patienten (Altersmedian 72 J.) mit IPSS low o. int-1
- Transfusionspflichtige Anämie o. Hb<9 g/dl o. Thr<50 G/l
- CC-486 p.o. 300mg qd (14/28d o. 21/28d)
- Toxizität und Wirksamkeit – Ansprechen nach 6 Zyklen

Ansprechen	%
CR+PR-HI+TI	38
CR	8.3
HI	31
mCR	25
RBC-TI	34
Platelet-TI	0

Alemtuzumab beim Int-1-risk MDS: Anhaltende Verbesserung der Blutwerte und zytogenetische Remissionen



Phase II Studie, Alemtuzumab 10 mg IV für 10 Tage

**77% (17 of 22) Int-1 Patienten und
57% (4 of 7) Int-2 Patienten haben
angesprochen**

Mittlere Zeit bis zum Ansprechen: 3 Monate

57% (4 of 7) Respondenten mit cytogenetischen Abnormalitäten vor Behandlung hatten eine normale Zytogenetik nach 1 Jahr

56% (5 of 9) der ansprechenden Patienten hatten nach 12 Monaten normale BB-Werte

78% (7 of 9) Patienten wurden Transfusionsunabhängig

Alemtuzumab könnte eine interessante Alternative zu ATG in ausgewählten MDS Patienten sein, die auf eine IST ansprechen

Sloand EM, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5166-73.

Triemli **An Ihrer Seite**

Neue Substanzen/Kombinationen beim MDS

- Lower Risk MDS:
 - Oral Azacitidine (CC-486)
 - Eltrombopag
 - Luspatercept
 - Sotatercept
- Higher Risk MDS:
 - Rigosertib
 - Azacitidine combinations
 - Vorinostat
 - Rigosertib
 - Eltrombopag
 - Birinapant
 - Lenalidomide
 - Entinostat
 - Pracinostat
- Other novel agents/combinations
 - Guadecitabine (SGI-110)
 - Sapacitabine (CYC682)
 - Clofarabine plus LDAC
 - Vosaroxin plus Decitabine
 - Ibrutinib
 - Bcl-2 inhibitors
 - PD-1 pathway inhibitors
 - IDH1/2 inhibitors
 - WT1 peptide vaccine
 - Targeted agent for splice factor mutations

Man sollte die Ziele beim MDS des Erwachsenen nicht zu hoch hängen....



Aber auch nicht zu spät kommen!



Vielen Dank!!!!