

Welt MDS-Tag, 25.10.2019

Dr. med. Gregor Stehle
OA Stv. Hämatologie
Universitätsspital Basel



MDS Plattform Schweiz

Eine Gruppe von



Ganz kurz zur Gliederung des Vortrags

- 2 Teile
- Ich möchte von der Gliederung des Programms etwas abweichen:

➤ 1. Teil:

1. Was ist ein MDS
2. Wie entsteht ein MDS
3. Warum entsteht ein MDS
4. Häufigkeit
5. Symptome
6. Diagnosestellung

➤ 2. Teil:

1. Therapie
2. Ausblick

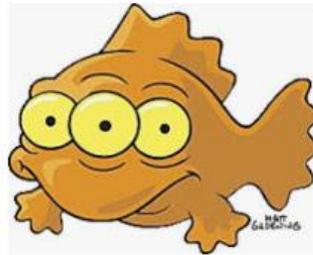
Sie dürfen mich für Fragen jederzeit unterbrechen.
Es wird genügend Zeit für Diskussionen bleiben.

Was ist ein MDS?

Myelo-



Dysplastisches



Syndrom

Kombination
von
Symptomen

Es handelt sich also um eine Kombination von Symptomen, verursacht durch eine Dysplasie des Knochenmarks

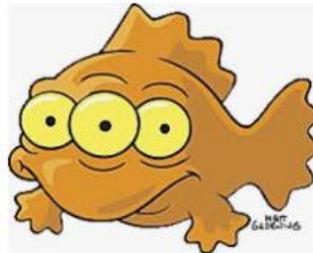
Was ist ein MDS?

Myelo-



Das **Knochenmark ist voll** mit Zellen

Dysplastisches



Diese Zellen im Mark sind aber nicht normal, sondern **dysplastisch** → Fehlfunktion → es kommen keine gesunden Zellen mehr ins Blut

Syndrom

Kombination
von
Symptomen

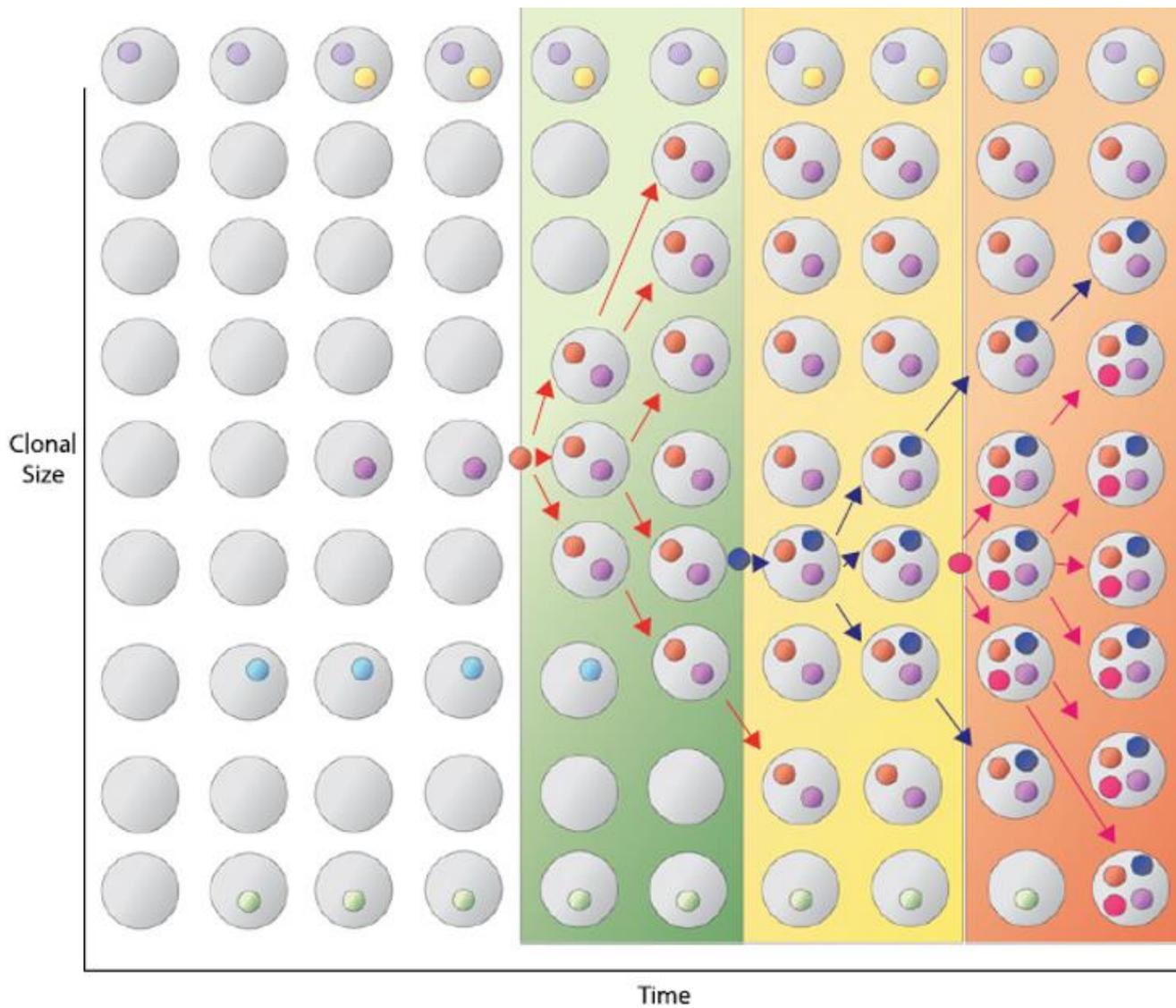
Das **Blut** ist somit **leer**, dadurch entstehen die **Symptome**:

- zu wenig rote → **Müdigkeit**
- zu wenig weisse → **Infekte**
- zu wenig Plättchen → **Blutungen**
- seltener, ca. 10% der Fälle, **Entzündung** ohne Infekt (durch gestörtes Immunsystem)

Wie entsteht ein MDS?

- Ursprung: **Blutstammzelle**
 - = «Mutterzelle», aus der durch unzählige Teilungen unser Blut entsteht
 - sitzt im Knochenmark
 - über die Jahre kommt es zu genetischen Mutationen
 - durch diese Mutationen funktioniert diese Zelle nicht mehr nach den normalen Regeln unseres Körpers, sie wird dadurch zur Krebszelle
 - Krebszellen haben gegenüber gesunden Zellen einen Wachstumsvorteil und verdrängen diese → anstelle von vielen verschiedenen gesunden Zellen, gibt es nur noch die Zellen, die von der kranken Stammzelle abstammen.
 - Es handelt sich sozusagen um Kopien der gleichen Zellen, dies wird als «Klon» bezeichnet
- MDS = klonale Erkrankung der Blutstammzelle





Steensma et al., Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes, BLOOD 2015

Warum entsteht ein MDS? Warum kommt es zu diesen Mutationen?

- **In den meisten Fällen: unklar** (Pech) = primäre Formen von MDS
- Abzugrenzen davon sind: sogenannte «**therapieassoziierte**» Formen. Hier kommt es zur Schädigung der Blutstammzelle durch vorangegangene **Bestrahlung** oder **Chemotherapie**. Latenzzeit durchschnittlich 2-6 Jahre.
- seltene Formen
 - Langjährige Exposition (mind. 10-20 Jahre lang) gegenüber organischen Lösungsmitteln, z.B. **benzol**haltigen Stoffen, Berufsgruppen: Maler, Lackierer, Arbeiter an Tankstellen oder Flughäfen
 - **Radioaktive** Strahlung (Atombombe Japan 1945, Reaktorunfall Tschernobyl 1986)



Bedeutet «genetische Mutation», dass ein MDS vererbbar ist?

NEIN (nicht vererbbar und nicht ansteckend!)

Es ist eine erworbene Krankheit, d.h. die Mutationen passieren nur in den Blutstammzellen, nicht in anderen Körperzellen.

Häufigkeit von MDS

- Insgesamt: 5 neue Fälle pro 100'000 Menschen pro Jahr
- **ABER: es ist eine Erkrankung des höheren Alters!**
 - durchschnittliches Alter bei Diagnose 70-75 Jahre
 - Im Alter aber steigt die Häufigkeit deutlich → in der Population > 70J. Liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei ca. 50 pro 100'000 Menschen pro Jahr
- Warum mehr im Alter?
 - Je mehr Zeit vergeht, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass es in der Blutstammzelle zu Mutationen kommt
 - Gewisse Umwelteinflüsse müssen über viele Jahre wirken, um Mutationen auszulösen (z.B. Benzol)
 - Auch viele andere Krebsformen sind im Alter häufiger → Chemotherapie und Radiotherapie nehmen im Alter zu

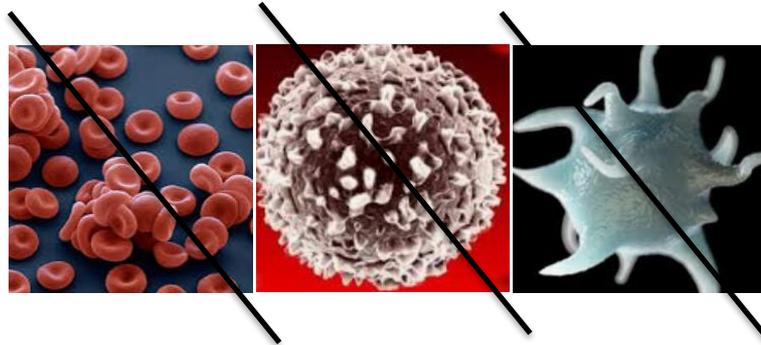


Wie wird die Diagnose gestellt?

1. **Symptome:** Müdigkeit, Infektion, Blutung, «Inflammation» (Entzündung ohne Infekt), Atemnot, fehlende Leistung, schwere Beine, Blässe

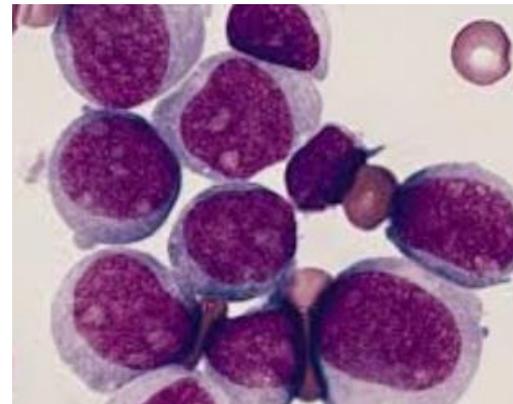
2. **Blutbild:**

- a) Anämie (keine roten)
- b) Leukopenie (keine weissen)
- c) Thrombopenie (keine Plättchen)



3. **Knochenmarkuntersuchung**

- a) Frage nach Dysplasie
- b) Frage nach **Blasten** →
- c) Frage nach anderer Ursache für Blutarmut



4. **Genetische Tests**

Wie ist der natürliche Verlauf der Krankheit?

- Extrem heterogen: Lebensdauer ab Diagnose **Monate bis Jahrzehnte**

- Kann man die Lebensdauer voraussagen? **Natürlich nicht genau, aber man kann eine ungefähre Einschätzung machen (Scores)** → Prognose abhängig von:
 - Schwere der Blutarmut
 - Vermehrung von Blasten → höheres Risiko für Übergang in Leukämie
 - Genetische Veränderungen

- **Woran sterben Patienten mit MDS?**
 - Progression in **Akute Leukämie**
 - Folgen der fehlenden Blutzellen
 1. Anämie → Transfusion → diese enthalten viel Eisen → **Eisenüberladung**, d.h. die Organe fangen an zu rosten und arbeiten nicht mehr (Herz, Leber, Bauchspeicheldrüse...)
 2. Leukopenie → tödliche **Infektion**
 3. Thrombopenie → schwere **Blutung**
 - Erhöhtes Risiko für Herz-/Kreislaufkrankungen (**Herzinfarkt, Hirnschlag...**)
 - Andere Ursachen ohne Zusammenhang mit MDS

Wie geht es nach der Diagnose weiter?

- 2 Szenarien
 1. Die Diagnose war eine **Zufallsdiagnose**: Routine-Check bei Hausarzt → dieser stellt eine Blutarmut fest → Abklärung → Diagnose MDS
 2. Es bestehen **Symptome** von Blutarmut → Abklärung → Diagnose MDS
- Abschätzung des Risikos (**Scores**)
- Bei Zufallsdiagnose kann oft mit einer Behandlung zugewartet werden
- Bei Symptomen ist eine Therapie erforderlich



Therapie?

■ Kann man MDS heilen?

- Ja, ABER nur mit einer **allogenen Stammzelltransplantation** (gesunde Stammzellen von einer andere Person)

■ Können alle Patienten eine allogene Stammzelltransplantation bekommen?

- Nein, nur die wenigsten.
- Warum? Sehr intensive Therapie → In höherem Alter oder bei Begleiterkrankungen stirbt man an den Folgen der Therapie
- Maximales Alter für allogene Stammzelltransplantation: 70-75 J.

■ Muss man MDS heilen?

- In vielen Fällen nicht nötig, da man noch viele Jahre gut mit der Krankheit leben kann. D.h. viele Patienten sterben nicht durch das MDS, sondern mit dem MDS.

Therapie von Patienten > 75J. oder schwere Begleiterkrankungen (Transplantation nicht möglich)

- Hier stellen sich zum Zeitpunkt der Diagnose folgende **entscheidende Fragen**:
 1. Wie ist die **Prognose** des MDS?
 2. Braucht es überhaupt eine Therapie?
 3. Wollen wir nur **Symptome** behandeln oder **Leben verlängern**?

- Patienten mit «**Niedrigrisiko-MDS**» = gute Prognose, Lebenserwartung von mehreren Jahren
 - sind Symptome vorhanden?
 - ✓ Nein → keine Therapie
 - ✓ Ja → Therapie der Symptome

- Patienten mit «**Hochrisiko-MDS**» = schlechte Prognose, Lebenserwartung von Monaten bis wenigen Jahren
 - sind Symptome vorhanden
 - ✓ Nein → keine Therapie (wichtige Information: eine frühe Therapie verbessert die Prognose nicht!)
 - ✓ Ja → Therapie mit Ziel, das Leben zu verlängern

Therapie von Patienten > 75J. oder schwere Begleiterkrankungen (Transplantation nicht möglich)

■ Symptomatische Therapie

- Ziel: Anheben der Blutzellen, Verbesserung der Lebensqualität
- Möglichkeiten:
 1. Anämie:
 - a) **EPO** +/- G-CSF
 - b) **Blut-Transfusion** plus Eisenchelation
 - c) **Revlimid**® für besondere Unterform von MDS
 2. Leukopenie: G-CSF (wird aber nicht empfohlen)
 3. Thrombopenie: **Revolade**® (Tablette, nur für Niedrigrisiko-MDS)

■ Ursächliche Therapie

- Ziel: Leben verlängern, Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität
- Möglichkeiten:
 1. **Vidaza**® (Spritze unter Haut)
 2. **Revlimid**® (Tablette) für besondere Unterform von MDS
 3. Chemotherapie in tiefer Dosis (z.B. Cytarabin)

Therapie von Patienten > 75J. oder schwere Begleiterkrankungen (Transplantation nicht möglich)

▪ Einige praktische Tipps zu den Therapien

➤ EPO

1. muss HOCH dosiert werden, bevor man von «Therapie-Versagen» sprechen kann
2. bei fehlendem Ansprechen auf hohe EPO-Dosis, kann die Ergänzung durch G-CSF zum Ansprechen führen
3. wenn nach 6-12 Wochen mit hoher Dosis und zusätzlich G-CSF immer noch kein Ansprechen, dann sollte die Therapie gestoppt werden

➤ Regelmässige **Bluttransfusionen**

1. bei Lebenserwartung > 2 J. sollte ab ca. 20 Blutkonserven eine **Eisenchelation** (Tablette) begonnen werden, um den Körper vor verrosteten zu schützen.
2. Hauptproblem der Eisenchelation: kann Nieren schädigen

Therapie von Patienten > 75J. oder schwere Begleiterkrankungen (Transplantation nicht möglich)

▪ Einige praktische Tipps zu den Therapien

➤ **Revolade®**

1. auch hier braucht es z.T. Geduld mit Dosissteigerung alle 2 Wochen (max. 16 Wochen)

➤ **Vidaza®**

1. hier braucht es z.T. viel Geduld (4-6 Monate), bevor ein Ansprechen kommt

➤ **Revlimid®**

1. Nur für MDS sogenannt 5q- (= besondere genetische Veränderung, ca. 15% aller MDS)

Therapie von Patienten < 75J. ohne Begleiterkrankungen: Ziel allogene Stammzelltransplantation

▪ Wer?

- Fit genug (Alter, Begleiterkrankungen)
- Hochrisiko-MDS
- Niedrigrisiko-MDS mit Komplikationen (z.B. schwere Infekte)

▪ Wann?

- prinzipiell so früh wie möglich

▪ Wie?

- Vorbereitung mit intensiver Chemotherapie oder Vidaza® (Ziel: MDS schon vor der Transplantation zurückdrängen)
- Unmittelbar vor der Transplantation Ausschalten des eigenen Immunsystems, um für das neue Immunsystem Platz zu machen (dies geschieht durch Chemotherapie u/o Bestrahlung)
- dann Gabe der neuen Stammzellen als Infusion

Therapie von Patienten < 75J. ohne Begleiterkrankungen: Ziel allogene Stammzelltransplantation

▪ **Komplikationen?**

- Schwere Infektionen (da Immunsystem während Wochen bis Monaten stark geschwächt)
 - Nebenwirkung von Chemotherapie/Bestrahlung auf Herz, Lunge, Darm...
 - Blutungen, da lange Zeit ohne Plättchen
 - Abstossung
- Alle diese Komplikationen können sehr schwer bis hin zu tödlich verlaufen! Daher braucht der Körper Reserve, um diese intensive Therapie zu überstehen. Diese Reserven sind im höheren Alter oder bei Menschen mit z.B. vorbestehenden Herzproblemen nicht mehr vorhanden.

Ausblick

- Es werden laufend neue Medikamente entwickelt, z.T. vielversprechende Resultate.
- Aktuell läuft eine Studie in der Schweiz für Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, die Transfusionen brauchen (neues Medikament, welches evtl. besser ist als EPO)
 - Medikament heisst «Luspatercept»
 - Studie offen in Bern, Winterthur und Luzern
- Genetische Tests sind jetzt schon wichtig und werden in Zukunft noch wichtiger sein, da gewisse Therapien gezielt Mutationen angreifen können. Ein Teil davon ist bereits Realität (z.B. Revlimid®), ein grosser Teil noch Zukunftsmusik...

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit

Gregor Stehle

Hämatologie Unispital Basel

gregor.stehle@usb.ch

061 328 68 35